

## TEMAS LIVRES APRESENTAÇÃO ORAL

### **TLO-001 - TRISOMY CAUSES ACCELERATED EMBRYONIC DEVELOPMENT. IS THAT AN INDICATION FOR PREIMPLANTATION GENETIC TEST FOR ANEUPLOIDY IN IN VITRO FERTILIZED EMBRYOS?**

*ALECSANDRA PRADO GOMES (CENTRO DE REPRODUÇÃO HUMANA MONTELEONE), HAMILTON DE MARTIN (CENTRO DE REPRODUÇÃO HUMANA MONTELEONE / UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), MARIANA GOMES FUJII (CENTRO DE REPRODUÇÃO HUMANA MONTELEONE), MAIARA CONATTI (CENTRO DE REPRODUÇÃO HUMANA MONTELEONE), TATIANA CARVALHO DE SOUZA BONETTI (CENTRO DE REPRODUÇÃO HUMANA MONTELEONE / UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO), PEDRO AUGUSTO ARAÚJO MONTELEONE (CENTRO DE REPRODUÇÃO HUMANA MONTELEONE / UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO)*

Introduction: Human embryos are affected by a high rate of aneuploidy, around 35 in natural conceptions, and this prevalence is expected to be higher in pre-implantation embryos derived from in vitro fertilization (IVF). Preimplantation genetic testing for aneuploidies (PGT-A) is currently used in IVF to minimize the chances of transferring genetically abnormal embryos.

Objective: The aim of this study was to analyze the association of trisomy with the embryo morphokinetics in embryos derived from IVF.

Methods: This retrospective study included 509 embryos from 109 patients undergoing IVF between April/2018-September/2019. Mature oocytes were fertilized by ICSI and cultured in a time-lapse monitoring system (Embryoscope®). Blastocysts were biopsied for PGT-A and analyzed at Igenomix Brasil through Next Generation Sequencing (NGS). Twenty-seven embryos presenting trisomy of chromosomes 13, 15, 16, 18, 21 and 22 were selected and a matched analysis was performed, since a euploid embryo from the same patient was selected as a control for each trisomic embryo.

Results: The women age was  $38.0 \pm 3.0$  years and euploid blastocyst rate was 36.3. Two-way repeated measured ANOVA was performed based on times for achieving pronucleous-fade, two-cells, three-cells, four-cells, five-cells, eight-cells, nine-cells and blastocyst. Embryo morphokinetics significantly differed between euploid and trisomic embryos ( $p=0.052$ ). The pairwise comparisons demonstrated significant difference on times between euploid and trisomic embryos at four-cells ( $40.2 \pm 7.2 \times 37.4 \pm 4.0$ ,  $p=0.049$ ), eight-cells ( $61.0 \pm 10.8 \times 55.9 \pm 7.1$ ,  $p=0.033$ ) and blastocyst ( $112.3 \pm 11.7 \times 106.1 \pm 10.4$ ,  $p=0.013$ ).

Conclusion: In this study, trisomic embryos showed a faster development rate than paired euploid ones. The literature describes the association of accelerated embryonic development with lower success potential, however, the reason for that relationship is not clear. Our findings allow us to hypothesize that decreased implantation potential of faster embryos could be due to chromosomal alteration, specifically trisomy, and to suggest that accelerated embryonic development may be an indication for genetic evaluation. These findings must be confirmed by further studies.

### **TLO-002 - A NEW APPROACH TO SELECT BREAST CANCER GENES RELATED**

*ANA FLAVIA KOHLER (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ- UFPR), JULIANA NOGUEIRA MAXIMIANO (UFPR), RODRIGO COUTINHO ALMEIDA (UFPR), MAURO CASTRO (UFPR), DANIELA GRADIA (UFPR), KARIN BRAUN PRADO (UFPR)*

Breast cancer (BC) is the most frequently diagnosed cancer in women and ranks second among causes for cancer-related death in women. Approximately 90 of BC associated genetics variants are in non-coding regions, including target sequences of microRNAs (miRNAs). Single nucleotide polymorphisms (SNPs) located at the 3'UTR of miRNA targets may interfere with its binding site, reducing effectiveness or abolishing miRNA-mediated repression. We

applied a Naïve Bayesian statistical approach to identify SNPs with an effect in miRNAs binding sites. We predicted 43 SNPs associated with BC to affect the binding site of 160 miRNAs. To confirm these predictions, we decided to functionally validate the SNP rs4245739, predicted to disrupt the binding of MDM4 with miR887-3p and miR191-5p. Dual-luciferase reporter assays were performed in the MDA-MB231 BC cell line. In the presence of the C allele, luciferase activity was significantly decreased by approximately 54 in the presence of miR-191-5p ( $p = 0.0005$ ) and 49 in the presence of miR887-3p ( $p = 0.0005$ ), both vs. negative control (miRNA-negative transfection condition) after 48h. The vector harbouring the A allele showed no significant modulation of luciferase activity when co-transfected with these miRNAs ( $p = 0.3865$  and  $p = 0.9999$ , respectively). Comparisons of both miRNA-transfected conditions for each allele confirmed the capacity of rs4245739 A allele to break miR-191-5p and miRNA-887-3p-mediated luciferase downregulation through the 3'UTR of MDM4. These observations confirm our predictions and might lead future studies to explore the role of miRNA and 3'UTR polymorphisms in breast cancer.

### **TLO-003 - CLINICAL DELINEATION AND MOLECULAR ANALYSIS OF 65 PATIENTS WITH CORNELIA DE LANGE SYNDROME PHENOTYPE**

*MATHEUS AUGUSTO ARAÚJO CASTRO (INSTITUTO DA CRIANÇA - HC/FMUSP), ISABEL MOSCA FURQUIM (INSTITUTO DA CRIANÇA - HC/FMUSP), VERONICA EUN HUE KIM (INSTITUTO DA CRIANÇA - HC/FMUSP), RACHEL SAYURI HONJO (INSTITUTO DA CRIANÇA - HC/FMUSP), DÉBORA ROMEO BERTOLA (INSTITUTO DA CRIANÇA - HC/FMUSP), HIROMI AOI (YOKOHAMA CITY UNIVERSITY), NAOMICHI MATSUMOTO (YOKOHAMA CITY UNIVERSITY), CHONG AE KIM (INSTITUTO DA CRIANÇA - HC/FMUSP)*

Introduction: Cornelia de Lange syndrome (CdLS) was first described in 1933. Since then, variants in five genes (NIPBL, SMC1A, HDAC8, SMC3 and RAD21) were associated with this syndrome. Clinical diagnostic criteria were proposed by Kline in 2018, and several other conditions were recognized as having overlapped clinical features and similar dysmorphisms. Objectives: to perform clinical and molecular analysis of 65 patients with clinically suspected CdLS. Methods: Kline clinical criteria were applied in 65 patients with clinically suspected CdLS and whole exome sequencing (WES) was performed. Analysis of single nucleotide variants (SNVs) and copy number variations (CNVs) were made. Results: CdLS was confirmed in 26 patients (23 NIPBL and 3 SMC1A). 14 patients harbored likely pathogenic or pathogenic SNVs in genes other than those associated to CdLS, leading to diagnosis of the following syndromes: KBG (2 patients), MED13L haploinsufficiency (2 patients), Rubinstein-Taybi, Wiedemann-Steiner, Chung-Jansen, Schuurs-Hoeijmakers, Xia-Gibbs, Coffin-Siris, Kleefstra, MICPCH, ZMYND11 haploinsufficiency and SETD5 haploinsufficiency (1 patient each). CNVs were found in 2 patients: one had a duplication in 17q21.31 and another had a deletion in 9p24.3-p22.3 with an adjacent duplication in 9p22.3. In 23 patients, WES did not find any variant compatible with the patients' clinical picture. Conclusion: CdLS has genetic heterogeneity and clinical features that overlap with other conditions, broadening the differential diagnosis of this condition. Clinical criteria may be especially useful at the first evaluation, but WES showed the criteria may have a significant false positive index, which should be taken into consideration when applying it. Thus, exome sequencing remains an important tool to confirmation of CdLS and to detect other differential diagnosis.

### **TLO-004 - CARACTERIZAÇÃO DE VARIANTES GERMINATIVAS EM GENES DE PREDISPOSIÇÃO AO CÂNCER EM PACIENTES JOVENS COM OSTEOSSARCOMAS E CONDROSSARCOMAS**

*NATHÁLIA DE ANGELIS DE CARVALHO (A.C.CAMARGO CANCER CENTER), KARINA MIRANDA SANTIAGO (A.C.CAMARGO CANCER CENTER), JOYCE MARIA LISBOA MAIA (A.C.CAMARGO CANCER CENTER), MARIA NIRVANA DA CRUZ FORMIGA (A.C.CAMARGO CANCER CENTER), DIOGO CORDEIRO DE QUEIROZ SOARES (A.C.CAMARGO CANCER CENTER), DANIELE PAIXÃO PEREIRA (A.C.CAMARGO CANCER CENTER), FELIPE D'ALMEIDA COSTA (A.C.CAMARGO CANCER CENTER), DIRCE MARIA CARRARO (A.C.CAMARGO CANCER CENTER), GIOVANA TARDIN TORREZAN (A.C.CAMARGO CANCER CENTER)*

Introdução: Os avanços recentes na genômica permitiram o reconhecimento de quase uma centena de genes de predisposição ao câncer (GPCs). Embora as associações de risco estejam bem estabelecidas para os tumores hereditários mais comuns, há uma série de tumores raros, como sarcomas, que podem estar associados a síndromes de câncer hereditário, mas cujas frequências de variantes patogênicas nestes genes ainda são desconhecidas. Objetivos: Definir a frequência de variantes raras germinativas patogênicas em GPCs em pacientes jovens (<40 anos) com osteossarcomas e condrossarcomas, realizar sequenciamento de exoma em pacientes negativos para buscar novos genes associados. Métodos: Foram avaliados 52 pacientes com osteossarcomas e condrossarcomas por sequenciamento de Nova Geração, utilizando um painel customizado de 113 GPCs. Foi realizada avaliação de RNA em um caso com alteração em sítio de splice. Resultados: Foram detectadas variantes patogênicas/provavelmente

patogênicas (P/PP) em 12/52 pacientes (23%). Essas variantes P/PP foram encontradas em genes previamente associados ao risco no desenvolvimento de sarcomas (CHEK2, EXT1, EXT2, RB1 e TP53), mas também em genes onde esse risco ainda é incerto (ERCC3, RAD50, FANCM, SLX4 e AKT1) ou emergente (BRCA2). Os demais pacientes (77%) foram negativos ou apresentaram variantes de significado incerto (VUS). Para um caso de condrossarcoma com variante PP em sítio de doador de splice do gene EXT1 (c.1722+1G>C) foi realizado sequenciamento de RNA para confirmar o efeito da variante na geração de splicing aberrante, onde foi comprovado o efeito deletério na proteína pela deleção completa do éxon 8. Conclusão: Nossos resultados destacam uma alta taxa de variantes P/PP em GPCs em pacientes jovens com osteossarcomas e condrossarcomas (23%). Ainda, selecionamos 5 pacientes sem alterações patogênicas nos quais realizaremos sequenciamento de exoma para buscar novos genes associados ao desenvolvimento desses tumores. Assim, esperamos contribuir para a definição de estratégias de rastreamento efetivas e adequadas para esses pacientes.

#### **TLO-005 - A INFLUÊNCIA DOS FATORES AMBIENTAIS E GENÉTICOS NA FORMAÇÃO DAS ANOMALIAS DO ESMALTE DENTÁRIO**

*FERNANDA MAFEI FELIX DA SILVA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO), THAIS SOARES (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO), ANA LUIZA FRANCO (INSTITUTO OSWALDO CRUZ (IOC/FIOCRUZ)), ANDREA FONSECA-GONÇALVES (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO), ALEXANDRE VIEIRA (UNIVERSIDADE DE PITTSBURGH), FLÁVIA MARTINEZ DE CARVALHO (INSTITUTO OSWALDO CRUZ (IOC/FIOCRUZ)), MARCELO DE CASTRO COSTA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO)*

A Hipomeralização Molar Incisivo (HMI) é definida como um anomalia qualitativa do esmalte dentário. Sugere-se que fatores ambientais e genéticos estejam associados com o desenvolvimento desta condição. O estudo investigou possíveis associações entre polimorfismos de único nucleotídeo (SNPs) localizados nos genes ameloblastina (AMBN), enamelina (ENAM) e calecreína (KLK4) com a presença de HMI. Além disso, verificou-se a possível associação entre o uso de medicamentos durante a gestação e nos primeiros anos de vida com a HMI. A amostra foi composta por 118 indivíduos entre 7 e 14 anos, dividido em grupos com HMI (n=54) e sem HMI (n=64). Foram coletados dados demográficos e informação em relação ao uso de medicamentos na gestação e nos primeiros anos de vida. O DNA foi extraído a partir da saliva coletada. Os SNPs foram analisados por PCR em tempo real através do método TaqMan. Os testes utilizados foram qui-quadrado e razão de chance (OR) com nível de significância 5%. O sexo masculino predominou (n = 70) entre os indivíduos, que apresentaram idade média de 9,94 ( $\pm$  1,67) anos. Observou-se associação entre os SNPs rs2235091 no gene KLK4 (OR: 3,75, 95% IC=1,84-7,62, p=0,001) com HMI. Houve associação entre uso de medicamento na primeira infância e a presença de HMI (p=0,019). Entretanto não houve uma associação entre o uso de medicamentos na gestação e a presença de HMI (p=0,8805, 0,05). Outro ponto observado foi a associação entre os polimorfismos nos genes ENAM (rs3796704) e AMBN (rs4694075) com o uso de medicamentos nos primeiros anos de vida (p=0,8805, 0,05). Podemos supor que existe uma grande influência dos fatores genéticos no desenvolvimento da HMI, principalmente no gene KLK4. Por outro lado não podemos deixar de relatar o envolvimento dos fatores ambientais (uso de medicamentos na primeira infância) com o desenvolvimento desta condição.

#### **TLO-006 - EVIDÊNCIAS DE MUNDO REAL EM DESFECHOS ÓSSEOS EM PACIENTES BRASILEIROS COM DOENÇA DE GAUCHER**

*ROBERTA FARIA (SANOFI GENZYME), KAREN COEYTAUX (SANOFI GENZYME), FERNANDO LAREDO (SANOFI GENZYME)*

**Introdução:** As metas terapêuticas em pacientes com Doença de Gaucher (DG) incluem redução da dor óssea (DO) e crises ósseas (CO) e prevenção de novas necroses avasculares (NA). Devido ao tempo de seguimento necessário para avaliar o impacto da TRE nestes desfechos, os estudos observacionais são valiosos. O objetivo desta análise é avaliar o impacto em longo prazo da imiglucerase nos desfechos ósseos em pacientes brasileiros com DG.

**Métodos:** Analisamos dados do International Collaborative Gaucher Group (ICGG) Gaucher Registry (NCT00358943), um banco de dados mundial longitudinal, observacional para acompanhamento de desfechos em pacientes com DG, independente de gravidade da doença, status ou escolha de tratamento, financiado pela Sanofi Genzyme. Identificamos os pacientes brasileiros tratados com imiglucerase e que reportaram, em algum momento, manifestações ósseas, do início do acompanhamento até 7 de agosto de 2020. Entre estes pacientes, identificamos aqueles que tinham informação sobre avaliações relacionadas à saúde óssea no baseline (primeiro uso de imiglucerase, de -2 anos a +6 semanas) e na última consulta de acompanhamento, enquanto ainda faziam uso de imiglucerase (denominada follow-up). Foram analisadas a frequência e a porcentagem de pacientes reportando manifestações ósseas.

Resultados: Foram identificados 316 pacientes, 148, 145 e 41 apresentavam informações sobre dor óssea (DO), crise óssea (CO) e necrose avascular (NA), com média de acompanhamento de 7,7, 7,6 e 5,5 anos respectivamente. O número de pacientes reportando DO entre baseline e follow-up diminuiu de 74 (50%) para 42 (28%), aqueles que reportaram CO no baseline diminuíram de 17 (12%) para 0 (zero). Vinte e oito (68%) pacientes não apresentavam NA no baseline, e esse número permaneceu estável no follow-up (66%).

Conclusão: Após mais de 5 anos de acompanhamento, pacientes brasileiros tratados com imiglucerase para DG reportaram redução significativa nos quadros de dores ósseas e crises ósseas e estabilidade na prevalência de necrose avascular.

#### **TLO-007 - ANALYSIS OF A BECKER MUSCULAR DYSTROPHY CANDIDATE DRUG REVEALS A NOVEL MODULATOR OF MITOCHONDRIAL ATP SYNTHASE STRUCTURE AND ACTIVITY IMPROVING THE ORGANELLE FUNCTION IN CELLULAR MODELS OF MITOCHONDRIAL DISEASES**

*CRISTIANE BENINCÁ (UNIVERSITY OF CALIFORNIA LOS ANGELES), REBECA ACÍN-PEREZ (UNIVERSITY OF CALIFORNIA LOS ANGELES), LUCIA FERNANDEZ-DEL-RIO (UNIVERSITY OF CALIFORNIA LOS ANGELES), SUNDEEP DUGAR (EPIRIUM BIO), CRISTINA GHENOIU (EPIRIUM BIO), KAREL ERION (EPIRIUM BIO), LINSEY STILES (UNIVERSITY OF CALIFORNIA LOS ANGELES), GEORGE SCHREINER (EPIRIUM BIO), MARC LIESA-ROIG (UNIVERSITY OF CALIFORNIA LOS ANGELES), ORIAN SHIRIHAI (UNIVERSITY OF CALIFORNIA LOS ANGELES)*

Introduction: Mitochondrial diseases are genetically inherited, clinically heterogeneous disorders mainly affecting tissues with high energy demand, including brain, heart, and skeletal muscle. Dexepicatechin (EPM-01), a close structural homolog of a newly identified steroid hormone (11-B-hydroxypregnenolone) was shown to stimulate muscle regeneration factors while reducing markers of inflammation and oxidative stress in pilot human studies of Becker muscular dystrophy and Friedreich's ataxia. The underlying mechanism for these broad biological effects remains unclear. Therefore, we hypothesized that dexepicatechin may be targeting the respiratory chain to improve bioenergetic function and could be a potential treatment of mitochondrial disorders.

Objectives: Evaluate the effects of dexepicatechin and its derivatives in different mitochondrial diseases cellular models to unveil its role in promoting mitochondria health.

Methods: Fibroblasts derived from patients of mitochondrial diseases including Leigh Syndrome, Charcot-Marie-Tooth disease, mitochondrial myopathies, CIII, CIV and CV deficiencies have been cultured under glucose and galactose media conditions. Antimycin A and Oligomycin were used to quantify dexepicatechin isolated effect on function, structure, and stability of each of the mitochondrial complexes. Characterization of these cells in presence or absence of dexepicatechin was performed by measuring several mitochondria physiology parameters, including membrane potential, ATP content, ATP hydrolysis, capacity of cellular growth, oxygen consumption as well as, protein quantification by western blotting and complex assembly by blue native gels.

Results: Dexepicatechin improves cellular growth in genetic models of specific respiratory complexes deficiency. In these models dexepicatechin increases ATP content, membrane potential and expression levels of respiratory complexes. Further analysis of ATP synthase structure shows that, dexepicatechin increases CV dimerization, and decreases ATP hydrolysis providing a mechanism for the observed increase in ATP content and respiration.

Conclusion: Dexepicatechin modulates ATP synthase structure and function, improving bioenergetics parameters in human cells harboring specific deficiencies in mitochondrial respiratory complexes.

#### **TLO-008 - ACURÁCIA DE FASCICULAÇÕES MUSCULARES PARA O DIAGNÓSTICO DE FORMAS TARDIAS DE ATROFIA MUSCULAR ESPINHAL 5Q**

*MARCO ANTONNIO ROCHA DOS SANTOS (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), SAMANTA FERRARESI BRIGHENTE (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), ANGELA MASSIGNAN (HOSPITAL MOINHOS DE VENTO), LORENZO LONGO MAKARIEWICZ (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), JONAS ALEX MORALES SAUTE (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL)*

A AME-5q é uma doença genética causada por mutações no gene SMN1 e tem herança autossômica recessiva. A presença de fasciculações parece ajudar na diferenciação da AME (especialmente em suas formas tardias) de seus diagnósticos diferenciais. Apesar disso, a frequência de fasciculações em pacientes com AME nunca foi estudada de maneira sistemática. Objetivo: Este estudo visou determinar a acurácia diagnóstica de fasciculações na língua para diagnóstico de AME tipos 2 a 4 em paciente com fraqueza muscular simétrica proximal sem herança autossômica dominante. Métodos: realizou-se um estudo transversal de acurácia diagnóstica. 16 indivíduos (8 com AME e 8 com

diagnóstico de outras doenças neuromusculares) foram avaliados quanto a presença de fasciculações pelo exame clínico, por eletromiografia e pela ultrassonografia muscular. Resultados: Dos 8 pacientes com AME, 4 eram do tipo 2 e 4 do tipo 3, dos pacientes do grupo controle, 6 possuem diagnóstico de distrofia de cinturas, 1 com mutação do gene COL6A1 e 1 sem diagnóstico molecular definido (mas com biópsia compatível com distrofia muscular). A presença de fasciculações foi percebida em todos os pacientes com AME e um paciente do grupo controle ( $p=0,0014$  – teste exato de Fisher), o valor de sensibilidade foi de 100%(63-100), especificidade de 88% (47-100%), valor preditivo positivo de 89%(52-100%) e negativo de 100%(59-100), com intervalo de confiança de 95%. Caso o critério de escolha seja pelo menos 2 grupos musculares afetados, todos os critérios diagnósticos assumem valor de 100% (63-100%). Conclusão: Concluímos que o método empregado, especialmente o uso de exame físico direcionado à busca de fasciculações seguido da ultrassonografia muscular, também direcionada, tem grande sensibilidade e especificidade para diagnóstico de formas tardias de AME. Trabalhos adicionais com amostras maiores são encorajados para redução do intervalo de confiança dos dados que obtivemos.

#### **TLO-009 - ABORDAGEM IN VITRO PARA AVALIAR OS NÍVEIS DE DA ENZIMA GCASE NAS LINHAGENS U937 E 293-FT: CONSIDERAÇÃO PARA PRODUÇÃO DE NOVAS TERAPIAS MOLECULARES PARA DOENÇA DE GAUCHER**

*LÍLIAN LOUISE SOUZA FIGUEIREDO (FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO - USP), CLÁUDIA EMILIA VIEIRA WIEZEL (FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO - USP), KURUVILLA JOSEPH ABRAHAM (FACULDADE DE ECONOMIA, ADMINISTRAÇÃO E CONTABILIDADE DE RIBEIRÃO PRETO - USP), DANIELA PRETTI DA CUNHA TIRAPELLI (FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO - USP), VANIA D'ALMEIDA (ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA - UNIFESP), APARECIDA MARIA FONTES (FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO - USP)*

Três décadas após a aprovação da Terapia de Reposição Enzimática para Doença de Gaucher, inúmeros avanços científicos ocorreram. Novas abordagens de tratamento foram admitidas e estão sendo estudadas, como terapia gênica, terapias com RNA e terapia de edição gênica por CRISPR. Essas novas abordagens em sua fase inicial de desenvolvimento molecular necessitam de metodologias de diagnóstico bioquímico bem estabelecidas. Por meio de sistema in vitro, este projeto teve como objetivo avaliar e comparar os níveis da enzima GCase (intracelular e secretada) de duas linhagens celulares humanas virgens, U937 (derivada de macrófagos, apresenta produção natural da enzima) e 293-FT (frequentemente utilizada na produção de enzimas recombinantes). Para isso foram empregados, durante a fase de crescimento celular exponencial, o método de Lowry de quantificação de proteínas totais e o ensaio fluorimétrico de dosagem de atividade de GCase. O resultado da atividade de GCase secretada pela linhagem celular U937 demonstrou-se significativamente maior ( $p < 0.0001$ ) quando comparado aos valores de atividade da enzima secretada pela linhagem 293-FT, com  $11.59 \pm 1.48$  e  $5,94 \pm 0,69$  nmol de substrato hidrolisado/ mL/ h, respectivamente. Entretanto, a atividade de GCase intracelular da linhagem U937 apresentou nível significativamente menor ( $p = 0.0001$ ) quando comparado a linhagem 293-FT, atividade de  $68,25 \pm 12,01$  e  $114,6 \pm 22,51$  nmol de substrato hidrolisado/ mg de proteína/ h, respectivamente. Por fim, uma análise de associação com o teste de Spearman demonstrou existir uma correlação positiva ( $p = 0.05$  e  $rô = 0.68$ ) entre os níveis de GCase intracelular e secretada pela linhagem 293-FT. Sugerindo que as células 293-FT que mais produzem intracelularmente são também as que mais secretam. Semelhante resultado não foi obtido para as células U937 ( $p = 0.88$  e  $rô = -0.06$ ), um indicativo de que vários fatores afetam a relação entre GCase produzida e secretada por essa linhagem.

#### **TLO-010 - REDE NACIONAL DE DOENÇAS RARAS DO BRASIL (RARAS)**

*MILENA ARTIFON (HOSPITAL DE CLINICAS DE PORTO ALEGRE), BIBIANA OLIVEIRA (HOSPITAL DE CLINICAS DE PORTO ALEGRE), CARLA GIRELLI (HOSPITAL DE CLINICAS DE PORTO ALEGRE), AMANDA SCHMIDT (HOSPITAL DE CLINICAS DE PORTO ALEGRE), VICTORIA SCHEIBE (HOSPITAL DE CLINICAS DE PORTO ALEGRE), LORENZO MAKARIEWICZ (HOSPITAL DE CLINICAS DE PORTO ALEGRE), JULIA MILKE (HOSPITAL DE CLINICAS DE PORTO ALEGRE), DOMINGOS ALVES (UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), REDE RARAS (), TÊMIS FÉLIX (HOSPITAL DE CLINICAS DE PORTO ALEGRE)*

Introdução: No Brasil, a Política Nacional de Atenção Integral à Pessoa com Doenças Raras (PNAIPDR) foi instituída em 2014. Até 2020 foram habilitados 17 Serviços de Referência em Doenças Raras (SRDR), a maioria em Hospitais Universitários (HU) localizados nas capitais da região sul e sudeste, entretanto, dados de produção, recursos humanos e tecnológicos disponíveis nesses serviços são adequados e suficientes para o alcance dos objetivos de atendimento propostos. Apesar do grande avanço no diagnóstico, principalmente devido às novas tecnologias e à recente estruturação da avaliação clínica das DR no Brasil, os dados epidemiológicos são escassos e quando disponíveis, eles se restringem a doenças específicas. Objetivo: Estabelecer uma Rede Nacional de Doenças Raras (RARAS), composta por HU, Serviços de Referência em Doenças Raras (SRDR) e Serviços de Referência em Triagem Neonatal (SRTN) com

objetivo de coletar dados epidemiológicos sobre DR no Brasil. Métodos: SRDR, HU e SRTN foram convidados para participar do estudo. Foram coletados dados da produção dos SRDR através de dados públicos do DATASUS até 2020. Será realizado um estudo retrospectivo (anos de 2018 e 2019) e prospectivo com instrumento de coleta de dados utilizando um protocolo padrão com dados sociodemográficos, aspectos clínicos e diagnósticos. Resultados preliminares: A Rede RARAS foi estabelecida com os 17 SRDR, 18 HU e 5 SRTN distribuídos por todas as regiões do Brasil e abrangendo quase todos os estados. Dados retrospectivos dos SRDR coletados no DATASUS (2020) apontam que dos 17 SRDR habilitados foram realizados 14419 procedimentos diagnósticos de doenças raras por 9 SRDRs. Conclusão: Esses dados demonstram a organização da Rede RARAS. Dados de produção dos SRDR demonstram dificuldade desde a habilitação até a produção de procedimentos diagnósticos. Dados do estudo epidemiológico serão coletados e esses resultados poderão impactar a política de saúde de RD no Brasil.



# ANAIS

## TEMAS LIVRES APRESENTAÇÃO POSTER ELETRÔNICO

### **PE-001 - ESTUDO EXPERIMENTAL DA TÉCNICA DE ELETROFORESE DE HEMOGLOBINAS**

*FERNANDA CAROLINE LIMA DE SOUZA (UNICESUMAR), JULIA DEMARI (UNICESUMAR)*

Hemoglobinopatias são doenças hematológicas decorrentes de mutações genéticas que alteram o gene responsável pela produção da globina, uma proteína que se encontra nas hemácias e são responsáveis por transportar oxigênio pelo corpo. Essas alterações podem ser relacionadas com a qualidade ou com a quantidade de hemoglobina e as manifestações clínicas podem ser variadas, sendo a mais comum a anemia. Entre os vários métodos de diagnóstico das hemoglobinopatias, a eletroforese de hemoglobina é considerada a mais eficaz. Este trabalho teve como objetivo mostrar detalhadamente como funciona a técnica de eletroforese de hemoglobinas, testando-a através dos materiais disponíveis na universidade, seguindo dois protocolos principais como base: eletroforese em ágar pH 6,2 e eletroforese em acetato de celulose pH 8,5. Foi possível estudar a fundo a técnica da eletroforese, porém não houve total sucesso nos testes práticos pois o processo é extremamente manual ocorrendo grandes interferências e alterações. Sabendo da importância do conhecimento genético e de como ele pode afetar a vida das pessoas, é necessário que a técnica continue sendo estudada e testada para que possa ser reprodutível e aplicada como exame de rotina.

### **PE-002 - SÍNDROME DE XIA-GIBBS - UM RELATO DE CASO**

*ISABELLA BALDONI TOYOFUKU (CENTRO UNIVERSITÁRIO CLARETIANO), CAROLINA THOMAZ BERIGO (CENTRO UNIVERSITÁRIO CLARETIANO), GABRIELLA SOARES DE SOUZA (CENTRO UNIVERSITÁRIO CLARETIANO)*

A síndrome de Xia-Gibbs (XGS) é uma condição genética relativamente rara, recém-descoberta (2014), resultado de uma mutação espontânea que ocorre no gene AHDC1. Caracteriza-se pelo evidente atraso do desenvolvimento cognitivo e neuropsicomotor e, geralmente, indivíduos acometidos apresentam comportamentos associados ao espectro autista, levando ao subdiagnóstico. O projeto em questão consiste em um relato de caso de paciente com 4 anos de idade, natural de Rio Claro, SP, diagnosticado com Síndrome de Xia-Gibbs, no ano de 2017. Com 1 ano e 6 meses, apresentava atraso significativo na aquisição da marcha, fala e nos movimentos que envolviam as motricidades fina e global, além de baixa expressividade facial. Permanecia em pé somente com apoios, demonstrava arreflexia, não explorava objetos ou ambientes de forma funcional, não se interessava por brinquedos e não tinha noção

temporal de início, meio e fim de atividades, dispersando-se rapidamente durante as atividades. Frequentemente apresentava comportamentos estereotipados como balanceios do corpo e esfregar as mãos na cabeça sem causa ou momento específico, especialmente em situações que causavam estresse. A suspeita de uma patologia de origem genética foi fundada pelas manifestações clínicas, associadas ao dismorfismo facial que apresentava (hipertelorismo, testa ampla e lábio superior fino), sendo confirmada através do Sequenciamento Genético, o qual identificou uma mutação do tipo frameshift no gene AHDC1 classificada como provavelmente patogênica à XGS. Por não existir, ainda, um tratamento específico para a patologia, o diagnóstico precoce é essencial para que seja possível iniciar logo cedo a estimulação dessa criança, a fim de minimizar seu atraso no desenvolvimento comparado com o de outras da mesma faixa etária. Assim sendo, o presente estudo visa proporcionar maior visibilidade e compreensão sobre o assunto, associado à elaboração de uma cartilha explicativa, projetada tanto para profissionais da saúde quanto para a população em geral, como coadjuvante para divulgação ampla do conhecimento.

### **PE-003 - SÍNDROME DE DOWN: HIPOTIREOIDISMO E AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO MOTORA EM CRIANÇAS.**

*MARÍLIA DE MEDEIROS COUTO (FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU-UNESP), LUIZA SIQUEIRA RABELO (FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU-UNESP), CRISTINA HELENA L.D. BIZZOTTO (FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU-UNESP), JULIANE DE OLIVEIRA (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE BOTUCATU), ANA LAURA DE ARRUDA FULAN (), CÁTIA REGINA BRANCO DA FONSECA (FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU-UNESP)*

A Síndrome de Down (SD) é a cromossomopatia mais comum na população. Vários estudos descrevem disfunções tireoidianas nos que tem a SD, sendo o hipotireoidismo o mais frequentes e, que quando não tratado, pode agravar várias manifestações já associadas à SD, como atraso no desenvolvimento psicomotor, crescimento somático e o próprio atraso cognitivo. A escala Gross Motor Function Measure (GMFM-88) é validada para avaliar a função motora grossa em crianças/adolescentes com SD. OBJETIVOS: Descrever a frequência de hipotireoidismo e sua correlação com a função motora grossa em crianças com a SD. MÉTODO: Estudo clínico transversal de uma amostra intencional de crianças/adolescentes entre 5 meses e 15 anos de idade com SD (n=38), no Ambulatório de Pediatria Genética de um Hospital Universitário, 2019. Coletados dados em entrevista estruturada e no prontuário eletrônico: história patológica, início de terapias e tratamentos, resultados do nível sérico do TSH e da tiroxina livre (T4L). Realizada, por fisioterapeuta, a avaliação da função motora grossa através da GMFM 88. Aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, com Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e, de Assentimento quando cabível. RESULTADOS: Cerca de 34 das crianças tiveram o diagnóstico de hipotireoidismo, receberam reposição com levotiroxina (LT4) em idade média de menor que um mês. Avaliação da função motora: 50 das crianças no primeiro e segundo quartis, média de desempenho de 67. Com o avanço da idade a pontuação no GMFM 88 aumentou (p0,001), também significativa no teste de médias. Não houve correlação com o hipotireoidismo. Conclusões: Poucas foram as crianças com atraso motor, tendo estas recebido estímulo oportuno durante o primeiro ano de vida. Com o avançar da idade houve melhoria na função motora. Devido ao diagnóstico e tratamento oportuno das disfunções da tireoide entre os incluídos, não houve correlação entre o hipotireoidismo e alteração na função motora.

### **PE-004 - EFEITOS DE UM PROGRAMA DE EXERCÍCIOS FÍSICOS NA FORÇA MUSCULAR, EQUILÍBRIO POSTURAL E CAPACIDADE FUNCIONAL DE ADULTOS COM SÍNDROME DE DOWN**

*CRISTIANE GONÇALVES DA MOTA (INSTITUTO DE MEDICINA FÍSICA E REABILITAÇÃO DO HCFMUSP), CELSO RICARDO FERNANDES DE CARVALHO (FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), ALFREDO JOSÉ DA FONSECA (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), MILTON ARRUDA MARTINS (FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), FERNANDA MAGALHÃES ARANTES-COSTA (FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), PATRICIA ZEN TEMPSKI (FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO)*

Introdução: A prática de exercícios físicos contribui para a melhora da aptidão física, o que traz ganho em qualidade de vida e manutenção de um estilo de vida saudável para pessoas com síndrome de Down (SD), cuja expectativa de vida aumentou nas últimas décadas. Objetivo: avaliar o impacto de um programa de exercícios físicos na força muscular, equilíbrio postural e nível de atividade física de pessoas adultas com SD. Métodos: Vinte e um adultos com SD participaram de um programa de 24 semanas com exercício aeróbio (60-70 do VO2 pico) e exercício resistido (60 de uma repetição máxima). As variáveis avaliadas antes e após o programa de exercícios foram: composição corporal, aptidão cardiopulmonar, força muscular isotônica e isocinética, equilíbrio postural e nível de atividade física. Resultados: Houve melhora na aptidão cardiopulmonar (13,9), aumento da força muscular isotônica (94,7), da força muscular isocinética para extensores do tronco (33,1) e flexores do tronco (35,3). Não houve diferença na composição

corporal, equilíbrio e nível de atividade física. Conclusão: Nossos resultados sugerem que um programa de exercícios físicos de 24 semanas melhorou a aptidão cardiopulmonar e a força muscular periférica em adultos com SD. No entanto, o programa não modificou o equilíbrio postural, a composição corporal e a atividade física da vida diária.

#### **PE-005 - SAFETY AND IMPROVED EFFICACY OUTCOMES IN CHILDREN WITH AADC DEFICIENCY TREATED WITH AGIL-AADC GENE THERAPY: RESULTS FROM THREE CLINICAL TRIALS**

*PAUL WUH-LIANG HWU (NATIONAL TAIWAN UNIVERSITY HOSPITAL, TAIPEI, TAIWAN), YIN-HSIU CHIEN (NATIONAL TAIWAN UNIVERSITY HOSPITAL, TAIPEI, TAIWAN), NI-CHUNG LEE (NATIONAL TAIWAN UNIVERSITY HOSPITAL, TAIPEI, TAIWAN), SHENG-HONG TSENG (NATIONAL TAIWAN UNIVERSITY HOSPITAL, TAIPEI, TAIWAN), CHUN-HWEI TAI (NATIONAL TAIWAN UNIVERSITY HOSPITAL, TAIPEI, TAIWAN), ANNE MARIE CONWAY (PTC THERAPEUTICS, INC, SOUTH PLAINFIELD, NJ, USA), TODD BERNER (PTC THERAPEUTICS, INC, SOUTH PLAINFIELD, NJ, USA), ANDRESSA FEDERHEN (PTC FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA, SÃO PAULO, SP, BRASIL), PEDRO EUGENIO PACHELLI (PTC FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA, SÃO PAULO, SP, BRASIL), MARK PYKETT (PTC THERAPEUTICS, INC, SOUTH PLAINFIELD, NJ, USA)*

Introduction: Aromatic L-amino acid decarboxylase (AADC) deficiency is a rare genetic disorder of neurotransmitters dopamine and serotonin synthesis, is characterized by motor developmental deficits and clinical features associated with the autonomic nervous system, including dyskinesia, oculogyric crisis, and feeding/swallowing problems. Objective: To evaluate clinical outcomes in children with AADC deficiency treated with AGIL-AADC, a recombinant adeno-associated virus vector containing the human cDNA encoding the AADC enzyme. Methods: In 3 open-label clinical studies, children with AADC deficiency who had no full head control and no ability to sit, stand, or walk received AGIL-AADC as bilateral, intraputaminar, stereotactic infusions during a single operative session (total dose, 1.8x10<sup>11</sup> vg). Body weight, oculogyric crisis episodes, and adverse events (AEs) were recorded. Results: In the 3 studies, patients aged 21 months to 8.5 years (N=26) received AGIL-AADC, constituting the safety population. In the intent-to-treat population (N=21), mean body weight at baseline was 12.0 kg (median 10.5 kg) and increased to 15.2 kg (median 13.2 kg) at 12 months posttreatment. Frequency of oculogyric crises was improved at 12 months posttreatment. Dyskinesia was recorded as an AE in 23 patients in the safety population, most events were mild or moderate, occurred within 3 months after AGIL-AADC treatment, and resolved in all patients by 10 months. Conclusions: In children with AADC deficiency who received AGIL-AADC gene therapy, body weight increased and oculogyric crises and dyskinesia improved, suggesting that gene therapy achieved clinically meaningful with a good safety profile.

#### **PE-006 - SÍNDROME DE CORNELIA DE LANGE: ANÁLISE DE UMA COORTE DE 33 PACIENTES EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA.**

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

A Síndrome de Cornelia de Lange (CdLS) possui apresentação fenotípica e quadro clínico variáveis, estando associada, até o momento, a mutações em sete genes, que integram a via da coesina. A condição é caracterizada por atraso do desenvolvimento, déficit de crescimento, hipertricose, fâcies peculiar e anomalias em membros superiores. As comorbidades mais comuns são: doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), cardiopatias, malformações do trato genitourinário e distúrbios comportamentais. O presente estudo avaliou 33 pacientes com diagnóstico clínico e/ou molecular de CdLS (18F e 15M) com idades entre 1 mês a 43 anos a fim de determinar os sinais clínicos e alterações fenotípicas mais prevalentes no grupo. Nos casos com estudo molecular disponível, correlacionou-se o resultado ao quadro clínico. Foi aplicada ficha clínica contendo: história gestacional, antropometria e os principais achados fenotípicos e clínicos descritos na patologia. Utilizou-se também um escore clínico para CdLS, elaborado durante o 1º Consenso Internacional sobre CdLS (Kline et al. 2018) para categorizar os pacientes. Esta ferramenta utiliza sinais cardinais e sugestivos, previamente estabelecidos, para determinar as formas clássicas e não clássicas de CdLS, além de sugerir quais casos devem ser testados pelo NGS. Segundo o escore clínico 23 pacientes foram classificados como CdLS clássica, 06 como CdLS não clássica e 04 considerados com indicação de investigação molecular para CdLS. As comorbidades mais prevalentes foram atraso do desenvolvimento, distúrbios de comportamento, déficit de crescimento e DRGE. Entre os dismorfismos destacaram-se sinofris, micrognatia e narinas antevertidas. Os casos com estudo molecular apresentaram mutações nos genes NIPBL, SMC3, SMC1A e HDAC8 estabelecendo-se a correlação

genótipo-fenótipo. Os achados da pesquisa foram compatíveis com a literatura atual sobre o tema. A determinação dos principais sinais clínicos e patologias associadas a CdLS poderá auxiliar no manejo e detecção precoce da síndrome, assim como ampliará o conhecimento acerca das diversas apresentações e variabilidades fenotípicas da condição.

#### **PE-007 - CARACTERIZAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS COM ERROS INATOS DO METABOLISMO NO ESTADO DO PARÁ**

*RAFAELA SILVA DE SOUSA (UFPA), LUCAS JORGE DA SILVA FERNANDES (UFPA), MARCELLA VIEIRA BARROSO MONTENEGRO (UFPA), ELAINE CRISTINA DOS FANTOS FONSECA (UFPA), LUIZ CARLOS SANTANA DA SILVA (UFPA)*

Os Erros Inatos do Metabolismo (EIMs) são doenças heterogêneas genéticas raras, geralmente monogênicas que afetam a homeostase das rotas metabólicas do organismo de forma crônica, por vezes multissistêmica e progressiva, a maioria se manifesta logo nos primeiros anos de vida e são caracterizadas pelo mau funcionamento enzimático, seja por deficiência total ou parcial da atividade enzimática, acarretando em estresse metabólico e acúmulo de substâncias tóxicas no organismo. Vários estudos epidemiológicos já foram realizados mundialmente, contudo, no Brasil, a cobertura epidemiológica de EIMs é desafiadora devido as dimensões territoriais e a polarização dos estudos no sudeste e sul em comparação com as demais regiões do país. Este estudo reuniu os diagnósticos de Erros Inatos do Metabolismo, realizados entre 2006 e 2016, pelo Laboratório de Erros Inatos do Metabolismo (LEIM) na Universidade Federal do Pará, retirando dados selecionados dos prontuários destes pacientes para construção de análise estatística descritiva. Foram encontrados 45 casos confirmados. Nossos resultados indicam uma discreta maioria de pacientes do sexo masculino (56), idade média de 10 anos e mediana de 7 anos. A maioria é natural e/ou residente em Belém ou região metropolitana. Mais de 80 são atendidos pelo Sistema Único de Saúde, 62 dos casos em Hospitais Universitários e quase metade das vezes por um Pediatra e/ou Médico Geneticista. Estes pacientes apresentam, principalmente, fáceis sindrômicas (17) e suspeita de mucopolissacaridose (MPS) (12) e, dos indivíduos estudados, 73 apresentam MPS. Também se identificou que o familiar mais freqüente na entrevista inicial feita no LEIM são as mães, e a maioria das gestações não foram programadas. Eram raras as intercorrências gestacionais, neonatais e internações ao nascer. Este trabalho é um dos primeiros estudos a analisar um recorte temporal tão longo de Erros Inatos do Metabolismo em um estado da região Norte do Brasil.

#### **PE-008 - ESTUDO DA PREVALÊNCIA DE ESTUDANTES DA APAE-MARINGÁ COM TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA RELACIONADO À SÍNDROME DO X-FRÁGIL**

*ANA CAROLINA SOARES AVELAR (UNICESUMAR), ANDRESSA DALÓLIO VALENTE (UNICESUMAR), GIANDRA AZOLINI F. DE SOUZA (UNICESUMAR), MARIANE CASTARDO ARAUJO (UNICESUMAR), CLARISSA TORRESAN (UNICESUMAR), ANA MARIA SILVEIRA MACHADO DE MORAES (UNICESUMAR), MARCELA FUNAKI DOS REIS (UNICESUMAR)*

O transtorno do espectro autista – TEA é um transtorno de neurodesenvolvimento de causas múltiplas que pode ter origem genética associada à Síndrome do X-Frágil e comumente estes indivíduos são atendidos pela Associação de Pais e Amigos dos excepcionais – APAE que busca promover à atenção integral a pessoa com deficiência intelectual e múltipla. Esta pesquisa teve o objetivo de estimar a frequência de indivíduos diagnosticados com Transtorno do Espectro Autista, relacionado à Síndrome do X Frágil na APAE-Maringá e correlacionar com a história familiar para fornecer subsídios ao aconselhamento genético. Para tanto foi realizada uma pesquisa nos prontuários da APAE triando os casos de síndrome do X-frágil com fenótipo de Transtorno do Espectro Autista. Foram analisados 70 prontuários que se classificaram para o estudo. Os achados confirmam a distribuição entre ambos os sexos com maior frequência em indivíduos de sexo masculino. Também foi confirmado que indivíduos com SXF podem ter alterações comportamentais relacionadas ao autismo ou não. Com relação ao histórico familiar confirmou-se sua importância, pois grande parte dos pacientes possuíam recorrência do quadro clínico de SXF em parentes de 1º grau. O estudo ainda conseguiu informações a respeito de consanguinidade, onde se considerou também pais advindos de cidades menores de 10mil/habitantes, houve uma correlação menos evidente devido a defasagem do prontuário. Em relação ao diagnóstico, a maioria dos indivíduos apresenta apenas diagnóstico clínico. Assim, é importante considerar a importância deste achado, onde a maioria dos indivíduos acometidos não apresenta um diagnóstico fechado. Ademais houve uma correlação importante com o histórico familiar, demonstrando a importância do aconselhamento genético, com diagnóstico precoce para os pais que já possuem um filho afetado.

## **PE-009 - ASSOCIAÇÃO ENTRE IDADE E VARIANTES POLIMÓRFICAS DO GENE COMT EM MULHERES COM FIBROMIALGIA**

*STHEACE KELLY FERNANDES SZEZERBATY (UNOPAR), LUANA OLIVEIRA DE LIMA (), CARLOS MARTINS ZICARELLI (UNOPAR), PRISCILA DANIELE OLIVEIRA PERRUCINI (UNOPAR), REGINA CÉLIA POLI FREDERICO (UNOPAR)*

**INTRODUÇÃO:** A síndrome da fibromialgia (FM) é caracterizada por dor crônica músculoesquelética generalizada e também está associada aos sintomas de fadiga, alterações do sono e humor, rigidez matinal e distúrbios psicológicos. Estudos associam a FM a uma suscetibilidade genética diretamente relacionada aos sistemas serotoninérgico, dopaminérgico e catecolaminérgico. A enzima catechol-O-metiltransferase (COMT) atua inativando as catecolaminas e mutações no gene que codifica esta proteína têm sido relacionadas aos sintomas da FM.

**OBJETIVO:** Analisar a relação entre o polimorfismo do gene COMT Val158Met(G/A) rs4680 em mulheres com e sem fibromialgia.

**MÉTODO:** Foram coletados dados sócios demográficos, antropométricos e sobre a prática de atividade física de todos os participantes, Inventários de Depressão e Ansiedade de Beck, Escala Visual Analógica de Dor (EVA), Escala de Severidade dos Sintomas e Índice de Dor Generalizada e o polimorfismo do gene COMT rs4680 em pacientes fibromiálgicas.

**RESULTADOS:** Não houve correlações estatisticamente significantes entre as variáveis: realização de atividade física, EVA, Inventários de Depressão e Ansiedade de Beck, frequência alélica e dados antropométricos ( $p > 0,05$ ) com a FM. Porém houve uma associação estatisticamente significativa entre a raça com os portadores de FM ( $p = 0,03$ ) e a idade e os portadores de FM, sendo que quanto maior a idade, maior as chances de desenvolver a síndrome ( $p = 0,01$ ). Foi verificado também uma associação estatisticamente significativa entre os genótipos e a FM, sendo que 17,2 e 38 das participantes que eram portadoras do genótipo AA ou alelo A, respectivamente, tinham FM ( $p = 0,01$ ).

**CONCLUSÃO:** Mulheres brancas com idade maior de 45 anos e portadoras do genótipo/alelo AA/A apresentam maiores riscos de desenvolverem a FM.

## **PE-010 - NOVEL MUTATION IN THE HJV GENE IN A PATIENT WITH JUVENILE HEMOCHROMATOSIS PRESENTING WITH SECONDARY HYPOTHYROIDISM**

*ROSSANA AZULAY (ENDOCRINOLOGY UNIT, UNIVERSITY HOSPITAL OF THE FEDERAL UNIVERSITY OF MARANHÃO (HUUFMA)), MARCELO MAGALHÃES (ENDOCRINOLOGY UNIT, UNIVERSITY HOSPITAL OF THE FEDERAL UNIVERSITY OF MARANHÃO (HUUFMA)), MARIA DA GLORIA TAVARES (ENDOCRINOLOGY UNIT, UNIVERSITY HOSPITAL OF THE FEDERAL UNIVERSITY OF MARANHÃO (HUUFMA)), SILVIA ANTONIA SÁ GASPAS (ENDOCRINOLOGY UNIT, UNIVERSITY HOSPITAL OF THE FEDERAL UNIVERSITY OF MARANHÃO (HUUFMA)), ANDRÉ FARIA (NEUROENDOCRINE UNIT, HOSPITAL DAS CLÍNICAS, UNIVERSITY OF SÃO PAULO MEDICAL SCHOOL), GILVAN CORTÊS NASCIMENTO (ENDOCRINOLOGY UNIT, UNIVERSITY HOSPITAL OF THE FEDERAL UNIVERSITY OF MARANHÃO (HUUFMA)), SABRINA DAMIANSE (ENDOCRINOLOGY UNIT, UNIVERSITY HOSPITAL OF THE FEDERAL UNIVERSITY OF MARANHÃO (HUUFMA)), VIVIANE ROCHA (ENDOCRINOLOGY UNIT, UNIVERSITY HOSPITAL OF THE FEDERAL UNIVERSITY OF MARANHÃO (HUUFMA)), MARÍLIA GOMES (DIABETES UNIT, STATE UNIVERSITY OF RIO DE JANEIRO (UERJ)), MANUEL DOS SANTOS FARIA (ENDOCRINOLOGY UNIT, UNIVERSITY HOSPITAL OF THE FEDERAL UNIVERSITY OF MARANHÃO (HUUFMA))*

**Introduction:** Juvenile hemochromatosis (JH) is a rare genetic disease that occurs with an intense accumulation of iron in the body. The most classical clinical findings are hypogonadotropic hypogonadism, cardiomyopathy, liver fibrosis, glycemic changes, arthropathy and skin pigmentation. However, secondary hypothyroidism has not been reporting in these patients. JH has an autosomal recessive inheritance and may be Type 2A or Type 2B, due to mutation in either the HJV or HAMP gene.

**Case description:** We describe a severe and atypical JH type 2A case in a 26-year-old female patient presenting with hypogonadotropic hypogonadism, cardiomyopathy, insulin-dependent diabetes mellitus and secondary hypothyroidism. No mutations of the HFE and HAMP genes were found. However, we identified a homozygous mutation (c.697delC, Q233fsX245) in the HJV gene. In silico analysis for pathogenicity prediction classified this variant as “disease causing”. According to the HGMD database, this mutation has not been previously described.

**Discussion:** The c.697delC variant leads to a frameshift mutation and produces a short-truncated protein without the GPI motif, suggesting that the mutant protein cannot be expressed on the surface of the hepatocyte. Thus, patients homozygous for this mutation are unable to induce hepcidin transcription. Deficiency in the synthesis of hepcidin results in elevation of plasma iron and transferrin saturation resulting in consequent iron deposition in parenchymal cells, particularly those of the endocrine system and cardiomyocytes. In our report, the patient presented the full

spectrum of JH lesions, with the additional finding of secondary hypothyroidism, suggested by the low free T4 levels and inappropriately normal TSH under stable clinical condition, negative thyroid autoimmunity and pituitary siderosis in MRI.

Conclusion: The mutation c.697delC in the HJV gene may be related to the high iron overload seen in this patient, leading to classical features of JH and unprecedented hypothyroidism secondary due to thyrotrophic lesions.

#### **PE-011 - COMPETING ENDOGENOUS RNAs IN CERVICAL TISSUE: CARCINOGENIC AGENTS, NEW PROMISING BIOMARKERS AND POTENTIAL THERAPEUTIC TARGETS FOR CERVICAL CANCER – A SYSTEMATIC REVIEW**

*FERNANDA COSTA BRANDÃO BERTI (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), CAMILA DE FREITAS OLIVEIRA TORÉ (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), SARA CRISTINA LOBO-ALVES (INSTITUTO PELÉ PEQUENO PRÍNCIPE), AMANDA SALVIANO DA SILVA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), PATRÍCIA SÁVIO DE ARAÚJO SOUZA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), KAREN BRAJÃO DE OLIVEIRA (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE LONDRINA), GABRIEL ADELMAN CIPOLLA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), DANIELLE MALHEIROS (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)*

Introduction: Recently, attention has focused on the biology and potential clinical importance of competing endogenous RNAs (ceRNAs) in cancer. The ceRNA hypothesis suggests that RNAs (such as long non-coding RNAs [lncRNA] or messenger RNAs [mRNAs]) can regulate each other by competing for a limited pool of microRNAs (miRNAs), emerging as post-transcriptional regulators. Several ceRNAs axes seem to play important roles in cervical cancer (CC). Despite advances in the field, efforts defining the mechanisms involved in cervical carcinogenesis, a better selection of promising biomarkers, as well as new therapeutics for CC are of urgent need.

Objectives: By conducting a systematic search, we aimed to summarize and better understand the different ceRNA networks involved in cervical carcinogenesis, and discuss their potential applications as clinical biomarkers/ promising treatment targets for CC.

Methods: Through a systematic review, we have searched for references published up until August 2019, in four different databases (PubMed [MeSh terms and free terms], Embase, Web of Science and Scopus), reporting the involvement of ceRNAs in cervical tissue and leading to CC. Inclusion criteria (as articles written in English, and articles presenting in vitro and/or in vivo experiments and/ or involving patient's samples) and exclusion criteria (as articles presenting only in silico strategies) were properly applied.

Results: From a total of 256 references published up until August 2019, 35 met the inclusion criteria, reporting 41 different ceRNAs axes. One of the most described lncRNAs, shared by different ceRNAs axes, was HOTAIR (as HOTAIR/miR-23b/MAPK1, HOTAIR/miR-206/MKL1, HOTAIR/miR-148a/HLA-G, and HOTAIR/miR-143-3p/BCL2). Interestingly, some of the involved mRNAs codified important proteins involved in crucial signaling pathways in CC (as TGFB1, through the DANCR/miR-665/TGFB1 axis, inactivating the ERK/SMAD pathway, or the involvement of HOTAIR/miR-23b/MAPK1 or TDRG1/ miR-326/ MAPK1 axes in the MAPK activation).

Conclusion: Several ceRNA axes contribute to CC development, representing novel therapeutic targets in the prevention and treatment.

#### **PE-012 - CARACTERIZAÇÃO DO PERFIL DOS PACIENTES ATENDIDOS EM UM AMBULATÓRIO DE GENÉTICA MÉDICA NA BAIXADA SANTISTA**

*HELOÍSA BAPTISTA SEQUIN (UNIVERSIDADE METROPOLITANA DE SANTOS), MILENY ESBRAVATI STEPHANO COLOVATI (UNIVERSIDADE METROPOLITANA DE SANTOS), MIRLENE CECILIA SOARES PINHO CERNACH (UNIVERSIDADE METROPOLITANA DE SANTOS)*

Introdução: Segundo o Ministério da Saúde, classificam-se como “raras”, as doenças que afetam 65 pessoas a cada 100, 8 da população mundial, sendo 80 com etiologia genética e muitas hereditárias. Considerando, a necessidade de atender a população da Baixada Santista (BS) com suspeita de doenças raras foi instituído pela UNIMES em 2008 o ambulatório de Genética Médica, sendo o primeiro e único serviço especializado até o momento. Objetivo: Caracterizar uma amostra de pacientes atendidos na BS com suspeita de doença/síndrome genética. Metodologia: Análise dos prontuários dos 272 pacientes atendidos no Ambulatório de Genética Médica da UNIMES (2012 a 2017), considerando gênero, idade, município, encaminhamento médico, hipótese diagnóstica, exames e diagnóstico final. Resultados: O perfil dos pacientes é composto por 47 sexo feminino e 53 sexo masculino, sendo a maioria dos pacientes (25,3) procedentes de Santos. De todos, 79 são usuários SUS e 15,4 de planos de saúde privados. Os Pediatras (35) e Neurologistas (17) encaminharam o maior número de pacientes com suspeita diagnóstica de doença genética (21) e anomalias maiores múltiplas ou deficiência intelectual + anomalia maior (16). Os pacientes realizaram

cariótipo (53), microarray (12,1), sequenciamento (4,8) e outros (5,2). Entretanto, o diagnóstico final foi confirmado pela clínica (29,4), por cariótipo (7,35), outro exame genético (11,76), sem diagnóstico (33,45) e outros desfechos (18,04). Conclusão: Os resultados mostram a importância de um serviço especializado em Genética Médica na Baixada Santista, considerando a alta taxa de encaminhamento por suspeita de doença/síndrome genética. Além disso, mesmo diante da dificuldade na realização dos exames genéticos para conclusão da hipótese clínica, a maior parte dos casos teve diagnóstico confirmado pelo desfecho clínico completo, reforçando a importância dos médicos geneticistas nos serviços de saúde do país, considerando seguimento, prognóstico e tratamento (em alguns casos) dos pacientes com doenças raras.

#### **PE-013 - SÍNDROME DE PITT-HOPKINS (PTHS): ALTERAÇÕES GENÉTICAS EM UMA SÉRIE DE CASOS DE PACIENTES BRASILEIROS**

*RAFAEL CONDORETTI (UNIVERSIDADE PRESBITERIANA MACKENZIE), JUCINEIDE XAVIER (UNIVERSIDADE PRESBITERIANA MACKENZIE), VIVIAN LEDERMAN (), ANDRESSA SAAD (UNIVERSIDADE PRESBITERIANA MACKENZIE), JOÃO VITOR GUEDES (UNIVERSIDADE PRESBITERIANA MACKENZIE), RENATA MARANSALDI (), JOSÉ SALOMÃO SCHWARTZMAN (UNIVERSIDADE PRESBITERIANA MACKENZIE), DÉCIO BRUNONI (UNIVERSIDADE PRESBITERIANA MACKENZIE)*

Introdução: Deleção do braço longo do cromossomo 18 foi descrita pela primeira vez em 1964 por de Grouchy e cols. Por aCGH definiu-se que a região crítica para o típico fenótipo 18q- tem 4,3 Mb dentro da região 18q22.3-q23. Em 1978 Pitt Hopkins descreveram 2 pacientes não consanguíneos com uma síndrome esporádica caracterizada por DI, características faciais similares à del 18q e hiperventilação intermitente. Outros relatos com o mesmo quadro clínico foram realizados sem associação com alterações genéticas. Em 2007, 3 publicações independentes relataram perda de cerca de 0,5 MB em 18q21.2. Nessa coordenada genômica há apenas um gene, o fator de transcrição TCF4, considerado a partir de então o gene relacionado à PTHS. Objetivo relatar uma série de casos de pacientes brasileiros com características fenotípicas da PTHS com alterações em 18q, desde deleções envolvendo 16,3Mb até mutações do gene TCF4. Método parceria entre a Associação PTHS-Brasil e o Laboratório TEA-MACK da Universidade Presbiteriana Mackenzie permitiu a investigação interdisciplinar de 10 pacientes, casos esporádicos de casais não-consanguíneos. Resultados: mutações do gene TCF4 foram identificadas em 6 pacientes (4 mutações de ponto, uma por del CG e uma ins de 2pb) através de sequenciamento do exoma, 1 paciente com microdeleção de 397 kb com perda do gene TCF4, e 2 pacientes com perda em 18q21 maiores do que 10 Mb e 1 paciente com translocação equilibrada 2,18(q33,q21.3) que levou à disrupção do gene TCF4 por quebra entre os éxons 9 a 20. Conclusão: em nossa amostra as diferentes alterações genéticas relatadas na PTHS estão representadas. Correlação genótipo fenótipo e possível heterogeneidade não alélica serão apresentados.

#### **PE-014 - SÍNDROME DE PITT-HOPKINS (PTHS): PERFIL CLÍNICO EM UMA SÉRIE DE CASOS DE PACIENTES BRASILEIROS.**

*JOÃO VITOR CARDOSO GUEDES (UNIVERSIDADE PRESBITERIANA MACKENZIE), RAFAEL ANGULO CONDORETTI BARROS NOVAES (UNIVERSIDADE PRESBITERIANA MACKENZIE), ANDRESSA GOUVEIA SAAD (UNIVERSIDADE PRESBITERIANA MACKENZIE), TALLY TAFLA (UNIVERSIDADE PRESBITERIANA MACKENZIE), LUIZA SERRI ZAFFARANI (UNIVERSIDADE PRESBITERIANA MACKENZIE), DAIANE PATRÍCIA LISBOA LOURENÇO (UNIVERSIDADE PRESBITERIANA MACKENZIE), RENATA MARANSALDI (UNIVERSIDADE PRESBITERIANA MACKENZIE), MARIA ELOÍSA FAMÁ D'ANTINO (UNIVERSIDADE PRESBITERIANA MACKENZIE), JOSÉ SALOMÃO SCHWARTZMAN (UNIVERSIDADE PRESBITERIANA MACKENZIE), DECIO BRUNONI (UNIVERSIDADE PRESBITERIANA MACKENZIE)*

Introdução: A PTHS foi descrita em 1978 em dois indivíduos com características faciais similares. Relatos posteriores definiram o fenótipo, chamado de PTHS: DI, gestalt facial típico (enoftalmia, macrostomia, lábios grossos), alterações musculoesqueléticas, epilepsia, surtos de hiperventilação com aerofagia e crises de apnéia. Em 2007, publicações independentes relataram perda de cerca de 0,5 MB em 18q21.2. Nessa coordenada genômica há apenas um gene, o fator de transcrição TCF4, considerado a partir de então o gene relacionado à PTHS. Parece não haver relatos de pacientes brasileiros. Objetivos: Descrever as alterações fenotípicas e cognitivo-comportamentais de uma série de casos de pacientes brasileiros com o diagnóstico de PTHS e avaliar interdisciplinarmente o perfil clínico, neuropsicológico, comportamental e comunicativo de 10 indivíduos com diagnóstico através de testes genéticos. Método: Estabeleceu-se parceria entre a Associação PTHS-Brasil e o Laboratório TEA-MACK da Universidade Presbiteriana Mackenzie, permitindo a investigação interdisciplinar de 10 pacientes, casos esporádicos de casais não-consanguíneos. Foram aplicados protocolos clínicos com exame neurológico e morfológico, fonoaudiológicos assim como instrumentos e questionários adaptados para a população brasileira (ASQ, M-Chat, ABC-Aberrant, IPC e WASI)

para avaliação cognitivo-comportamental. Resultados: Os pacientes apresentaram: déficit cognitivo/DI (10), gestalt facial típico (6), crises de apnéia (5), aerofagia (3) e crises de hiperventilação (1). Dos 10 indivíduos, 5 apresentaram sinais compatíveis com Autismo. As pontuações no ABC-Aberrant foram heterogêneas, enquanto no IPC, a maior frequência observada foi no subdomínio de comportamentos estereotipados. Conclusão: Os fenótipos encontrados estão dentro da variação esperada para a PTHS. Correlação genótipo fenótipo e possível heterogeneidade não alélica serão apresentados.

#### **PE-015 - PARTICIPAÇÃO DE PESSOAS PORTADORAS DE SCA-3 EM ATIVIDADES DE REABILITAÇÃO E EXERCÍCIOS FÍSICOS: FATORES RELACIONADOS À FREQUÊNCIA DE ACESSO.**

*LEDA MARIA NEUMANN KEIM (UNIRIO), MARINA KOSSMANN FERRAZ (UNIRIO), ALICE SALGUEIRO DO NASCIMENTO MARINHO (UNIRIO), MARIA ANGÉLICA DE FARIA DOMINGUES DE LIMA (UNIRIO), FERNANDO REGLA VARGAS (UNIRIO)*

Introdução: A Ataxia Espinocerebelar do tipo 3 (SCA-3) é uma doença hereditária progressiva e incapacitante. A fisioterapia, fonoaudiologia, terapia ocupacional (TO) e a prática regular de exercícios físicos (PREF) tem efeitos positivos na reabilitação. Entretanto, a frequência de acesso à reabilitação e o perfil clínico e funcional relacionado não é conhecido.

Objetivos: Observar a frequência de acesso de portadores de SCA-3 às diversas áreas de reabilitação e buscar correlações a respeito, analisando fatores clínicos e funcionais.

Métodos: Pacientes com SCA-3 moradores do Rio de Janeiro foram avaliados através da Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA), Neurological Examination Score for Spinocerebellar Ataxia (NESSCA) e Medida de Independência Funcional (MIF) e foram consultados sobre a PREF ou estar em tratamento com fisioterapia, fonoaudiologia ou TO.

Resultados: Foram avaliados 36 pacientes, com idade média 50,7 anos, sendo constatado que 47,2 deles não recebiam nenhum atendimento em reabilitação, nem praticavam exercícios físicos regularmente. Entre os que tinham comprometimento funcional (83,3), apenas 33,2 recebiam atendimento fisioterapêutico e entre os que apresentavam comprometimento da comunicação ou disfagia (63,9), apenas 8,7 se tratavam com fonoaudiologia. Nenhum paciente era acompanhado pela TO. Não foram encontradas correlações significantes entre a gravidade da doença, ou dos sintomas específicos, ou da duração da doença e a participação em alguma modalidade de reabilitação ou PREF. Também não foi encontrada correlação significativa entre o comprometimento da independência funcional total, ou da independência na locomoção, ou a necessidade de um acompanhante e a não realização de reabilitação ou PREF. Foi encontrada uma correlação significativa positiva moderada ( $r=0,48$ ,  $p=0,003$ ) entre estar em tratamento com fisioterapia e com fonoaudiologia.

Conclusão: Muitos portadores de SCA-3 com disfunções importantes não estão em reabilitação, havendo uma desconexão entre a necessidade e o acesso. Possíveis causas sociais precisam ser investigadas.

#### **PE-016 - ASSISTÊNCIA E PESQUISA EM GENÉTICA CLÍNICA**

*ANDRESSA SCHNEIDERS SANTOS (UFCSPA), ANDRESSA BARRETO GLAESER (UFCSPA), MAIARA ANSCHAU FLORIANI (UFCSPA), BRUNA LIXINSKI DINIZ (UFCSPA), CARLA GRAZIADIO (UFCSPA), RAFAEL FABIANO MACHADO ROSA (UFCSPA), PAULO GAZZOLA ZEN (UFCSPA)*

Malformações congênitas estão presentes em 8773,4 de todos os nascimentos, comprometendo o desenvolvimento e/ou qualidade de vida do recém-nascido, e são responsáveis por 30 a 50 dos óbitos pós-natais. O diagnóstico para estes indivíduos é feito a partir de avaliação clínica e de investigação laboratorial. Na presença de suspeita de microdeleções cromossômicas é necessário o uso da citogenética molecular, através de técnicas como hibridização in situ fluorescente (FISH) e multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA), já que o cariótipo não possibilita a identificação dessas alterações. O Serviço de Genética Clínica (Geneclin) e o Laboratório de Citogenética da UFCSPA realizam atendimentos e exames citogenéticos aos pacientes atendidos pelo Sistema Único de Saúde (SUS) nas dependências da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCOMPA). O objetivo do projeto foi proporcionar a investigação de microdeleções pelas técnicas de FISH e MLPA aos pacientes do SUS atendidos na ISCOMPA. Realizou-se a coleta de sangue periférico em tubo de heparina para posterior cultivo de células e análise por FISH para microdeleções (7q e 15q11-q13). Para a pesquisa por MLPA para genes envolvidos com cardiopatia congênita, foram utilizadas amostras de DNA do biorepositório do Geneclin. Até o momento, 40 indivíduos com suspeita clínica de microdeleção foram analisados por FISH. Destes, confirmamos o diagnóstico de 4 indivíduos com síndrome de Williams, 1 indivíduo com síndrome de Angelman e 3 indivíduos com síndrome de Prader-Willi. A pesquisa

por MLPA realizada em 50 pacientes, revelou 2 deleções do gene GATA4 em dois pacientes com fenótipos distintos. O resultado do exame contendo o diagnóstico citogenético molecular foi entregue aos pacientes, seguido pelo aconselhamento genético. Além de beneficiar o paciente e seus familiares, pois estes testes não são fornecidos pelo SUS, os dados gerados ajudam na compreensão da etiologia e da epidemiologia dessas doenças.

#### **PE-017 - CONGENITAL LIMB DEFICIENCY: CLINICAL AND GENETIC EVALUATION OF A COHORT OF 41 INDIVIDUALS**

*LETÍCIA ALVES DA ROCHA (INSTITUTO DA CRIANÇA, HC/FMUSP), GUILHERME LOPES YAMAMOTO (INSTITUTO DA CRIANÇA, HC/FMUSP, INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS - USP), JOSÉ RICARDO CERONI (INSTITUTO DA CRIANÇA, HC/FMUSP), RACHEL S. HONJO (INSTITUTO DA CRIANÇA, HC/FMUSP), EDGARD FRANÇA BISNETO (INSTITUTO DE ORTOPEDIA E TRAUMATOLOGIA, HC/FMUSP), LUIZ N. OLIVEIRA (INSTITUTO DA CRIANÇA, HC/FMUSP), MARIA RITA PASSOS-BUENO (INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS - USP), CHONG A. KIM (INSTITUTO DA CRIANÇA, HC/FMUSP), DÉBORA R. BERTOLA (INSTITUTO DA CRIANÇA, HC/FMUSP, INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS - USP)*

Congenital limb deficiency (CLD) is a rare anomaly that can occur isolated or be associated with other anomalies. Its etiology includes environmental and genetic factors. Still, in a large number of individuals in which no environmental factor or a syndromic form could be identified, a genetic cause remains undetected. We report on the clinical and genetic findings of a cohort of 41 individuals from 33 families with CLD, including syndromic or associated with other anomalies (21 families) and non-syndromic forms (12), evaluated in a skeletal dysplasia outpatient clinic. Microarray analysis, next-generation and Sanger sequencing were applied according to the proposed initial diagnosis. A specific syndrome was suspected in 14/21 probands (3 with TAR syndrome and 1 with Holt-Oram syndrome) and confirmed by targeted NGS/Sanger sequencing in 9 classical cases. In 2 other cases, diagnosis was only obtained after NGS analysis (POLR1A variant in a case of acrofacial dysostosis type Cincinnati with incomplete penetrance, and CTC1 variants in 2 siblings, not commonly associated with radial anomalies), with a positivity of 11/21 (52) families. Among the 12 families with non-syndromic, multiple CLD, including a case of tetraamelia, one patient presented with biallelic variants in WNT7A and a familial case with ectrodactyly and long bone deficiency showed duplication of BHLHA9, with incomplete penetrance in the family. None of the non-syndromic individuals studied for ZRS enhancer, located at the intronic region of LMBR1, presented alterations already associated to CLD. Trio exome sequencing failed to detect a common genetic anomaly in 8 of these probands. This study shows the complexity in determining a genetic cause for CLD, particularly in the group of non-syndromic cases (positivity of 2/12 families). A further scrutiny of a possible genetic factor requires additional studies, targeting for non-coding regions of the genome and structural variants. FAPESP/CEPID 2013/08028-1, CNPq 304130/2016-8

#### **PE-018 - INVESTIGAÇÃO DE DESEQUILÍBRIOS GENÔMICOS EM INDIVÍDUOS COM FENDAS ORAIS E ESPECTRO MICROFTALMIA/ANOFTALMIA/COLOBOMA**

*CATHARINA AUGUSTA DE ALMEIDA PIMENTEL (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS), ILÁRIA CRISTINA SGARDIOLI (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS), ALEX SANDRO GUILHERMINO DOS SANTOS (UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS), CHRYSTENISE VALÉRIA FERREIRA PAES (UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS), ERLANE MARQUES RIBEIRO (HOSPITAL INFANTIL ALBERT SABIN), ELAINE LUSTOSA-MENDES (CENTRO DE ATENDIMENTO INTEGRADO AO FISSURADO LABIOPALATAL), VERA LÚCIA GIL-DA-SILVA-LOPES (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS), ISABELLA LOPES MONLLEÓ (UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS)*

Introdução: As fendas orais (FO) têm prevalência estimada de 1:700 -1000 indivíduos, sendo que as fendas orais sindrômicas representam cerca de 30 dos casos. Estas são definidas na presença de anomalias associadas e (ou) déficit cognitivo, predominando defeitos de sistema nervoso central e oculares. Diferentes etiologias são conhecidas, entre as quais os desequilíbrios genômicos (DG). O espectro MAC (Microftalmia/Anoftalmia/Coloboma) ocorre em 1/7.000 nascimentos, sendo que 33-95 dos casos apresentam defeitos extraoculares, com destaque para FO e alterações do sistema nervoso, condições monogênicas predominam neste grupo. Nesta, os DG poderiam ter relevância. Objetivo: Investigar em indivíduos que apresentam FO associado ao espectro MAC. Método: Foram selecionados 28 sujeitos de pesquisa na Base Brasileira de Anomalias Craniofaciais (BBAC), todos casos esporádicos. Destes, 23 casos foram submetidos à hibridação genômica em arrays (CytoScan™ 750K Array ou CytoScan™ HD Array, Affymetrix®, Santa Clara, CA, USA). Os dados avaliados individualmente para correlação genótipo-fenótipo. Em 22 casos não foram detectados DG patogênicos. Em um indivíduo, o resultado sugere a presença de cromossomo 4 recombinante e será investigado por meio de exame de cariótipo. Discussão e Conclusão: Os resultados mostram que os DG não parecem

ser frequentes na associação de fenda oral com espectro MAC. Desse modo, outras abordagens diagnósticas poderiam ser utilizadas como primeira escolha.

#### **PE-019 - PERFIL EPIDEMIOLÓGICO, MOLECULAR E MICROBIOLÓGICO DE PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA NO ESTADO DO PARÁ**

*ELIANE LEITE DA TRINDADE (UNIVERSIDADE DO ESTADO DO PARÁ - PPG BIOLOGIA PARASITÁRIA NA AMAZÔNIA), VALÉRIA DE CARVALHO MARTINS (UNIVERSIDADE DO ESTADO DO PARÁ), EDILENE DO SOCORRO NASCIMENTO SARGES FALCÃO (UNIVERSIDADE DO ESTADO DO PARÁ - PPG BIOLOGIA PARASITÁRIA NA AMAZÔNIA), LUAN FILIPE DE SOUZA PEREIRA (UNIVERSIDADE DO ESTADO DO PARÁ), CAMILE IRENE MOTA DA SILVA (UNIVERSIDADE DO ESTADO DO PARÁ - PPG BIOLOGIA PARASITÁRIA NA AMAZÔNIA), MÁRIO ARTHUR DA COSTA LEAL (UNIVERSIDADE DO ESTADO DO PARÁ - PPG BIOLOGIA PARASITÁRIA NA AMAZÔNIA), PATRÍCIA DANIELLE LIMA DE LIMA (UNIVERSIDADE DO ESTADO DO PARÁ - PPG BIOLOGIA PARASITÁRIA NA AMAZÔNIA)*

**Introdução:** A Fibrose Cística (FC) ou mucoviscosidade é uma doença genética de caráter autossômico recessivo, mais comum na população caucasiana, sendo a principal causa de mortes por doenças genéticas entre crianças e adultos. **Objetivos:** Determinar o perfil epidemiológico, molecular e microbiológico em pacientes com FC acompanhados no HUJBB. **Métodos:** Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UEPA e segue os aspectos éticos da resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde (CNS). Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo de análise de prontuários de pacientes atendidos no Hospital Universitário João Barros Barreto (HUJBB). **Resultados:** O perfil dos pacientes com FC no momento da admissão no hospital foi: homens (55,9), pardos (88,3), com faixa etária ao diagnóstico entre 2 a 11 anos (47,6) e residentes da capital do estado do Pará (60). Na análise molecular, foram identificadas 15 mutações diferentes, a variante mais frequentemente encontrada foi a F508del que ocorreu em 35 (38) dos casos, seguida das variantes CFTRdele2, R334W e 5T que ocorreu em 3 (3,3) cada, W1282X, G542X e 5T, TG11 em dois (2,2) pacientes cada, H1054D, N1303K, H1054D, 3120+1G-A, R75Q, S434X, V201M e S4X em 1 (1,1) cada. Em relação a análise microbiológica dos pacientes na primeira consulta, os principais microrganismos identificados em amostras do trato respiratório foram: *Pseudomonas aeruginosa* (42,1), *Staphylococcus aureus* (41,4), *Klebsiella* sp (10,3), complexo *Burkholderia cepacia* (4,1), *Haemophilus Influenzae* (2,8), *Stenotrophomonas maltophilia* e *Escherichia coli* com 2,1, 1,4 por *Micobacterium* não-Tuberculosis e *Achromobacter* sp (0,7). **Conclusão:** Através desse estudo foi possível caracterizar o perfil epidemiológico, molecular e microbiológico de 145 pacientes diagnosticados com FC no estado do Pará.

#### **PE-020 - NIEMANN-PICK TIPO C: DESCRIÇÃO DOS PACIENTES ACOMPANHADOS EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA EM SÃO PAULO – UM ESTUDO RETROSPECTIVO.**

*MATEUS DE OLIVEIRA TORRES (UNIFESP), CARMEN SILVA CURIATI MENDES (UNIFESP), MARET HOLANDA RAND (UNIFESP), MARCO ANTONIO CURIATI (UNIFESP), ANA EDUARDA SARAIVA CAMPOS (UNIFESP), ANA MARIA MARTINS (UNIFESP)*

**Introdução:** Niemann Pick tipo C (NPC) é uma doença de depósito lisossomal autossômica recessiva causada por mutação nos genes NPC1 e NPC2. Os pacientes apresentam manifestações viscerais, neurológicas e psiquiátricas. O início do sintoma ou sinal neurológico, define a classificação clínica como: infantil precoce, tardia, juvenil ou adulto. Como os sintomas viscerais podem anteceder por muitos anos o quadro neurológico, pode haver um retardo no diagnóstico.

**Objetivos:** Descrever a história clínica e exames realizados nos pacientes NPC até o diagnóstico.

**Métodos:** Feita a revisão de prontuário dos pacientes NPC e da literatura.

**Resultados:** Do total de 6 pacientes, 4 eram do sexo feminino e 2 do sexo masculino. Um paciente tinha diagnóstico prévio quando foi referenciado ao serviço. A idade do diagnóstico variou de 7m a 13a e 11m, mediana de 5.6a. Um paciente ainda não apresenta sintomas neurológicos e, dentre os 5 restantes, a idade de início desses sintomas variou de 7m até 10a com mediana de 8,5a. Em relação aos sintomas viscerais a idade variou desde o nascimento até 6m. Em 2 pacientes não foi possível avaliar sintomas viscerais. O tempo médio entre o sintoma visceral e o diagnóstico foi de 3.15 anos e do neurológico (4/6): 1.9a. Um paciente teve diagnóstico antes do quadro neurológico. Os seguintes achados ainda foram vistos: consanguinidade (0/6), hepatoesplenomegalia (6/6), icterícia (3/6), ataxia (5/6), síndrome piramidal (3/6), sintomas psiquiátricos (4/6), cataplexia (1/6), hipotonia (2/6), ADNPM (3/6), convulsão (2/6), paralisia do olhar vertical (5/6). Dos exames realizados: Filipin (2/5), oxiesteróis (3/4), elevação de quitotriosidase (4/6), Exame molecular (6/6).

Conclusão: NPC é uma doença de difícil reconhecimento especialmente na ausência de sintomas neurológicos sugestivos. Dessa forma, é importante levantar a suspeita de NPC na presença de doença hepática, icterícia neonatal colestática prolongada, ascite no período neonatal ou hepatoesplenomegalia na infância precoce

#### **PE-021 - DISFORIA DE GÊNERO NA HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA - RELATO DE CASOS**

*GRAZIELLE SANTOS DO NASCIMENTO (UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA), JOÃO PEDRO BASTOS DE SANTANA (UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA), MARIA BETÂNIA PEREIRA TORALLES (UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA), MÁRCIA SÃO PEDRO LEAL SOUZA (UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA), LUCIANA MATTOS BARROS OLIVEIRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA), UBIRAJARA OLIVEIRA BARROSO JÚNIOR (UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA)*

Introdução: O desenvolvimento psicossocial de indivíduos com Hiperplasia Adrenal Congênita (HAC) é influenciado desde etapas precoces através do impacto do hiperandrogenismo na diferenciação sexual cerebral. Nesta população, tem sido descrito aumento da frequência de casos de disforia de gênero, ainda sendo obscuras as vias predisponentes para tal. Este trabalho intenciona analisar dois casos de disforia de gênero em indivíduos 46,XX, encontrados num grupo de 26 pacientes. Relato do Caso: Paciente 1, 26 anos, portador de HAC perdedora de sal, com relato de genitoplastia em outro serviço aos 3 anos de idade, quando teve diagnóstico da doença, não sendo disponibilizados dados em prontuário referentes à caracterização prévia da genitália. Teve registro civil inicial no sexo feminino, com orientação familiar no decorrer da vida congruente com este. Apresentou inadequação terapêutica devido a vulnerabilidade social. Relatou identificação com gênero masculino a partir dos 19 anos, sofrendo impacto devido a má aceitação social e familiar. O paciente 2 tem 22 anos, sendo portador de HAC virilizante simples, cujo diagnóstico foi feito aos 3 anos a despeito da verificação de genitália ambígua ao nascimento (Prader II), tendo realizado genitoplastia aos 14 anos, com acompanhamento também marcado pela má adesão terapêutica por vulnerabilidade social. Seu registro civil inicial foi no sexo feminino, com orientação familiar congruente. Aos 17 anos, passou a identificar-se com gênero masculino. Discussão: A disforia de gênero nesta amostra (7,7) tem frequência superior à demonstrada na literatura para a população sadia (1:38.461) e em outros grupos de HAC, sendo a principal diferença desta as condições de vulnerabilidade social que levam a alteração do possível prognóstico da doença de acordo com as perspectivas terapêuticas atuais, com manutenção do hiperandrogenismo de modo prolongado. Conclusão: A frequência de disforia de gênero nesta amostra é superior à encontrada na literatura, sendo necessários mais estudos para elucidar o impacto de fatores pós-natais nesta evolução.

#### **PE-022 - KYNURENIN EXPRESSION AND THE EFFECTS OF FOLIC ACID AND VITAMIN B12 DIETARY SUPPLEMENTATION IN AN ANIMAL MODEL OF PARKINSON'S DISEASE**

*GABRIELA CANALLI KRETZSCHMAR (HUMAN MOLECULAR GENETICS LABORATORY, DEPARTMENT OF GENETICS, FEDERAL UNIVERSITY OF PARANÁ, CURITIBA, BRAZIL), ADRIANO D. S. TARGA (NEUROPHYSIOLOGY LABORATORY, DEPARTMENT OF PHYSIOLOGY, FEDERAL UNIVERSITY OF PARANÁ, CURITIBA, BRAZIL), MARCELO M. S. LIMA (NEUROPHYSIOLOGY LABORATORY, DEPARTMENT OF PHYSIOLOGY, FEDERAL UNIVERSITY OF PARANÁ, CURITIBA, BRAZIL), ANGELICA BEATE WINTER BOLDT (HUMAN MOLECULAR GENETICS LABORATORY, DEPARTMENT OF GENETICS, FEDERAL UNIVERSITY OF PARANÁ, CURITIBA, BRAZIL)*

Introduction: Parkinson's disease (PD) is the second more common chronic neurodegenerative disease, featured by the loss of dopaminergic neurons in substantia nigra (SNpc), causing lower dopamine release in the striatal tissue and leading principally to motor deficits. High levels of kynurenine (KYN), one of the metabolites generated in the tryptophan pathway, were previously observed in a metabolome study with the rotenone rat model of PD. Indeed, disturbances of this pathway are common in neurological diseases. One of the enzymes responsible for KYN processing is kynureninase, encoded by the Kynu gene. Aim: we used the rotenone PD model to investigate the expression of the Kynu in response to vitamin B12 and folic acid supplementation, as these nutritional elements are critical for the epigenetic regulation of gene expression. Methods: We evaluated Kynu expression by RT-qPCR in four groups of Wistar rats: two without supplementation (WS)- Rotenone (R\_WS, n=7) and Sham (S\_WS, n=7), two with supplementation (Sup): Rotenone (R\_Sup, n=7) and Sham (S\_Sup, n=8). Results: We found lower expression of the Kynu in the SNpc of R\_WS rats, compared with those of the S\_WS group (P=0.0023, fold change=-2.45). The decrease in Kynu's gene expression was prevented in the rotenone group after supplementation. R\_Sup animals maintained the expression levels observed for the Sham groups. The diet caused no difference in Kynu expression, within the striatal tissue (in general) and within the Sham group. Conclusion: We hypothesize that diet supplementation may have aided in the methylation and silencing of genes whose products repress Kynu's gene expression or of CpGs in midst Kynu's gene

sequence that may upregulate mRNA expression. As a next step, we will analyze the methylation patterns of Kynu's candidate regions through pyrosequencing, to enable a better understanding of the role of kynureninase in the PD model.

#### **PE-023 - DIFFERENTIAL EXPRESSION OF AURORA KINASE GENES PREDICT ADDITIONAL GENOMIC INSTABILITY IN DOWN SYNDROME CELLS**

*FÁBIO MORATO DE OLIVEIRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE JATAÍ), SABINE MAI (UNIVERSITY OF MANITOBA), MACOURA GADJI (UNIVERSITY OF MANITOBA)*

Overexpression of aurora kinase A and B (AURKA/AURKB) confers a poor prognosis in patients with cancer, including leukemias. In this context, we decided to monitor the expression levels of AURKA and AURKB in a group of patients with Down syndrome. Thirty-four peripheral blood samples from Down's syndrome patients were obtained for the development of this study. The peripheral blood was used for karyotype and analysis of gene expression. The samples obtained were divided into three groups: Patients aged 5-10 years (n = 17), patients aged 18-26 years (n = 13), and four patients diagnosed with acute leukemia. Twenty-six blood samples from healthy donors were used as control for gene expression profile. Among the patients diagnosed with acute leukemia, we identified additional chromosomal abnormalities. For each group significant differences were observed, in comparison with control group {AURKA [mean value of 2-8710,8710,Ct±SD]:  $2,034 \pm 0,658$  vs.  $1,004 \pm 0,0043$  (5-10 years old vs. control), p 0,0001, AURKA [mean value of 2-8710,8710,Ct±SD]:  $2,752 \pm 0,459$  vs.  $1,002 \pm 0,0016$  (18-26 years old vs. control), p 0,0001, AURKA [mean value of 2-8710,8710,Ct±SD]:  $4,302 \pm 0,174$  vs.  $1,002 \pm 0,061$  (leukemia group vs. control), p 0,0001}. For AURKB, significant data were also obtained: {AURKB [mean value of 2-8710,8710,Ct±SD]:  $2,137 \pm 0,784$  vs.  $1,034 \pm 0,066$  (5-10 years old vs. control), p 0,0001, AURKB [mean value of 2-8710,8710,Ct±SD]:  $2,487 \pm 0,335$  vs.  $1,032 \pm 0,0018$  (18-26 years old vs. control), p 0,0001, AURKB [mean value of 2-8710,8710,Ct±SD]:  $3,754 \pm 0,421$  vs.  $1,010 \pm 0,017$  (leukemia group vs. control), p 0,0001}. These preliminary data suggest that the expression levels of aurora kinase genes may be used as cell transformation biomarkers in these patients. Germline genetic alterations significantly increase the risk of developing hematopoietic malignancies in childhood.

#### **PE-024 - AVALIAÇÃO COMPARATIVA DE DIFERENTES CRITÉRIOS INTERNACIONAIS EMPREGADOS NA CLASSIFICAÇÃO E INTERPRETAÇÃO DE VARIANTES GENÔMICAS EM PACIENTES COM NEOPLASIA ENDÓCRINA MÚLTIPLA TIPO 1.**

*PALLOMA DA CONCEIÇÃO LUGEIRO (FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), ELISANGELA PEREIRA DE SOUZA QUEDAS (FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), LUCAS SANTOS DE SANTANA (FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), DELMAR MUNIZ LOURENÇO JUNIOR (FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO)*

Contexto: A neoplasia endócrina múltipla do tipo 1 (MEN1) é uma síndrome genética autossômica dominante rara (1:30.000) causada por variantes alélicas patogênicas germinativas (VAPs) no gene supressor tumoral MEN1, que predis põem seus portadores ao risco aumentado de diversas neoplasias endócrinas ao longo da vida. O gene MEN1 (11q13), reportado em 1997, contém 10 éxons que codificam a proteína MENIN. Cerca de 600 VAPs diferentes foram reportadas desde então sendo que 25 delas são missense. A definição de patogenicidade pode ser desafiadora, especialmente para variantes missense. Assim, diretrizes internacionais para aprimorar a classificação de variantes alélicas foram recentemente definidas pela ACMG-AMP (2015). Mas recentemente, grupo francês TENGEN sugeriu modificações desta classificação direcionadas para síndrome MEN1.

Objetivo: Classificar variantes alélicas missense encontradas no gene MEN1 tanto pela diretriz da ACMG-AMP como pelo grupo TENGEN e realizar análise comparativa dos resultados obtidos com estas duas metodologias (ACMG-AMP, TENGEN).

Casuística/Métodos: a classificação de 16 variantes alélicas diferentes identificadas em 17 casos-índices com MEN1 ou suspeitos de MEN1 foi conduzida de acordo com critérios ACMG-AMP utilizando-se do software VARSOME seguida da análise definida pelo grupo TENGEN.

Resultados: Das 16 variantes, 3 eram novas, 1 era recorrente (2 casos-índices não relacionados) e 9 delas ocorreram em códons com relatos prévios de trocas de aminoácidos diferentes na mesma região. Diferenças observadas na classificação pela ACMG-AMP e TENGEN foram: variante patogênica (88 vs. 65), provavelmente patogênica (6 vs. 12) e variantes de significado indeterminado (VUS) (6vs. 23).

Conclusão: A diferença observada na classificação da patogenicidade destas variantes, especialmente pela maior ocorrência de VUS no TENGEN, indica que os critérios adotados tanto pela ACMG como pelo TENGEN precisam ser

validados e, provavelmente, aprimorados para reduzir riscos de interpretações e classificações errôneas que podem, ultimamente, interferir tanto no aconselhamento genético como no manejo clínico dos pacientes.

#### **PE-025 - EDUCAÇÃO EM GENÉTICA: EXPERIÊNCIA DE APRENDIZAGEM INTERPROFISSIONAL POR MEIO DE PROJETOS DE PESQUISA**

*BRUNA MAYUMI SUGITA (INSTITUTO DE PESQUISA PELÉ PEQUENO PRÍNCIPE), AMANDA SCARTEZINI GOZDZIEJEWSKI (FACULDADES PEQUENO PRÍNCIPE), STEFANY NASCIMENTO DA LUZ (FACULDADES PEQUENO PRÍNCIPE), GISLAYNE PRADO (INSTITUTO DE PESQUISA PELÉ PEQUENO PRÍNCIPE), FELIPE GANZERT OLIVEIRA (FACULDADES PEQUENO PRÍNCIPE), PRISCILA NAPPA PADILHA OLIVEIRA (FACULDADES PEQUENO PRÍNCIPE), CLARICE WICHINESCKI ZOTTI (FACULDADES PEQUENO PRÍNCIPE), FLAVIA MARTINS DA SILVA (FACULDADES PEQUENO PRÍNCIPE), BONALD FIGUEIREDO (INSTITUTO DE PESQUISA PELÉ PEQUENO PRÍNCIPE), ROSIANE GUETTER MELLO (FACULDADES PEQUENO PRÍNCIPE)*

**Introdução:** A elaboração de Projetos de Pesquisa que envolvem equipes multiprofissionais de saúde tem sido frequente. Os diferentes olhares debruçados sob o mesmo fenômeno enriquecem a avaliação e a intervenção do sujeito a ser pesquisado. Entretanto, para esse olhar não ficar fragmentado, faz-se necessário o aprendizado “com, de e sobre os outros” (WHO, 2010), a fim de que tais profissionais não sejam treinados apenas dentro de suas respectivas disciplinas, mas usufruam da aprendizagem interprofissional.

**Objetivo:** Relatar a experiência de aprendizagem interprofissional através de um projeto de pesquisa assistencial em uma instituição de ensino e pesquisa.

**Método:** Relatamos aqui um Projeto de Pesquisa em realização pelo Complexo Pequeno Príncipe que abrange um amplo grupo de profissionais da saúde, incluindo médicos, farmacêuticos, enfermeiros, biomédicos e psicólogos, e estudantes de graduação dos mesmos cursos. Trata-se da Caracterização Clínica e Genética de uma população do Sul do Brasil diagnosticada com o Transtorno do Espectro Autista (TEA).

**Resultados:** O atendimento integrado interprofissional resulta em um atendimento mais especializado e individualizado às crianças e aos adolescentes diagnosticados com TEA, bem como aos seus pais. Por envolver avaliações psicológicas e psiquiátricas acopladas a realização de exames genéticos, o Projeto permite que cada profissional desenvolva e apresente suas habilidades para os demais integrantes do projeto, permitindo uma avaliação mais pormenorizada dos pacientes e suas famílias. Sete estudantes de graduação participam desse projeto e acompanham os atendimentos em todas as etapas.

**Conclusão:** O contato com os diversos profissionais de saúde resulta na melhoria da qualidade da atenção à saúde do paciente e permite aos estudantes conhecer as diversas funções e habilidades desenvolvidas no projeto. O aprendizado interprofissional auxilia na melhor formação de futuros profissionais da saúde, pois permite a construção de um olhar integrado ao sujeito. Ressalta-se a importância de ofertar estas oportunidades de aprendizagem integradas com diferentes profissionais.

#### **PE-026 - LNCRNA AND MRNA NETWORK RECONSTRUCTION HIGHLIGHTS NOVEL KEY REGULATORS IN BREAST CANCER SUBTYPES**

*CAROLINA MATHIAS (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANA), FERNANDA PABST (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANA), KELIN OLIVEIRA (LUNDS UNIVERSITET), SHYELA TREFFLICH (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANA), IGLÉNIR CAVALLI (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANA), ENILZE RIBEIRO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANA), MAURO CASTRO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANA), DANIELA GRADIA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANA), JAQUELINE OLIVEIRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANA)*

Long-non-coding-RNAs (lncRNAs) are functional RNAs with sequences longer than 200 nucleotides. Dozens of lncRNAs act as regulators of gene expression in various biological processes and their deregulation is associated with a wide variety of diseases, including breast cancer (BC). BC is the most common cancer in women worldwide, but little is known regarding the regulatory role of lncRNAs in BC transcriptional networks. Through the use of an innovative methodology, our goal was to develop a network-based approach to clarify how lncRNAs and mRNAs networks contribute to BC subtypes differentiation. lncRNAs and mRNAs expression datasets of breast cancer samples were extracted from The Cancer Genome Atlas (TCGA) and the reconstruction of transcriptional networks was performed using the R package called RTN. We computed, via mutual information, the potential regulatory network for 120,000 lncRNAs and 20,000 mRNAs, considering only lncRNAs as the major network regulator,

influencing in both lncRNAs and mRNA expression. Then, we filtered the results based on network size and on a metric called differential enrichment score (dES), which quantifies the regulatory networks activity between different BC subtypes. This analysis resulted in 108 regulatory networks, that were then stratified according to greater difference in regulatory networks activity between the luminal A and basal-like subtypes due the great prognosis differences between these subtypes. We selected three lncRNAs potential regulators for expression validation, through the RT-qPCR, in Brazilian BC patients. All selected lncRNAs are differential expressed in subtypes, two were high expressed in the luminal A subtype and the other in triple negative subtype, confirming the previous results from TCGA data. Our network approach provides a footing to reveal the regulatory circuits governing breast cancer subtypes differentiation and may help to identify new therapeutic targets.

#### **PE-027 - QUANDO PENSAR EM SÍNDROME DE RETT TÍPICA? – RELATO DE CASO**

*LETÍCIA LEÃO ALVARENGA (UNIVERSIDADE DO VALE DO TAQUARI - UNIVATES), RENATA SARTOR FACHINELLI (UNIVERSIDADE DO VALE DO TAQUARI - UNIVATES), DÉBORA LUÍSA RITTER (UNIVERSIDADE DO VALE DO TAQUARI - UNIVATES), RAÍSSA BICA DE MOURA (UNIVERSIDADE DO VALE DO TAQUARI - UNIVATES), ENZO VINICIUS SOUZA SANTANA (UNIVERSIDADE DO VALE DO TAQUARI - UNIVATES), ANDRÉ ANJOS DA SILVA (UNIVERSIDADE DO VALE DO TAQUARI - UNIVATES)*

**Introdução:** A Síndrome de Rett é um distúrbio progressivo do desenvolvimento neurológico, com herança ligada ao X, causada por alterações no gene MECP2. O sexo feminino é mais afetado, uma vez que a síndrome em geral causa um quadro mais grave e letal em pacientes do sexo masculino.

**Relato de caso:** Paciente de 5 anos, feminino, em uso de anticonvulsivantes por epilepsia. Consulta por atraso no desenvolvimento desde os primeiros meses de vida. Com 1 ano e 6 meses, teve perda de marcos motores atingidos até então. Pais iniciaram investigação com neurologista e geneticista: cariótipo, CGH-array e análise metabólica não apresentaram alterações. Eletroencefalograma apresentou focos epileptogênicos em região centro-temporal esquerda. Ressonância magnética de crânio e coluna sem alterações. Foi realizado análise molecular para Síndrome de Rett: mutação c.808CT (p.Arg270\*) em heterozigose no exon 4 do gene MECP2. Atualmente, realiza sessões de fisioterapia e consultas com fonoaudióloga. Houve melhora da deglutição, porém ainda não tem fala compreensível e não fica em pé sem apoio.

**Discussão:** A forma típica da síndrome é caracterizada por desenvolvimento neuropsicomotor normal nos primeiros 6 a 18 meses de vida, seguido por um quadro de regressão neurológica com perda parcial ou completa das habilidades motoras e de linguagem. Essa fase é seguida de estabilização. Durante a fase de regressão rápida, há movimentos repetitivos e estereotipados das mãos.. O tratamento é principalmente sintomático e se concentra na otimização das habilidades do indivíduo, usando uma abordagem multidisciplinar que também deve incluir apoio psicossocial para os membros da família.

**Conclusão:** A síndrome de Rett deve ser suspeitada em pacientes do sexo feminino que apresentam patologias neurológicas associadas a regressão do desenvolvimento neuropsicomotor. O tratamento voltado ao bem-estar do paciente e o aconselhamento genético são as principais ferramentas para a abordagem dessa condição.

#### **PE-028 - INSTABILIDADE GENÔMICA EM TUMORES DE MAMA DE PACIENTES PORTADORAS DA MUTAÇÃO TP53 R337H**

*STEFANNE BORTOLETTO (INSTITUTO DE PESQUISA PELÉ PEQUENO PRÍNCIPE), ARIANA CENTA (INSTITUTO DE PESQUISA PELÉ PEQUENO PRÍNCIPE), ALINE S. FONSECA (INSTITUTO DE PESQUISA PELÉ PEQUENO PRÍNCIPE), ANA PAULA SEBASTIÃO (HOSPITAL NOSSA SENHORA DAS GRAÇAS, UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), RUBENS S. LIMA (HOSPITAL NOSSA SENHORA DAS GRAÇAS), CÍCERO A. URBAN (HOSPITAL NOSSA SENHORA DAS GRAÇAS), BONALD C. FIGUEIREDO (INSTITUTO DE PESQUISA PELÉ PEQUENO PRÍNCIPE), IGLÉNIR J. CAVALLI (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), ENILZE M.F.S. RIBEIRO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), LUCIANE R. CAVALLI (INSTITUTO DE PESQUISA PELÉ PEQUENO PRÍNCIPE, GEORGETOWN UNIVERSITY)*

**Introdução:** A TP53 R337H é uma mutação germinativa associada a uma série de tumores, incluindo os de mama. A instabilidade genômica é uma das características fenotípicas das células tumorais, sendo essencial para a progressão tumoral. O gene TP53 apresenta papel fundamental na manutenção da estabilidade genômica, no entanto, é desconhecida a atuação de TP53 mutantes neste processo.

**Objetivo:** Avaliar o impacto da mutação R337H na instabilidade genômica tumoral, em pacientes com câncer de mama, através da identificação dos padrões das alterações do número de cópias (CNAs).

Métodos: CNAs foram determinadas por array-CGH em amostras de tecido tumoral de mama, obtidas do Hospital das Clínicas e Hospital Nossa Sra. Das Graças, Curitiba, PR, Brasil. A função dos genes e miRNAs mapeados nas citobandas afetadas, assim como seus envolvimento em vias de sinalização celular, foram avaliadas utilizando-se DIANA-miRPath e miRTarBase. A associação destes genes com a sobrevida foi investigada na KMplot database.

Resultados: Um número significativamente maior de CNAs foi observado no grupo de pacientes R337H+ em comparação ao R337H-. As principais citobandas afetadas neste grupo foram: 8q11.1-q24.3, 8p12-p11.21, 1q21.1-q44, 1p36.33-p36.32, 6p25.3-p21.1, 8q24.3 e 11p15.5. A avaliação dos genes alvos dos miRNAs mapeados nestas citobandas indicou o envolvimento de 76 vias de sinalização. Finalmente, a integração com os genes afetados por CNAs e que são alvos de miRNAs, revelou 43 genes, dentre estes, 31(72) apresentaram associação com a sobrevida dos pacientes, incluindo ECM1, MMP16, CTHRC, MCL1 e STAT1.

Conclusão: A comparação de CNAs entre pacientes com câncer de mama R337H + e R337H- indica que a instabilidade genômica é mais frequente nos pacientes portadores da mutação. As CNAs observadas neste grupo, afetam genes e miRNAs envolvidos em vias de sinalização celular críticas para a tumorigênese mamária. Estudos adicionais são necessários para determinar o impacto direto desta mutação na modulação funcional destas vias.

#### **PE-029 - NEUROFIBROMATOSIS–NOONAN SYNDROME: FOUR BRAZILIAN CASES ILLUSTRATING THE HETEROGENEOUS ETIOLOGICAL MECHANISM**

*MARÍA JOSÉ RIVADENEIRA OBANDO (INSTITUTO DA CRIANÇA, HC-FMUSP), DÉBORA ROMEO BERTOLA (INSTITUTO DA CRIANÇA, HC-FMUSP/ INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS USP), MICHELLE BUSCARILLI DE MORAES (INSTITUTO DA CRIANÇA, HC-FMUSP), LETÍCIA ALVES DA ROCHA (INSTITUTO DA CRIANÇA, HC-FMUSP), GUILHERME LOPES YAMAMOTO (INSTITUTO DA CRIANÇA, HC-FMUSP/ INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS USP), RACHEL HONJO (INSTITUTO DA CRIANÇA, HC-FMUSP), CHONG AE KIM (INSTITUTO DA CRIANÇA, HC-FMUSP), ALEXANDER AUGUSTO DE LIMA JORGE (ENDOCRINOLOGIA, HC/FMUSP), EMERSON DE SANTANA SANTOS (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE)*

Introduction: Neurofibromatosis-Noonan syndrome (NFNS) refers to the association of features of Noonan Syndrome (NS) and neurofibromatosis type 1 (NF1), the two most common disorders within the group of RASopathies. The majority of these cases is caused by variants in NF1, although other etiological factors were also reported associated with NFNS, such as microdeletions in 17q11.2 involving NF1 and the co-occurrence of variants in NF1 and one of the genes responsible for NS. Objective: To identify the molecular basis responsible for NFNS. Method: We evaluated four individuals (2 isolated and 2 familial cases) with NFNS. All of them had clinical signs of NS and although cutaneous macules were present, 2 out of 4 do not fulfill the clinical criteria for NF1. Cardiac abnormalities were retrieved in three probands and one individual presented with cervical meningoceles. The molecular analysis of the NF1 and other genes of the RAS/MAPK pathway were performed by next-generation sequencing. Results: two individuals (1 familial case) harbored missense variants only in NF1, one of them a novel variant, a third proband showed variants in two different genes: a de novo variant in NF1 and a missense, recurrent PTPN11 variant inherited from the father, and the last one presented a microdeletion of at least 1.02 Mb encompassing NF1. Conclusion: The cases presented here illustrate the different mechanisms responsible for the NFNS phenotype and a novel missense variant is reported. In this cohort, NGS technique was efficient in detecting both point mutations and the microdeletion in NF1. It also reinforces some genotype-phenotype correlations in NFNS, such as the NF1 mild phenotype, frequently with cardiac abnormality associated with the missense variants located in a specific region of NF1 and the more severe phenotype in NF1 microdeletion, with impact in genetic counseling and management.

#### **PE-030 - TRANSCRIBED ULTRACONSERVED REGIONS (T-UCRS) IN BREAST CANCER**

*ERIKA PEREIRA ZAMBALDE (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), ANA CAROLINA RODRIGUES (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), RECEP BAYRAKTAR (MD ANDERSON CANCER CENTER - UNIVERSITY OF TEXAS), TAYANA SCHULTZ JUCOSKI (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), CAROLINA MATHIAS (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), ENILZE MARIA DE SOUZA FONSECA RIBEIRO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), DANIELA FIORI GRADIA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), GEORGE ADRIAN CALIN (MD ANDERSON CANCER CENTER - UNIVERSITY OF TEXAS), JAQUELINE CARVALHO DE OLIVEIRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)*

There are 481 ultra-conserved regions (UCRs) longer than 200 bp in the genome, and 100 conserved among human, rat, and mouse. Most UCRs are transcribed (T-UCR), and some are differentially expressed in tumors. However, the influence that T-UCRs impose on breast cancer (BC) remains unclear. Furthermore, only 4 of T-UCRs present information on molecular details. Through analysis of T-UCRs in the TCGA (The Cancer Genome Atlas) BC data, we found 302 regions associated with clinical features in BC: 43 molecular subtype, 36 positive estrogen-receptor, 17

ERBB2 expression, 12 stage and 10 overall survival. Looking for regions that were expressed in more than 80 of the samples, located in noncoding region and with a greater difference among subtypes we chose 12 T-UCRs to confirm differential expression in Brazilian patients (n=102) by RT-qPCR. Uc.147 and uc.193 differential expression were confirmed among subtypes. Furthermore, these regions were associated with overall survival. It was demonstrated by strand-specific RT-qPCR that Uc.147 and uc.193 are transcribed in the opposite direction from their host genes, LRBA and SYNCRIP, respectively. Through subcellular fractionation, we showed that uc.147 is located in the nucleus, and uc.193 is most cytosolic. Northern blotting results indicated that the uc.147 transcript is around 2800 nt and we confirmed its sequence by rapid amplification of cDNA ends (RACE). In addition, the silencing of uc.147 increases apoptosis, arrests cells in the G1 stage of the cell cycle and reduces cell viability and colony formation in BC cell lines. The same effect is not observed knocking down the host gene. Besides, using pull-down assay, we discovered that many proteins associated with tumorigenesis process are binding to uc.147. To our knowledge this is the first study to screening all T-UCRs in BC, to characterize uc.147, and to demonstrate it's potential as a prognostic marker in BC.

### **PE-031 - DIAGNÓSTICO MOLECULAR DAS NEUROPATIAS HEREDITÁRIAS: CHARCOT-MARIE-TOOTH E NEUROPATIA HEREDITÁRIA COM SUSCETIBILIDADE À PARALISIA POR PRESSÃO**

*JANICE PACHECO DIAS PADILHA (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE - HCPA), CAROLINA SERPA BRASIL (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE - HCPA), ALICE MARIA LUDERITZ HOEFEL (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE - HCPA), PABLO BREA WINCKLER (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE - HCPA), KARINA CARVALHO DONIS (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE - HCPA), ANA CAROLINA BRUSIUS FACCHIN (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE - HCPA), JONAS ALEX MORALES SAUTE (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE - HCPA)*

Introdução: As neuropatias hereditárias, em especial a doença de Charcot-Marie-Tooth (CMT), são um grupo de doenças com grande heterogeneidade genética. O rendimento diagnóstico de estudos genéticos para CMT é pouco conhecido. Objetivo: O objetivo do presente trabalho foi avaliar o rendimento de estratégia sequencial de diagnóstico molecular para casos com suspeita de formas desmielinizantes de CMT (CMTde) ou Neuropatia Hereditária com Susceptibilidade à Paralisia por Pressão (HNPP) e de painel de genes por sequenciamento de nova geração (NGS) para casos com suspeita de formas axonais de CMT (CMTax). Além disso, visamos gerar dados epidemiológicos, bem como caracterização clínica e neurofisiológica. Métodos: Foi realizado um estudo transversal em centro único, entre setembro de 2010 e agosto de 2019 no ambulatório de Genética Neuromuscular do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Resultados: Foram avaliados 94 pacientes (55 famílias) com suspeita de CMT. O rendimento da estratégia combinada de Multiplex-Ligation-dependent-Probe-Amplification (MLPA) dos genes PMP22/GJB1/MPZ e de sequenciamento Sanger dos genes PMP22, GJB1 e MPZ foi de 63,6 (28/44) para casos-índice com CMTde. Cinco dos 11 casos-índice (45,4) com suspeita de CMTax tiveram pelo menos um diagnóstico possível, utilizando painel de NGS. Conclusão: As estratégias sequenciais de diagnóstico molecular com MLPA e sequenciamento Sanger direcionado para CMTde apresentaram alto rendimento diagnóstico, e quase metade das famílias com CMTax tiveram pelo menos um diagnóstico possível com um painel de NGS abrangente. Os subtipos mais frequentes de CMT no sul do Brasil são CMT1A e CMTX1. Nossos resultados trouxeram benefícios propiciando diagnóstico e adequado aconselhamento genético.

### **PE-032 - RELAÇÃO ENTRE POLIMORFISMOS NOS GENES DA CITOCINA PRÓ-INFLAMATÓRIA TNF E TNFR E ARTRITE REUMATOIDE**

*JANAÍNA RAQUEL DE SIMAS (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA), JULIANA DAL-RI LINDENAU (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA)*

Introdução: O envolvimento das citocinas pró-inflamatórias, como o TNF- 945, (fator de necrose tumoral) é bem caracterizado na artrite reumatoide (AR). O TNF é codificado pelo gene TNF-945,, que apresenta polimorfismos em sua região promotora que estão associados a alterações nos níveis desta citocina. O polimorfismo rs361525 (-238AG) já demonstrou ser funcional e estar associado ao desenvolvimento de sintomas na AR. Objetivos: Diante disso, objetivou-se relacionar este polimorfismo com a suscetibilidade e os sintomas clínicos de AR em uma população Brasileira. Metodologia: As 110 amostras de pacientes com AR e 113 amostras de controles foram submetidas a PCR em tempo real com sondas TaqMan® SNP da Applied Biosystem. Os genótipos encontrados foram agrupados em dois grandes grupos: GG versus portadores do A. As análises de suscetibilidade foram realizadas através de regressão logística e os dados clínicos foram analisados por regressão de Poisson. Sexo e idade foram utilizados como covariáveis. Resultados: Ambas amostras se encontram em Equilíbrio de Hardy-Weinberg. As frequências alélicas encontradas em paciente com AR foram G=0,885 A=0,115. Quanto aos controles, foram G=0,920 e A=0,08. Não foi observada

associação do polimorfismo com suscetibilidade a AR. Considerando as variáveis clínicas analisadas como estado da doença, vasculite reumatoide, sinovite, nódulos reumatoides, cardiopatia, anemia, leucopenia, leucocitose, trombocitopenia, dosagens de fator reumatoide e de anti-CCP, também não foram encontradas relações significativas entre o polimorfismo e o aparecimento destes sintomas. Conclusão: Até o momento, não se observou relação entre o polimorfismo e a AR, bem como seus sintomas clínicos. Pretende-se aumentar o número amostral, além de analisar outros polimorfismos neste gene para ter um real panorama de sua atuação na AR. Desta maneira, adicionaremos informações sobre a importância destas variantes na suscetibilidade e clínica desta importante doença autoimune em uma população miscigenada como a Brasileira.

### **PE-033 - MUTAÇÃO EM GENE KMT5B: O RELATO DE CASO DA DEFICIÊNCIA INTELECTUAL AUTOSSÔMICA DOMINANTE DO TIPO 51.**

*KHRISTIANI DE ALMEIDA BATISTA VILAMIU (UNIVERSIDADE NOVE DE JULHO), MARCELA BAER PUCCI (UNIVERSIDADE NOVE DE JULHO), KARLA PANICE PEDRO (UNIVERSIDADE NOVE DE JULHO), GIULIA DEMERDJIAN MATHEUS (UNIVERSIDADE NOVE DE JULHO), GABRIELA GARLA SOMAN (UNIVERSIDADE NOVE DE JULHO)*

A Deficiência Intelectual Autossômica Dominante do Tipo 51 (DI tipo 51) é uma doença rara, que afeta o neurodesenvolvimento e a miogênese, relacionada com mutações no gene Lisina Metiltransferase 5B (KMT5B), locus gênico - 11q13.2. O KMT5B é um gene que codifica a proteína metiltransferase, cujo domínio proteico é capaz de transferir um, dois ou três grupos metil para resíduos de lisina nas proteínas das histonas, especialmente histonas H3 e H4. O processo de metilação das histonas corresponde à uma das formas de controle da expressão de genes, sendo que a metilação está mais associada à inativação do gênica. Portanto, mutações no gene KMT5B levam à disfunção de genes diversos, que estariam sujeitos às metilações de tal metiltransferase. Este trabalho tem como objetivo relatar um caso de DI do tipo 51, causado por uma mutação “de novo” no gene KMT5B, bem como as consequentes alterações fenotípicas. A paciente do caso é uma criança do sexo feminino, nascida em 19/06/2018, levada para investigação clínica por apresentar irritabilidade, dificuldade para dormir, sentar e realizar deglutição de alimentos líquidos sem engasgar. Foi realizada (por laboratório particular) a análise molecular por sequenciamento do exoma, buscando identificar variantes potencialmente associadas ao quadro clínico descrito. Foi identificada em heterozigose uma cópia alterada do gene KMT5B, cuja mutação promove a substituição do aminoácido arginina na posição 187 por um códon de parada da tradução proteica. Tal variante leva à perda da função proteica, sendo classificada como definitivamente patogênica. A DI tipo 51 é uma doença rara, com poucos casos descritos no Mundo. Portanto, o relato deste caso tem importância por fornecer dados e conhecimento para a comunidade médica, contribuindo com o desenvolvimento de um diagnóstico precoce da doença e seu segmento a partir disso.

### **PE-034 - TUMOR MALIGNO DE BAINHA DE NERVO PERIFÉRICO E NOVAS PERSPECTIVAS COM O USO DE DROGAS AGNÓSTICAS: UM RELATO DE CASO**

*CAMILE CRIPA VICENTINI (HOSPITAL PEQUENO PRÍNCIPE), MATEUS MAGNO FRANTZ (UNIVERSIDADE POSITIVO), SILVIA SAYURI TAKAHASHI (UNIVERSIDADE POSITIVO), GIOVANE CARRETERO JÚNIOR (UNIVERSIDADE POSITIVO)*

Introdução: Os TMBNP constituem um grupo de tumores raros e extremamente agressivos que se apresentam com massa crescente em tecidos moles. Estudos demonstraram a presença de fusão do gene NTRK na patogênese de diversos tumores, incluindo o TMBNP. Nesse contexto, estão inseridas as drogas agnósticas: medicamentos utilizados quando há alterações moleculares específicas que indicam um alvo para a terapia, independentemente do tecido de origem.

Relato de caso: E.C.G., sexo masculino, 3 anos e 10 meses, quadro de linfonodomegalia cervical à direita há 3 meses. Ao exame físico, presença de massa fixa e endurecida em região cervical anterior à direita. Na pesquisa de mutação genética, encontrada fusão dos genes NTRK1 e TPM-3. Tratado com quimioterapia sistêmica, apresentou piora do quadro e importantes efeitos colaterais, prescrito um pan-inibidor da via do NTRK – Larotrectinib – por duas semanas, período no qual apresentou significativa melhora clínica, redução do tumor e nenhum efeito colateral.

Discussão: O grupo de genes NTRK é responsável pela codificação de receptores tirosina-quinase (TRK) que são ativados através de ligantes específicos que proporcionam crescimento e proliferação celular. A fusão do gene NTRK com diferentes genes codifica receptores com capacidade de ativação constitucional e multiplicação celular desordenada com desenvolvimento tumoral. Larotrectinib é uma droga altamente específica que inibe justamente a via do TRK alterada pela mutação.

Quimio e radioterapia são opções inespecíficas no tratamento do câncer com diversos efeitos adversos. No paciente relatado, a alteração genética descrita justifica o uso de terapia alvo que atue diretamente nos mecanismos biomoleculares responsáveis pelo surgimento da doença.

Conclusão: Devido aos avanços do conhecimento em biologia molecular, tumores com prognóstico extremamente reservado já dispõem de tratamentos mais específicos, eficazes e seguros do que os atuais.

### **PE-035 - IDENTIFICAÇÃO DE VARIANTE PATOGÊNICA RARA NO GENE IL2RG EM CASAL COM HISTÓRIA FAMILIAR DE FILHO FALECIDO POR INFECÇÕES RECORRENTES**

*TACCYANNA M. ALI (IGENOMIX), MARIANE UEHARA (IGENOMIX), CAIQUE MARTINS (IGENOMIX), KEITTY PEREIRA (IGENOMIX), CAMILA CRUZ (IGENOMIX), GABRIELLE IGLESIAS (IGENOMIX), PRISCILA C. MOTTA (IGENOMIX), MÁRCIA RIBOLDI (IGENOMIX), CRISTINA V. CARVALHO (IGENOMIX)*

Introdução: O diagnóstico das doenças genéticas raras ainda permanece como um grande desafio para muitos casos onde os bebês falecem precocemente. Neste sentido, o sequenciamento completo do exoma tem auxiliado no estudo desses distúrbios mendelianos, identificando variantes raras e estabelecendo um diagnóstico específico para os casos sem uma solução inicial. Relato de caso: Casal não consanguíneo com histórico de filho falecido com condição grave de infecções recorrentes e imunidade baixa sem diagnóstico. Marido sem antecedentes médicos significativos, mas a esposa possuía um longo histórico de mortes de bebês do sexo masculino inexplicáveis em sua família. Sua avó teve 5 filhos que morreram entre o quinto e o sexto meses de vida. A tia e a mãe também tiveram filhos que morreram com seis meses de vida, mas nenhum teste genético foi realizado. De acordo com o relato, era esperada uma condição com padrão de herança ligado ao X e, portanto, o exoma foi realizado para o casal. Os resultados foram interpretados de acordo com o protocolo de classificação de variantes do Colégio Americano de Genética Médica e Genômica (ACMG). No exoma da esposa foi detectada a variante patogênica c.270-1GT em heterozigose no gene IL2RG. Discussão: A variante detectada não foi encontrada na literatura médica e nos bancos de dados de frequência populacionais. Mutações em IL2RG são responsáveis pela imunodeficiência combinada grave ligada ao X (X-SCID). Na X-SCID típica, mutações em IL2RG resultam em uma ausência quase completa de linfócitos T e natural killer (NK) e linfócitos B não funcionais. O X-SCID é quase fatal nos primeiros dois anos de vida, a menos que a reconstituição do sistema imunológico seja alcançada por transplante de medula óssea ou terapia genética. Conclusão: O estudo nos mostra a importância do exoma como uma opção de teste para casais em fase reprodutiva com histórico familiar.

### **PE-036 - JOINVILLE STROKE BIOBANK: DESCRIÇÃO E RESULTADOS PARCIAIS**

*GIULIA MURILLO WOLLMANN (UNIVERSIDADE DA REGIÃO DE JOINVILLE (UNIVILLE)), MARIA AUGUSTA DE ALMEIDA PRADO (UNIVERSIDADE DA REGIÃO DE JOINVILLE (UNIVILLE)), MILINE WEIS BECKER (UNIVERSIDADE DA REGIÃO DE JOINVILLE (UNIVILLE)), EMILY DOS SANTOS (UNIVERSIDADE DA REGIÃO DE JOINVILLE (UNIVILLE)), LESLIE ECKER FERREIRA (UNIVERSIDADE DA REGIÃO DE JOINVILLE (UNIVILLE)), PAULO HENRIQUE CONDEIXA DE FRANÇA (UNIVERSIDADE DA REGIÃO DE JOINVILLE (UNIVILLE))*

Introdução: O acidente vascular cerebral (AVC) representa a segunda maior causa de morte no mundo. Um melhor entendimento de sua fisiopatologia, por meio da definição de variantes genéticas precursoras de risco, pode receber contribuição significativa de amostras e dados clínicos e genômicos providas de biobancos.

Objetivos: Descrever os resultados parciais do “Joinville Stroke Biobank” (JSB), estabelecido na Universidade da Região de Joinville (Univille).

Métodos: Coletaram-se amostras de sangue e dados socioeconômicos, demográficos, laboratoriais e clínicos de pacientes acometidos por AVC e acidente isquêmico transitório (AIT) e controles saudáveis não consanguíneos residentes em Joinville, desde 2010, e em Campo Grande, Canoas, Sobral e Sertãozinho, entre 2014 e 2016. Obteve-se DNA genômico por meio de extração com solventes (método “fenol-clorofórmio”) das amostras de punção venosa de Joinville, enquanto para as demais foi realizada eluição completa de DNA a partir de sangue contido em “FTA Elute Card”, conforme recomendações do fabricante. As amostras de DNA foram avaliadas via espectrofotometria de luz ultravioleta (260 / 280 nm) quanto ao grau de pureza e concentração. O armazenamento de longo vem sendo realizado em freezer a -80°C.

Resultados: Foram armazenadas 6715 amostras de DNA, sendo 3674 correspondentes a pacientes e 3041 controles. As médias de idades dos indivíduos participantes foram 65,16 e 66,45 anos para pacientes e controles, respectivamente. A maioria (81,87) dos pacientes foi diagnóstico com AVC isquêmico, enquanto 12,03, 4,03 e 2,07 apresentavam AIT, AVC hemorrágico e 2,07 hemorragia subaracnóide, respectivamente. Variantes nucleotídicas nos

genes PITX2, CDKN2B-AS1, MPPA, PDE4D, ZFH3, TSPAN2 vêm sendo investigadas utilizando-se qPCR. Estes estudos ajudam a esclarecer a influência dos diversos polimorfismos para o desenvolvimento de um AVC.

Conclusão: O JSB possui potencial de contribuir com a definição dos fatores de risco relacionados ao AVC, com ênfase no impacto genético envolvido em sua ocorrência.

#### **PE-037 - ROTHMUND-THOMSON SYNDROME: CLINICAL AND MOLECULAR ANALYSIS OF A COHORT OF 11 INDIVIDUALS.**

*BIANCA DOMIT WERNER LINNENKAMP (INSTITUTO DA CRIANÇA – HC/FMUSP), RICARDO DI LAZZARO FILHO (INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS – USP), LETICIA ALVES ROCHA (INSTITUTO DA CRIANÇA – HC/FMUSP), CLAUDIA UTAGAWA (CENTRO UNIVERSITÁRIO DE VOLTA REDONDA - UNIFOA), SAMANTHA KELMANN (INSTITUTO DA CRIANÇA – HC/FMUSP), RACHEL SAYURI HONJO KAWAHIRA (INSTITUTO DA CRIANÇA – HC/FMUSP), GUILHERME LOPES YAMAMOTO (INSTITUTO DA CRIANÇA – HC/FMUSP, INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS – USP), CHONG AE KIM (INSTITUTO DA CRIANÇA – HC/FMUSP), DÉBORA ROMEO BERTOLA (INSTITUTO DA CRIANÇA – HC/FMUSP, INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS – USP)*

Introduction: Rothmund-Thomson syndrome (RTS) is a rare autosomal recessive condition characterized by poikiloderma, sparse hair, short stature, and skeletal anomalies. It is classified into type II, caused by RECQL4 biallelic variants and characterized by the absence of cataracts and increased predisposition to cancer, especially osteosarcoma. Type I has been recently associated with ANAPC1 mutations and typically consists of juvenile-onset cataract and absent osteosarcoma. Objective: to identify the molecular basis responsible for these variable phenotypes. Methods: we evaluated 11 individuals, clinically diagnosed as RTSI (four) and RTSII (seven). All four RTS I patients presented, besides early-onset bilateral cataract, a more severe phenotype, with generalized poikiloderma, severe short stature, with growth hormone deficiency and skeletal anomalies. Next-generation sequencing was performed in all individuals (targeted analysis and exome/genome sequencing). Results: all seven individuals with RTSII were analyzed by targeted sequencing and six (85.7) harbored biallelic variants in RECQL4, the most frequent one being an 11bp deletion in intron 8. One of these individuals also presented another autosomal recessive disorder (dystroglycanopathy due to homozygous missense variants in FKR1P). In the four individuals with RTSI, exome and genome sequencing did not reveal variants either in the new reported gene (ANAPC1), or in the other genes known to be associated with poikiloderma. Conclusion: in the individuals typical for RTSII in which the molecular basis is firmly established, the molecular analysis yielded highly positive results. On the other hand, the fact that we were unable to identify variants in ANAPC1 in RTSI, suggests that this phenotype is genetically heterogeneous. Further ongoing analysis is being performed in order to discover its genetic etiology. FAPESP/CEPID 2013/08028-1, CNPq 304130/2016-8

#### **PE-038 - ANÁLISE PROTEÔMICA COMPARATIVA ENTRE OS SUBTIPOS DE CÂNCER DE MAMA TRIPLO NEGATIVO E LUMINAL B**

*BRUNA ALINE (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), ALEXANDRE AZEVEDO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)*

O câncer de mama é o segundo tipo mais incidente de câncer e com maiores taxas de mortalidade em mulheres brasileiras, atrás apenas do câncer de pele não melanoma. No Brasil, o número de casos e as taxas de mortalidade apresentaram um aumento nos últimos anos, principalmente devido à dificuldade de acesso a métodos de diagnóstico precoce e de tratamentos eficazes. Neste aspecto, a proteômica tem contribuído com o estudo da expressão proteica, aumentando o entendimento que se tem a respeito da doença e buscando biomarcadores que possam facilitar o diagnóstico e a aplicação de terapias alvo. Neste estudo, o objetivo foi identificar proteínas diferencialmente expressas no subtipo mais agressivo de câncer de mama (triplo negativo) em relação a outro subtipo menos agressivo (luminal B) para melhor compreender como estas proteínas contribuem para o fenótipo mais agressivo do triplo negativo, e identificar proteínas com potencial para biomarcadoras. A espectrometria de massas label free (LC-MS/MS) foi utilizada para obtenção do proteoma diferencial entre os tecidos mamários tumorais representantes dos subtipos analisados, O proteoma diferencial foi selecionado por um cutoff de Fold change  $\pm 1.5$ , seguida de análises funcionais realizadas no programa Ingenuity Pathways Analysis (IPA) para obtenção das vias e funções biológicas enriquecidas para o conjunto de proteínas selecionadas. A validação da expressão foi realizada por Western Blotting. Vinte e duas proteínas diferencialmente expressas foram selecionadas, observando-se que as mesmas estavam envolvidas em processos biológicos, como transição epitelial-mesenquimal e invasão/migração, relacionados diretamente com Hallmarks do câncer. Este estudo contribui para a compreensão dos

mecanismos envolvidos na carcinogênese mamária, em especial os responsáveis pelos fenótipos mais agressivos do triplo negativo, além de contribuir para a identificação de potenciais biomarcadores para este subtipo.

#### **PE-039 - RELATO DE CASO: SÍNDROME DE DOWN FAMILIAL POR INVERSÃO PERICÊNTRICA MATERNA.**

*DANIELA XAVIER ACCORSI (UNIÃO DAS FACULDADES DOS GRANDES LAGOS – UNILAGO), JULIANA XAVIER ACCORSI (FACULDADE CERES – FACERES), ILAN GOLDENSTEIN (CITOGENE - LABORATÓRIO DE DIAGNÓSTICO DE DOENÇAS GENÉTICAS), ALICE TOKUTAKE (CITOGENE - LABORATÓRIO DE DIAGNÓSTICO DE DOENÇAS GENÉTICAS), SALMO RASKIN (CENTRO DE ACONSELHAMENTO E LABORATÓRIO GENETIKA), PAULA CURI DE FREITAS FAVARO (UNIÃO DAS FACULDADES DOS GRANDES LAGOS – UNILAGO)*

Introdução: A Síndrome de Down (SD) é uma desordem genética causada pela expressão extranumerária de uma cópia do cromossomo 21, determinada a partir de um conjunto de achados fenotípicos, incluindo, dismorfismos faciais, língua protusa, baixa estatura, baixo tônus muscular e deficiência intelectual. Na maioria dos casos a cópia extra do cromossomo é derivada de uma não disjunção meiótica proveniente da ovulogênese, contudo, de forma mais rara alterações cromossômicas estruturais também podem originar a trissomia. Dentre estes rearranjos estruturais o mais comum é a translocação. Entretanto, existem raros relatos da literatura sobre casos de SD advindos de inversões pericêntricas, que tem como possível consequência pontos de quebra entre os braços curtos e longos de um cromossomo, seguida da reinserção de maneira invertida, não ocasionando efeitos fenotípicos na maioria dos portadores, mas podendo causar desequilíbrios cromossômicos na prole, como por exemplo, a duplicação parcial da região crítica da Síndrome de Down. Relato de caso: O caso clínico apresentado relata a história de M.S., feminino, 67 anos, fenótipo normal. Por ter tido mais de um filho com SD, foi realizado seu cariótipo, que demonstrou uma inversão pericêntrica do cromossomo 21 (46,XX,?inv(21)(p11q22)). Do primeiro casamento, cônjuge de fenótipo normal, sem relação de consanguinidade, M.S. teve o filho J.L., masculino, 47 anos com SD. Do segundo casamento, cônjuge de fenótipo normal, sem relação de consanguinidade, M.S. teve a filha A., feminino, fenótipo normal, J., masculino, 39 anos e M., feminino, 32 anos, ambos com SD. M.S. ainda possui 4 netos, dos quais um tem SD, um menino filho de A., totalizando 4 afetados pela trissomia na família. Discussão/Conclusão: Este caso demonstra a importância da realização de cariótipo em todo o paciente com Síndrome de Down, e o impacto que a realização de tal exame poderia ter sobre o aconselhamento genético das famílias.

#### **PE-040 - PREVALÊNCIA DE MELANOMA NA POPULAÇÃO MENONITA E POSSÍVEL ASSOCIAÇÃO COM VARIANTES GENÉTICAS**

*SARAH ALÍCIA GARCIA STIER (UFPR), FLÁVIA ELISA GUERIOS (UFPR), GABRIELA TULIO STRUCK (UFPR), JACQUELINE JUSTINO NABHEN (UFPR), BEATRIZ MARIA VILAÇA (UFPR), DÓROTY GARCIA FELISBERTO (UFPR), LUANA CAROLINE OLIVEIRA (UFPR), VIKTORIA WEIHERMANN (UFPR), ANGELICA BEATE WINTER BOLDT (UFPR)*

Introdução: Melanoma é o câncer dermatológico mais letal do mundo. Populações europeias isoladas, como os menonitas, apresentam variantes genéticas que derivaram para altas frequências, podendo agravar o efeito genotóxico da luz ultravioleta. Objetivos: avaliar prevalência do melanoma e possível associação com variantes genéticas nos menonitas. Metodologia: 194 menonitas de Colônia Nova (CON-RS), 133 de Witmarsum (WIT-PR) e 174 de Curitiba (CTB-PR), totalizando 501, foram entrevistados com questionário baseado na Pesquisa Nacional de Saúde, aprovado pelo CEP-SCS (55297916.6.0000.0102). O exoma de uma probanda foi sequenciado na plataforma Illumina. Resultados: A prevalência de melanoma foi de 1,2 (6/501 - 3 CON, 1 WIT e 2 CTB), sendo que 5 relataram casos na família (25/501 - 3 de CON, 7,5 de WIT e 5,2 de CTB). Não houve diferença estatística na distribuição dos casos. Uma probanda de Colônia Nova apresentou melanoma, carcinoma de mama ductal invasor e osteoblastoma. Sua irmã tinha câncer de ovário, carcinomatose peritoneal e câncer em fundo de saco de Douglas. Sua mãe e tias faleceram de câncer de mama, e um tio de glioblastoma. Ela apresentou a mutação c.4424A G (p.Y1475C, rs34640941) no éxon 29 do gene ATM, considerada danosa para a forma curta da proteína “mutada em ataxia e telangiectasia”. A forma longa é fundamental para reparar quebras da fita-dupla de DNA e mutações neste gene são associadas a diversos tipos de câncer. Ainda foram encontradas mutações no BAP1 (rs146661777), ALK (rs35228363 c.2762T-G [p.F921C]), ERCC4 (rs1799802) e SUFU, que são relacionadas, respectivamente, a melanoma, câncer de mama e resistência à quimioterapia no melanoma, xeroderma pigmentoso e síndrome do carcinoma basocelular nevoide. Conclusão: Melanoma representa 0,9 das neoplasias malignas da pele em brasileiros, 5,8 na Alemanha e 1,2 nos menonitas, com possível efeito causal de variantes raras.

**PE-041 - EXPRESSÃO DIFERENCIAL DO LONGO RNA NÃO CODIFICANTE HCG11 NO CÂNCER DE MAMA TRIPLO NEGATIVO E A PERSPECTIVA DE IDENTIFICAÇÃO DE BIOMARCADORES**

*CRISTIANE SATO MARA MULLER (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), CAROLINA MATHIAS (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), GABRIELLE ARAÚJO PEDROSO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), FERNANDA REZENDE PABST (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), RUBENS SILVEIRA DE LIMA (HOSPITAL NOSSA SENHORA DAS GRAÇAS), FLÁVIA KURODA (HOSPITAL NOSSA SENHORA DAS GRAÇAS), JAQUELINE CARVALHO DE OLIVEIRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), ENILZE MARIA DE SOUZA FONSECA RIBEIRO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), DANIELA FIORI GRADIA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)*

O câncer de mama é uma doença bastante heterogênea, classificada em quatro subtipos imunoistoquímicos de acordo com a expressão dos receptores de estrógeno, de progesterona e do receptor 2 do fator de crescimento epidermal humano (HER2). O subtipo triplo negativo (TN) caracteriza-se pela ausência destes marcadores e não responde a tratamentos hormonais ou com drogas específicas para o receptor Her2, limitando-se a estratégias como cirurgia, quimioterapia e radioterapia. Atualmente estudos envolvendo RNAs longos não codificantes (lncRNAs) mostram uma relação importante destes com o ambiente celular. Vários lncRNAs têm apresentado funções importantes no metabolismo, podendo atuar como reguladores de diversos processos. Com o objetivo de buscar biomarcadores para o subtipo TN realizamos uma análise comparativa dos níveis de expressão de lncRNAs nos subtipos de câncer de mama luminal A (LA) e TN e nas redes reguladoras associadas a esses lncRNAs, usando informações do banco de dados do TCGA. Encontramos um aumento de expressão significativa ( $p < 0,001$ ) para o lncRNA HCG11 no subtipo TN. Essa diferença foi confirmada em uma coorte independente de pacientes brasileiras, incluindo amostras de tumor luminal A ( $n = 21$ ) e triplo-negativo ( $n = 23$ ), por RT-qPCR. Em seguida realizamos uma reconstrução da rede transcricional com base em informação mútua, entre o HCG11 e todos os alvos em potencial usando dados transcriptômicos disponíveis. Procurando entender os processos biológicos relacionados a este regulon, realizamos análises da Ontologia Genética com os genes envolvidos. As vias biológicas observadas para a rede do HCG11 estão ligadas à transição epitélio-mesenquimal (EMT), um mecanismo crucial na aquisição do fenótipo maligno. Postulamos que esse lncRNA pode ser um ator importante no desencadeamento do subtipo TN e a identificação de proteínas associadas pode ser usada como novos biomarcadores deste subtipo, auxiliando no diagnóstico e tratamento específico, melhorando o prognóstico e a qualidade de vida das pacientes.

**PE-042 - INV DUP(5)(P13.3ÀP15.33::P15.33ÀQTER) EM UMA MENINA APRESENTANDO DISMORFIAS FACIAIS COM GLOSSOPTOSE E NECESSIDADE DE REALIZAÇÃO DE TRAQUEOSTOMIA**

*ISABELLA CARRASQUEL VENTURA (UFCSPA), RAQUEL DOS SANTOS RAMOS (UFCSPA), TATIANE ANDRESSA GASPARETTO (UFCSPA), BRUNA GUARANÁ (UFCSPA), JÔNIO VIEIRA FERREIRA (UFCSPA), ANA CAROLINA KUWER BUGIN (UFCSPA), VANESSA NILSSON SILVA (UFCSPA), JULIA CACHAFEIRO RÉQUIA (UFCSPA), PAULO RICARDO GAZZOLA ZEN (UFCSPA), RAFAEL FABIANO MACHADO ROSA (UFCSPA)*

Introdução: duplicações cromossômicas invertidas são considerados rearranjos citogenéticos muito incomuns. Nosso objetivo foi descrever uma paciente apresentando uma duplicação cromossômica invertida envolvendo o braço curto do cromossomo 5 e dismorfias faciais, incluindo uma glossoptose com necessidade de traqueostomia.

Relato do caso: a paciente era a terceira filha de um casal sem história de casos semelhantes na família. Ela nasceu de parto cesáreo, prematura de 32 semanas, pesando 2086 gramas e com escore de Apgar no quinto minuto de 7. Ao nascimento, necessitou ser submetida à intubação traqueal e ao uso de ventilação mecânica. A nasofibrolaringoscopia revelou retroprojeção da base da língua, com redução da coluna aérea em nível da rino/orofaringe posterior. A tomografia computadorizada dos ossos da face com reconstrução tridimensional mostrou achados similares. Logo a seguir, a paciente necessitou ser traqueostomizada. Durante este período, ela chegou a apresentar episódios de parada cardiorrespiratória. A criança evoluiu com retardo no desenvolvimento neuropsicomotor. A ultrassonografia cerebral mostrou ventrículos laterais moderadamente dilatados. O cariótipo de alta resolução por bandas GTG revelou uma duplicação parcial do braço curto do cromossomo 5 com provável deleção do seu segmento distal: 46,XX,inv dup(5)(p13.3àp15.33::p15.33àqter)[23]. O cariótipo de ambos os pais foi normal. Ao exame físico, aos 2 meses, a paciente apresentava dolicocefalia, estreitamento bitemporal, hipertelorismo, fendas palpebrais oblíquas para baixo, orelhas baixo implantadas e retrovertidas, sobra de pele na nuca, e prega plantar entre o primeiro, segundo e terceiro pododáctilos bilateralmente.

Discussão: a maioria dos casos de duplicação cromossômica invertida ocorre como uma anormalidade citogenética nova, sendo que a mesma frequentemente se associa a deleções subteloméricas. Por isso, a importância da avaliação complementar destes casos, como será realizada em nossa paciente, através de técnicas de citogenética molecular. Conclusão: duplicações cromossômicas invertidas são rearranjos citogenéticos incomuns, que usualmente ocorrem associadas a deleções subteloméricas.

#### **PE-043 - THE COMBINATION OF MULTIPLE GENETIC METHODS AND A THOROUGH CLINICAL EVALUATION IS STILL A POWERFUL PREDICTIVE VALUE DIAGNOSTIC TOOL**

*MILENE VIANNA MULATINHO (UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE (UFF), INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA (IFF)), CASSIO LUIZ DE CARVALHO SERAO (INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA (IFF), FACULDADE DE MEDICINA DE PETRÓPOLIS (FMP/FASE)), NAGESH P. RAO (UNIVERSITY OF CALIFORNIA, LOS ANGELES, UCLA), ANJA WEISE (INSTITUT FÜR HUMANGENETIK, JENA), KRISTIN MRASEK (INSTITUT FÜR HUMANGENETIK, JENA), THOMAS LIEHR (INSTITUT FÜR HUMANGENETIK, JENA), JUAN CLINTON LLERENA JR (INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA (IFF), FACULDADE DE MEDICINA DE PETRÓPOLIS (FMP/FASE))*

Introduction: In an era of high throughput genetic diagnostic tools, such as NGS and exome, revealing new disease-causing variants, one can claim that cytogenetics methodologies are outdated. Contrary to that claim, there are many occurrences where cases of intellectual disability (ID), developmental delay (DD) and dysmorphic features (DF) are caused by chromosome imbalance, which can be accurately identified with banding techniques, FISH, and chromosomal microarray analysis (CMA), without the use of any genomic techniques for their clarification. Their diagnostic utility has been established in a clinical setting, however, their diagnostic efficiency depends on the detailed family history and clinical information collected by the clinician. Objectives: This combination has been proven to be successful in two major settings 1. It allows for greater precision and accuracy for disclosing genomic copy number aberration which at the end benefits the families 2. It is a cost-effective approach for both the laboratory and patient. To illustrate how this combination is efficient we explore some of our positive experiences. Material and Results: We selected two ID patients with DD, short stature and DF: Case 1 was a 46,XY that had an maternally inherited Xq duplication identified through CMA:  $arr[GRCh37] Xq13.3q21.1(68850000_76050000)x2$ . In addition, FISH probes were also used. Case 2 had both G-banding [46,XX,der(1)] and FISH probes performed, which FISH revealed der(1) to be an unbalanced  $t(X,1)(p21.3,p36.33)$ . The methodologies applied herein were reliable and fulfilled the diagnostic criteria, and none of these two cases would have benefited from NGS technology to clinically diagnose them. Conclusion: Although the approach discussed here is not new to the genetics community, it is important to be highlighted again in this genomic era. Standard well-established methodologies should still be considered for cases that suggest chromosome imbalance. Ultimately higher diagnostic yields will result in a cost effectiveness for the lab and patient.

#### **PE-044 - CARCINOMA BASOCELULAR: QUANDO PENSAR EM SÍNDROME DE GORLIN?**

*RAÍSSA BICA DE MOURA (UNIVERSIDADE DO VALE DO TAQUARI - RS), ANDRÉ ANJOS DA SILVA (UNIVERSIDADE DO VALE DO TAQUARI - RS), LETÍCIA LEÃO ALVARENGA (UNIVERSIDADE DO VALE DO TAQUARI - RS), ENZO VINICIUS SOUZA SANTANA (UNIVERSIDADE DO VALE DO TAQUARI - RS), LAUREN MORETTO BERNER (UNIVERSIDADE DO VALE DO TAQUARI - RS), JÚLIA TAMANHO BOEIRA (UNIVERSIDADE DO VALE DO TAQUARI - RS), JORDANA DE ARAUJO MULLER (UNIVERSIDADE DO VALE DO TAQUARI - RS), JARDEL RODRIGO BANDEIRA (UNIVERSIDADE DO VALE DO TAQUARI - RS), EDUARDA OLIVEIRA (UNIVERSIDADE DO VALE DO TAQUARI - RS), BERNARDO PESSIN CONTE (UNIVERSIDADE DO VALE DO TAQUARI - RS)*

Introdução: A Síndrome de Gorlin caracteriza-se pelo desenvolvimento de carcinomas basocelulares e múltiplas queratoses de mandíbula. O diagnóstico é estabelecido de maneira clínica, mas a identificação de mutação patogênica heterozigótica de linha germinativa em PTCH1 ou SUFU confirma o diagnóstico.

Relato de Caso: Paciente feminina, 30 anos, encaminhada ao médico geneticista para avaliação por múltiplos carcinomas basocelulares na face, couro cabeludo, cervical, membros superiores e inferiores totalizando cerca de 30 ao longo da vida desde por volta dos 20 anos. História familiar de pais não consanguíneos, mãe com 68 anos, irmã com 36 anos e filho de 1 ano e cinco meses hígidos, pai com 68 anos apresenta manchas na pele, mas nunca realizou avaliação com dermatologista. Inicialmente foi submetida a tomografia computadorizada de crânio evidenciando calcificações durais em foice cerebral e tenda do cerebelo, radiografia panorâmica revelando cisto odontogênico mandibular. Ao exame físico, perímetro cefálico de 58 cm com fronte proeminente. Devido suspeita clínica de Síndrome de Gorlin foi solicitado ecocardiograma, avaliação oftalmológica, controle ginecológico e análise do gene

PTCH1, sendo detectada mutação p.Tyr601\* em heterozigose. Demais exames normais. Sendo assim foi realizado o aconselhamento genético.

Discussão: A síndrome de Gorlin pode ser causada por mutações no gene PTCH1 no cromossomo 9q22, no gene PTCH2 em 1p32 ou no gene SUFU em 10q24-q25. É uma patologia familiar de herança autossômica dominante sendo que pode ocorrer mutação de novo.

Conclusão: Ressalta-se, a partir desse relato de caso, a importância do conhecimento a respeito das síndromes hereditárias de predisposição ao câncer para que, mesmo em casos nos quais os tumores sejam considerados comuns possa haver o raciocínio diagnóstico da possibilidade de tratar-se de condição genética. Isso pode proporcionar o adequado manejo e aconselhamento genético familiar.

#### **PE-045 - MOWAT-WILSON: RELATO DE CASO E DESCRIÇÃO DE NOVA VARIANTE PATOGENICA**

*FELIPPE RAPHAEL E OLIVEIRA PREVIDI (CENTRO DE GENÉTICA MÉDICA UNIFESP), DÉBORA ROMEO BERTOLO (INSTITUTO DA CRIANÇA USP), CARLA ROSENBERG (INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS USP), MARCO ANTÔNIO DE PAULA RAMOS (CENTRO DE GENÉTICA MÉDICA UNIFESP), EDUARDO PERRONE (CENTRO DE GENÉTICA MÉDICA UNIFESP), JÉSSICA GRASIELA DE ARAÚJO ESPOLAOR (CENTRO DE GENÉTICA MÉDICA UNIFESP), SILVIA S COSTA (INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS USP)*

Introdução: A síndrome de Mowat Wilson (235730) é uma síndrome de padrão de herança autossômico dominante causada, comumente, por variantes patogênicas “de novo” no gene ZEB2. Clinicamente, caracteriza-se, principalmente, por atraso de desenvolvimento, microcefalias e dismorfias características.

Relato de Caso: Paciente feminina, 2 anos de idade, filha de pais não consanguíneos, G2P2A0. Nascimento via cesárea, apresentação cefálica, IG: 39 semanas, peso de 3395g, estatura de 48cm, perímetro cefálico de 33,5cm, APGAR 9/10. No período neonatal, internação em UTI por 8 dias devido a íleo infeccioso, infecção de trato urinário e icterícia. Paciente apresentou atraso global nos marcos de desenvolvimento neuropsicomotor. Realizado cariótipo, sem alterações, ecocardiograma transtorácico, sugestivo de comunicação interatrial tipo óstio secundum, ultrassonografia de abdome total, sem alterações, ressonância magnética de crânio sugestiva de agenesia completa de corpo caloso. Sequenciamento do exoma clínico revelou variante em heterozigose no gene ZEB2: c.1715\_1718del, p.(Ile572ArgfsTer34).

Discussão: A paciente compartilhava diversas anomalias morfológicas em relação aos pacientes já descritos em literatura, destacando-se: orelhas em concha, com lóbulos levantados (em “orecchiette”), defeito de septo atrial, distensão abdominal, constipação intestinal, deficiência intelectual, convulsões, e agenesia de corpo caloso. Quanto aos achados moleculares, a variante identificada na paciente encontra-se em heterozigose e não está presente em seus pais. Além disso, não foi reportada em bancos de dados populacionais (“variante novel”). Nesse contexto, diante dos sinais clínicos apresentados, classificamos a variante detectada como patogênica, segundo critérios do “American College of Medical Genetics”.

Conclusão: Relatamos uma variante novel associada ao fenótipo da síndrome de Mowat Wilson, que permitiu acompanhamento clínico e aconselhamento genético adequados para a paciente e seus familiares.

#### **PE-046 - CRI DU CHAT WITH AN UNUSUAL MOSAICISM WITH COMPLEMENTARY DERIVATIVES OF A TRANSLOCATION**

*LIVIA D’AVILA PASKULIN (GENEX – INSTITUTO DE EXAMES GENÉTICOS, PORTO ALEGRE, RS, BRAZIL), MARIA TERESA SANSEVERINO (MEDICAL GENETICS SERVICE, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE, UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRAND), CARLA ROSENBERG (HUMAN GENOME AND STEM-CELL RESEARCH CENTER, DEPARTMENT OF GENETICS AND EVOLUTIONARY BIOLOGY, INST), GIORGIO ADRIANO PASKULIN (GENEX – INSTITUTO DE EXAMES GENÉTICOS, PORTO ALEGRE, RS, BRAZIL)*

Introduction: Cri du Chat syndrome (CDCS) is a well-described chromosomal anomaly, firstly described by Lejeune et al in 1963. Deletions of the short arm of chromosome 5 account for almost 95 of the cases, while mosaicism, inversions, and ring chromosomes are less common mechanisms. This abstract reports a case of CDCS male patient with mosaicism of two cell lines with complementary rearrangements.

Case report: Patient 1 is a 7 month-old male, who was referred for genetics evaluation due to hypotonia. Prenatal ultrasonography screening was normal, and he was born with 37 gestational weeks, with normal weight, height, and cephalic perimeter, and Apgar 8/9. At 7 months-old he had 9200g, 69cm of height (Percentile- 5061664,75), and 42cm of cephalic perimeter (Percentile-3), and presented only partial head support, poor limbs movements, and hyper excitability movements in his upper limbs. At dysmorphic examination, he presented upslanting palpebral creases,

divergent exotropia, prominent ears, and single palmar crease bilaterally. Complementary studies revealed hippocampal atrophy at electroencephalogram, and delay of myelination at brain MRI.

Cytogenetic study performed on blood showed a karyotype with mos46,XY,der(1)t(1,5)(p36.3,p13.1)[7]/46,XY,der(5)t(1,5)(p36.3,p13.1)[23]. Karyotype of both parents were normal. SNP-array (Illumina 840K performed by Neogen Brasil) showed a 5Mb mosaic gain at chromosome 1 (arr[GRCh37] 1p36.33p36.31(798,959\_5,799,631)x2~3) and a 33Mb mosaic loss at chromosome 5 (arr[GRCh37] 5p15.33p13.3(25,328\_33,182,745)x1~2). FISH analysis with 1p36.2 (RP4-785P20 and RP1-37J18) and 5p15.2 (RP11-279K24) probes confirmed that patient presented two different cell lineages: mos46,XY,der(1)t(1,5)(p36.3,p13.1)[7]/46,XY,der(5)t(1,5)(p36.3,p13.1)[23].fish.

Discussion: Here we described a case with a unique karyotype never observed before in CDCS, due to a post-zygotic rearrangement involving another autosomal chromosome. Because no normal cell line was identified, the rearrangement presumptively has happened during the first post-zygotic mitosis.

Conclusions: To our knowledge, this is the first case of CDCS caused by a post-zygotic rearrangement involving not only chromosome five, but also another autosomal chromosome.

#### **PE-047 - OSTEOPATIA ESTRIADA COM ESCLEROSE CRANIANA COM EXPRESSIVIDADE VARIÁVEL INTRAFAMILIAL: RELATO DE CASO**

*ANDRESSA LOHANA DE ALMEIDA (ICR FMUSP), MATHEUS AUGUSTO ARAÚJO CASTRO (ICR FMUSP), RACHEL HONJO (ICR FMUSP), GUILHERME LOPES YAMAMOTO (ICR FMUSP/IB USP), LUIZ ANTÔNIO OLIVEIRA (ICR FMUSP), CHONG AE KIM (ICR FMUSP), DÉBORA ROMEO BERTOLA (ICR FMUSP/IB USP)*

Introdução: A Osteopatia Estriada com Esclerose Craniana (OEEC), displasia esquelética ligada ao X dominante, é causada por perda de função do gene AMER1. Em mulheres o quadro ósseo é predominante, com estriações longitudinais em ossos longos e esclerose craniana. Homens podem apresentar ainda malformações e atraso no desenvolvimento neuropsicomotor. Relatamos dois irmãos e sua mãe com OEEC.

Relato de caso: Paciente masculino, terceiro filho de casal não-consanguíneo, com macrocefalia, hipospádia, criptorquidia, hérnia inguinal e CIV. Com 7 dias, apresentou estenose hipertrófica de piloro, corrigida. Evoluiu com baixo peso e estatura, atraso global do desenvolvimento neuropsicomotor e déficit auditivo. Avaliado inicialmente com 20 meses, com dismorfismos e hepatomegalia. Radiografia de esqueleto mostrou densidade óssea aumentada, espessamento e aumento do diâmetro craniano. Seu irmão apresentava macrocefalia e dismorfismos faciais, sem malformações associadas, com achados radiológicos semelhantes ao irmão. Na investigação de doenças com aumento de densidade óssea, o sequenciamento do exoma foi feito no probando e evidenciou a variante patogênica AMER1:c.180delT:F60Lfs\*40 em hemizigose. O estudo radiológico realizado em sua mãe evidenciou esclerose craniana e estriações metafisárias. O estudo desta variante foi realizado na mãe e irmão do probando por sequenciamento Sanger, confirmando a presença em ambos. Discussão: descrevemos uma família com variabilidade clínico-radiológica entre os irmãos e sua mãe portadores da variante em AMER1, reforçando que anomalias congênitas podem ser encontradas nos indivíduos do sexo masculino. A variante encontrada é nova, sendo a mais proximal na região 3' do gene. Estudos prévios com correlação genótipo-fenótipo indicam maior gravidade nos homens com variantes de perda de função ou frameshift próximos a esta região. Conclusão: O fato do irmão do probando ter um fenótipo mais leve, mostra que a correlação genótipo-fenótipo previamente estabelecida não é absoluta, sugerindo que outros fatores genéticos e/ou ambientais modulam o fenótipo. FAPESP/CEPID 2013/08028-1, CNPq 304130/2016-8.

#### **PE-048 - MIR-146A-5P AND TARGETS AS POTENTIAL BIOMARKERS IN BREAST CANCER**

*TAYANA SCHULTZ JUCOSKI (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), TALITA HELEN BOMBARDELLI GOMIG (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), TAMYRES MINGORANCE CARVALHO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), FABIO ALBUQUERQUE MARCHI (A.C.CAMARGO CANCER CENTER), ENILZE MARIA DE SOUZA FONSECA RIBEIRO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)*

Breast cancer (BC) is the most common type of cancer after non-melanoma skin tumors among Brazilian women, with 61.61 cases estimated for 100 thousand women in 2020. Propose new biomarkers, such as miRNAs and proteins, for BC are interesting to diagnosis, prognosis, and in personalized medicine. In this scenario, we use two approaches to select molecules for being evaluated as a biomarker in further studies. In silico analysis by TCGA database was used for miRNAs selection. Data from the miRNAs expression of 1085 patients were accessed and compared among BC subtypes. After normalization, the Bayesian Student t-test was performed to evaluate differential expression (DE)

analysis via the limma R package. Lists with DE miRNAs were divided between up and down-regulated status ( $FC = \pm 2$ ). Data obtained from mass spectrometry performed with BC samples were submitted to IPA software in order to predict the activation/inhibition of upstream regulators in DE proteins lists in the tumor (T) versus contralateral tissue (CT). A total of 206 upstream regulators were discovered at  $p < 0.05$ , 12.6 of them were predicted with z-score values. In TCGA analysis, miR-146a-5p was found up-regulated in triple-negative (TN) in comparison to other subtypes (HR+, HER2+, and non-TN). The same was observed in TN cell lines by RT-qPCR. Besides, this miRNA was also predicted as an indirect regulator to CAT, LTF, CFH, and PGLYRP2 protein in IPA analysis and shown down-regulated in TxCT. The proteomic analysis also demonstrated the relation of these molecules with cancer hallmarks such as invasion, inflammation, and immune response. These results suggest a link between miR-146a-5p and CAT, LTF, CFH, PGLYRP2, and its deregulation can be associated with BC. These results can contribute to a better understanding of these molecules in BC and to a future application in clinical routine.

#### **PE-049 - ESTUDO GENÉTICO-EPIDEMIOLÓGICO REVELA EFEITO FUNDADOR PARA SINTOMAS ARTICULARES NOS MENONITAS BRASILEIROS**

*DENISSON DE CARVALHO SANTOS (UFPR), ISMAEL JÚNIOR VALÉRIO DE LIMA (UFPR), EDUARDO DELABIO AUER (UFPR), EMILIANO BORGES DA SILVA (UFPR), CAROLINE GRISBACH MEISSNER (UFPR), LUANA CAROLINE OLIVEIRA (UFPR), MÁRCIA HOLSBACK BELTRAME (UFPR), FABIANA LEÃO LOPES (NATIONAL INSTITUTE OF MENTAL HEALTH), ANGELICA BEATE WINTER BOLDT (UFPR)*

**Introdução:** Os menonitas pertencem à população anabatista originada na Europa há quase 500 anos, relativamente isolada, estabelecida no Brasil em 1930. Sofreram três efeitos de gargalo que reduziram sua diversidade genética e que podem aumentar a agregação familiar de doenças. **Objetivos:** Avaliar o perfil epidemiológico e identificar variantes predisponentes à artrite reumatoide (AR) nos Menonitas. **Metodologia:** dados diagnósticos de possível AR, familiares com a doença e fatores de risco foram coletados de 508 menonitas de três comunidades sul-brasileiras, via questionário adaptado da Pesquisa Nacional de Saúde de 2013. 98 participantes possuíam dados de sequenciamento do exoma (8 relatando AR). Selecionamos variantes com escore de Polyphen-28805,0,80 e CADD8805,20, passando pelo equilíbrio de Hardy-Weinberg ( $p < 10^{-6}$ ), taxas de chamada 99 e regressão logística multivariada. Avaliamos dados epidemiológicos com regressão logística multivariada (STATA). **Resultados:** A prevalência de dores articulares foi de 8,9, maior que a relatada no Brasil (6,4). Foram identificados 41 casos de possível AR, sendo 33 mulheres. Familiares afetados aumentam as chances dos sintomas ( $OR=4,09$ ,  $P=0,0001$ ), independentemente de idade avançada ( $OR=1,05$ ,  $P=0,0001$ ) e exercício aeróbico semanal, um fator protetor ( $OR=0,19$ ,  $P=0,0001$ ). Foram encontradas 17 variantes associadas aos sintomas, duas delas não antes relatadas. Quinze polimorfismos foram associados a efeito dominante de suscetibilidade, 14 também a efeito aditivo, aumentando pelo menos 8,9 vezes as chances da doença ( $P=0,01-0,005$ ). Um apresentou efeito recessivo de suscetibilidade ( $P=0,0056$ ). Dos 17 genes, oito já foram associados a artrite ou reações autoimunes na literatura. Oito polimorfismos não foram identificados na população brasileira (AbraOM). As frequências de 11 deles diferiram da população europeia não-finlandesa (ExAC Browser,  $P=0,000015$ ). **Conclusões:** A prevalência de artrite nos menonitas é maior que a relatada em brasileiros, possivelmente resultado de um efeito fundador, que deve ser investigado com o aumento da amostra e melhor definição de diagnóstico.

#### **PE-050 - LIPOFUSCINOSE CERÓIDE CEURONAL TIPO 5, RELATO DE CASO EM IRMÃOS COM DIAGNÓSTICO ATRAVÉS DO SEQUENCIAMENTO COMPLETO DO EXOMA**

*JOSIANE SOUZA (HOSPITAL INFANTIL PEQUENO PRINCIPE, PONTIFÍCA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ PUCPR), ELAINE LUSTOSA MENDES (HOSPITAL INFANTIL PEQUENO PRINCIPE), DANIEL ALMEIDA DO VALLE (HOSPITAL INFANTIL PEQUENO PRINCIPE), RENATA TENORIO (HOSPITAL INFANTIL PEQUENO PRINCIPE, PONTIFÍCA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ PUCPR), ISRAEL GOMY (HOSPITAL INFANTIL PEQUENO PRINCIPE), FABIANA POERNER (HOSPITAL INFANTIL PEQUENO PRINCIPE), GUSTAVO GOES DA COSTA (HOSPITAL INFANTIL PEQUENO PRINCIPE), MARA LUCIA SCHMIDT FERREIRA SANTOS (HOSPITAL INFANTIL PEQUENO PRINCIPE)*

**Introdução:** A regressão neurológica e/ou cognitiva é um dos desafios para médicos neurologistas, pediatras, geneticistas entre outros. Vários fatores devem ser investigados incluindo causas genéticas, infecciosas, paraneoplásicas, autoimunes entre outras. A rapidez no diagnóstico pode mudar a evolução do quadro dependendo da possibilidade de tratamento disponível.

**Relato de Caso:** Descreve-se irmãos de 11 e 9 anos com quadro de regressão neuropsicomotora de início com cerca de 6 anos de idade. Únicos filhos de casal não consanguíneo e saudável. Pacientes previamente hígidos iniciaram perda de controle de esfíncteres, déficit de aprendizagem com evolução relativamente rápida para crises convulsivas de

difícil controle, perda de acuidade visual, espasticidade, déficit importante de deglutição. Vários exames foram realizados para o diagnóstico etiológico que ocorreu somente após o Sequenciamento Completo do Exoma. Este exame foi realizado no Laboratório Genômico do Hospital Pequeno Príncipe e demonstrou mutações patogênicas no gene CLN5, responsável pela doença Lipofuscinose Ceróide Ceuronal tipo 5 (LCN5).

Discussão. A LCN5 é uma condição rara determinada de forma autossômico recessiva, cuja história natural da doença é de regressão neurológica grave, atrofia de sistema nervoso central, perda visual, crises convulsivas graves, compatível com o quadro destes irmãos. Há vários tipos de LCN sendo o tratamento disponível somente para o tipo 2 que já havia sido excluída em nossos pacientes através de exames laboratoriais.

Conclusão: Considera-se que diante de quadros com regressão neurológica o Sequenciamento Completo do Exoma deve ser o exame de escolha para definição de etiologia de causa genética.

#### **PE-051 - SEVERE MICROCEPHALY PRE AND POSNATAL IN 3 SIBLINGS: ASPARAGINE SYNTHETASE DEFICIENCY**

*DÉBORA E SILVA DE LAZARI (INSTITUTO DA CRIANÇA - HC/FMUSP), BRUNO DE OLIVEIRA STEPHAN (INSTITUTO DA CRIANÇA - HC/FMUSP), VANESSA FIGUEIREDO MONTELEONE (INSTITUTO DA CRIANÇA - HC/FMUSP), ADRIANA PASMANK EINSENCRAFT (INSTITUTO DA CRIANÇA - HC/FMUSP), RACHEL SAYURI HONJO (INSTITUTO DA CRIANÇA - HC/FMUSP), DEBORA ROMEO BERTOLA (INSTITUTO DA CRIANÇA - HC/FMUSP), CHONG AE KIM (INSTITUTO DA CRIANÇA - HC/FMUSP)*

Asparagine synthetase deficiency (ASNS deficiency) is rare autosomal recessive neurometabolic inborn error, caused by recessive mutations in ASNS gene and there are less than 35 cases described. It is characterized by congenital microcephaly, intellectual disability, progressive cerebral atrophy, and intractable seizures. Here, we report three affected siblings from a non-consanguineous parents with severe microcephaly. Case report: First child- female, with microcephaly diagnosed since prenatal ultrasound. She was born from C-section, 37 weeks of gestational age, W-2280g, L-42cm and OFC-28cm. She was evaluated by the Neurology team, with kinetic tremors, normal EEG and muscle biopsy suggestive of SMA. She presented severe development delay (never walked, never talked) and feeding difficulties. She had progressively worsened with troubles to breathe so tracheostomy was done and died at 3 years old. Second child- male, also with prenatal microcephaly, born from C-section, 38 weeks, W-2560g, L-42cm, OFC-30cm. He showed similar phenotype with his sister, but the mother noted he was slightly better than the first one. He died almost at 3 years old. Third child- male, 3mo, showed prenatal microcephaly and decreased cerebellum size, was born from C-section, 39 weeks, W- 2960g, L- 45,5cm, OFC- 30cm. At 2 mo, he presented episode of general scalded skin lesions and at 3 mo he was hospitalized with pulmonary distress and mechanical ventilation was necessary and there were mild erythema lesion in the face, neck and thorax. He died at 3mo, earlier than others. WES found two pathogenic variants in heterozygosis in ASNS gene, one missense and one nonsense. Discussion and Conclusion: ANSN deficiency is very rare disease reported patients from India, Japan, Arabia, France, USA, Iran, Germany, but not Brazilian cases. It is a progressive disease too difficult for diagnosis without biochemical testing so DNA testing is mandatory to final diagnosis.

#### **PE-052 - PANORAMA DAS INFUSÕES DOMICILIARES PARA DOENÇAS LISOSSÔMICAS NO BRASIL: DADOS PRELIMINARES**

*ANA PAULA VANZ (GRUPO DE PESQUISA EM DOENÇAS RARAS (DR BRASIL) – SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA – HCPA), ROBERTO GIUGLIANI (GRUPO DE PESQUISA EM DOENÇAS RARAS (DR BRASIL) – SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA/HCPA), IDA VANESSA DOEDERLEIN SCHWARTZ (GRUPO DE PESQUISA EM AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE PARA GENÉTICA CLÍNICA – SGM/HCPA), ANDRESSA FEDERHEN (PPG SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE/UFRGS (ATÉ DEZEMBRO/2018)), LARISSA POZZEBON DA SILVA (GRUPO DE PESQUISA EM DOENÇAS RARAS (DR BRASIL) – SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA/HCPA), TAIANE ALVES VIEIRA (GRUPO DE PESQUISA EM DOENÇAS RARAS (DR BRASIL) – SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA/HCPA)*

Introdução: A Terapia de Reposição Enzimática (TRE) endovenosa está registrada para as seguintes doenças lisossômicas (DL): Doença de Fabry (DF), Doença de Gaucher (DG), Mucopolissacaridoses (MPS) tipos I, II, IVA, VI e VII e Doença de Pompe (DP) e as infusões domiciliares (ID) parecem ser uma alternativa para melhorar a adesão ao tratamento. Objetivo: Caracterizar o panorama das ID para DL no Brasil. Métodos: Estudo transversal realizado através de questionário online que foi encaminhado para profissionais membros da Sociedade Brasileira de Genética Médica e para enfermeiros que participaram do Workshop de Enfermagem em DL. Resultados: O projeto encontra-se em fase de coleta de dados. Até o momento, 11 profissionais (6 médicos, 5 enfermeiros) responderam o questionário. Em conjunto, os profissionais acompanham 137 pacientes em TRE (55 DF, 47 MPS, 35 DG), sendo que 34 destes estão em

ID (15 DF, 17 MPS, 2 DG). A maioria das ID é realizada por enfermeiros (32/34 pacientes). Os custos relacionados às ID são cobertos por programas de suporte (24/34), associação de pacientes (7/34) e pelas famílias (3/34), sendo a medicação armazenada em centros de referência (16/34), no domicílio (11/34) ou em clínica privada (7/34). O controle da adesão às infusões é realizado por 10 dos 11 profissionais (31/34 pacientes). Em relação aos critérios que devem ser considerados para que os pacientes sejam candidatos às ID, os profissionais elencaram como mais relevantes o tempo em infusão hospitalar prévia, a gravidade da doença, a TRE utilizada e a distância para acesso aos centros de infusão. Conclusão: Este estudo mostra dados preliminares do panorama das ID para DL no Brasil. O mapeamento desta realidade é fundamental para que possamos estabelecer diretrizes nacionais mínimas para os profissionais que acompanham esses pacientes, seguindo critérios internacionais, focados na segurança dos pacientes.

#### **PE-053 - DA REDE BÁSICA DE SAÚDE A UM SERVIÇO DE REFERÊNCIA: AVALIAÇÃO DOS ENCAMINHAMENTOS AO ATENDIMENTO ESPECIALIZADO EM GENÉTICA MÉDICA**

*ANA LUÍSA FERNANDES DUBIELA (GRUPO DE PESQUISA EM DOENÇAS RARAS (DR BRASIL) – SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA/HCPA), IDA VANESSA DOEDERLEIN SCHWARTZ (GRUPO DE PESQUISA EM AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE PARA GENÉTICA CLÍNICA - SGM/HCPA), ROBERTO GIUGLIANI (GRUPO DE PESQUISA EM DOENÇAS RARAS (DR BRASIL) – SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA/HCPA), LARISSA POZZEBON DA SILVA (GRUPO DE PESQUISA EM DOENÇAS RARAS (DR BRASIL) – SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA/HCPA), TAIANE ALVES VIEIRA (GRUPO DE PESQUISA EM DOENÇAS RARAS (DR BRASIL) – SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA/HCPA)*

Introdução: O Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (SGM/HCPA) é um serviço de referência para o diagnóstico e tratamento de doenças genéticas. Objetivo: Avaliar a adequação dos encaminhamentos da rede básica ao SGM/HCPA. Métodos: No período de julho/2019 até janeiro/2020 foram realizadas entrevistas com pacientes (ou acompanhantes) durante a primeira consulta no SGM/HCPA, seguida de entrevista com os geneticistas responsáveis pelo atendimento. Resultados: No período foram agendadas 283 consultas (11/semana). As condições clínicas mais frequentes entre os agendamentos foram: erros inatos do metabolismo (20,1), dismorfias (19,8), oncogenética (10,1) e atraso do desenvolvimento neuropsicomotor (10,1). O absenteísmo foi de 9,8 dos agendamentos. Foram entrevistados 115 pacientes (ou acompanhantes) e 9 geneticistas. O encaminhamento para a especialidade foi avaliado como adequado pelos geneticistas em 108/115 casos. O local de origem dos pacientes foi capital/região metropolitana (81/115) e interior do estado (34/115). A mediana de tempo de espera pela consulta no SGM/HCPA foi de 6 meses (3 para a capital e 9 para o interior do estado). Este tempo foi avaliado como adequado pelos geneticistas em 75/115 casos. Consultas com especialistas prévias ao encaminhamento ao SGM/HCPA foram realizadas por 96 pacientes, sendo as especialidades que mais referenciaram ao SGM/HCPA: neurologia (58/115), genética (23/115) e pediatria (19/115). Exames prévios foram realizados por 72 pacientes, sendo avaliados pelos geneticistas como adequados para a investigação em 71/72 casos. A avaliação dos pacientes ou acompanhantes sobre o fluxo no sistema de saúde foi: ótimo (18/115), bom (48/115), regular (27/115), ruim (11/115) e péssimo (11/115). Conclusão: Este trabalho foi realizado após a implementação da Portaria 199/2014 e apresenta um olhar detalhado às demandas da rede básica de saúde a um serviço de referência, podendo contribuir para traçar estratégias de melhorias, visando otimizar o acesso ao atendimento especializado em genética médica à população.

#### **PE-054 - DUPLICAÇÃO 1Q21 EM FENÓTIPO DE TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA**

*ANDRÉ ANJOS DA SILVA (UNIVATES), ENZO VINICIUS SOUZA SANTANA (UNIVATES), RAÍSSA BICA DE MOURA (UNIVATES), LETÍCIA LEÃO ALVARENGA (UNIVATES), JÚLIA TAMANHO BOEIRA (UNIVATES), ALÉXIA RAFAELA RENZ (UNIVATES), JORDANA THOMAS (UNIVATES), NATÁLIA ANA LANG DA SILVA (UNIVATES), MARIANA COSTA (UNIVATES), LAURA JACQUES GIACOBE (UNIVATES)*

Introdução: A Síndrome de Duplicação Cromossômica 1q21.1 tem seu fenótipo causado pela duplicação de um ou mais genes presentes na região do cromossomo 1q21.1. Sabe-se hoje, que essa síndrome está relacionada com transtorno do espectro autista (TEA), transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH), esquizofrenia e funcionamento cognitivo limítrofe. Além disso, foram descritas associações da síndrome com macrocefalia, tetralogia de Fallot, baixa estatura e outros problemas clínicos não neurológicos.

Caso: Masculino, 8 anos, encaminhado para avaliação de TEA. Tetralogia de Fallot, cirurgia realizada com 1 ano. Atraso no desenvolvimento neuropsicomotor e dificuldade de socialização. Ao exame físico, perímetro cefálico: 54,5cm. Fendas palpebrais pequenas com hipertelorismo ocular. Obesidade. Solicitado análise de CGH-array que demonstrou dup1q21.1.

Discussão: Na maioria dos casos estudados, a microduplicação foi herdada geneticamente de um ou ambos pais do paciente. Em análises de pacientes com dup1q21.1, foram observados aspectos como funcionamento cognitivo limítrofe, funcionamento motor comprometido, anormalidades da articulação e hipotonia. Nos pacientes portadores da duplicação, identificou-se maior prevalência de TEA e TDAH, deficiência intelectual, escoliose, baixa estatura e úlceras gástricas. Além disso, houve a sugestão de um gene sensível à macrocefalia. Ademais, esse gene também foi relacionado à microcefalia, observada em pacientes com microdeleção na região do cromossomo 1q21.1. Outrossim, foi observado que o diagnóstico da duplicação foi feito, em média, aos 8,7 anos.

Conclusão: Assim, compreende-se que a Síndrome de Duplicação Cromossômica 1q21.1 possui uma perspectiva abrangente em torno de seus efeitos neurocomportamentais, sendo a avaliação genética determinante para a compreensão destes efeitos e a adequada conduta clínica. Com os estudos analisados, a herdabilidade da microduplicação, a macrocefalia, o TEA, cardiopatias congênitas, problemas comportamentais relacionados à sociabilidade coincidem com o caso em questão e possibilitam uma atuação positiva, para além da queixa principal, na condição do paciente.

#### **PE-055 - AVALIAÇÃO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICA E DIAGNÓSTICO IMUNOHISTOQUÍMICO DA PROTEÍNA P16 EM CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO**

*MARIAH CRISTINA ANTUNES DO NASCIMENTO (UPGEM, FACULDADE DE MEDICINA DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO - FAMERP), LUDIMILA LEITE MARZOCHI (UNESP- UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA), ANA LÍVIA SILVA GALBIATTI-DIAS (UPGEM, FACULDADE DE MEDICINA DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO - FAMERP), JULIANA GARCIA DE OLIVEIRA-CUCOLO (UPGEM, FACULDADE DE MEDICINA DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO - FAMERP), JOSÉ VICTOR MANIGLIA (UPGEM, FACULDADE DE MEDICINA DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO - FAMERP), RAFAEL FELIPE MACIEL ANDRADE (HOSPITAL DE BASE - FAMERP), DALISIO DE SANTI NETO (HOSPITAL DE BASE - FAMERP), ÉRIKA CRISTINA PAVARINO (UPGEM, FACULDADE DE MEDICINA DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO - FAMERP), ENY MARIA GOLONI-BERTOLLO (UPGEM, FACULDADE DE MEDICINA DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO - FAMERP)*

Introdução: O câncer de cabeça e pescoço (CCP) é resultado da interação de fatores genéticos e ambientais, com destaque para uso do tabaco, álcool e papiloma vírus humano (HPV). O estadiamento dos tumores malignos, idade e sexo são os principais fatores prognósticos do CCP, além da expressão de marcadores moleculares, como p16, proteína sugestiva da infecção por HPV. Dados mostram que a superexpressão da p16, que pode ser detectada por imunohistoquímica (IHQ), está associada a maior agressividade tumoral, entretanto, casos com tumores p16 positivos são mais responsivos ao tratamento. Objetivo: Avaliar presença da proteína p16 em CCP e os aspectos clínico-epidemiológicos. Material e métodos: Foram analisadas amostras de CCP submetidas à IHQ para detecção de p16 dos anos de 2016 a 2019 de um hospital universitário. As variáveis analisadas, por meio do prontuário médico, foram: idade, gênero, hábitos tabagistas e etilistas, estágio tumoral, sítio anatômico primário, óbitos. Resultados: Foram avaliados por IHQ 199 casos divididos em dois grupos: p16+ (84 pacientes) e p16- (115 pacientes), com médias de idade de 61,9 e 64,6 anos, respectivamente. Obtiveram-se nesta ordem as seguintes frequências: gênero masculino (85,7 e 85,2), hábito tabagista (79,8 e 84,3), etilista (67,9 e 74,8), estágio tumoral I/II (22,6 e 20,9), III/IV (54,8 e 67,8), sítio anatômico primário para cavidade oral/orofaringe (64,3 e 57,4), laringe (22,6 e 26,1), nasofaringe/hipofaringe (3,6 e 11,3) e cavidade nasal (7,1 e 1,7), óbitos (17,9 e 21,7), alguns casos não foram classificados. Conclusão: No presente estudo, a proteína p16 está superexpressa em 42,2 dos CCP, menor que o obtido em outros países. A cavidade oral e orofaringe apresentam-se como sítios mais acometidos no grupo p16+, enquanto os hábitos tabagistas e etilistas apresentam menor frequência, assim como os óbitos. Os dados deste estudo demonstram a importância da realização da IHQ para o melhor prognóstico em CCP.

#### **PE-056 - AGE AT LOSS OF AMBULATION IN PATIENTS WITH DUCHENNE MUSCULAR DYSTROPHY FROM THE STRIDE REGISTRY AND THE CINRG NATURAL HISTORY STUDY: A MATCHED COHORT ANALYSIS**

*CRAIG MC DONALD (UNIVERSITY OF CALIFORNIA DAVIS SCHOOL OF MEDICINE), FRANCESCO MUNTONI (UNIVERSITY COLLEGE LONDON GREAT ORMOND STREET INSTITUTE OF CHILD HEALTH), FILIPPO BUCCELLA (DUCHENNE PARENT PROJECT ITALY), ABDALLAH DELAGE (PTC THERAPEUTICS SWITZERLAND), CLAUDIO SANTOS (PTC THERAPEUTICS USA), PANAYIOTA TRIFILLIS (PTC THERAPEUTICS USA), DAIANA MACHADO (PTC FARMACEUTICA DO BRASIL)*

Introduction: Strategic Targeting of Registries and International Database of Excellence (STRIDE) [NCT02369731] is an ongoing, multicentre, observational registry providing data on ataluren use in nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy (nmDMD) patients in routine clinical practice.

**Objective:** This study examined whether nmDMD patients receiving ataluren+standard of care (SoC) experienced a delay in age at loss of ambulation (LOA) compared with those receiving SoC alone (Cooperative International Neuromuscular Research Group [CINRG] Natural History Study [NCT00468832]).

**Methods:** Propensity score matching was performed to identify STRIDE and CINRG patients who were comparable in established predictors of disease progression: age at first symptom onset, and duration of deflazacort use and of other corticosteroid use. The majority of patients from CINRG were included, however, those who received any other mutation-specific investigational drug for DMD were excluded. Kaplan–Meier analyses estimated age at LOA.

**Results:** Mean (standard deviation) age at first symptom onset in STRIDE and CINRG cohorts (each n=187) was 2.7(1.8) and 2.9(1.6) years, respectively. The majority of patients (STRIDE vs CINRG) received corticosteroids for 8805,12 months (56.7 vs 55.1), with a similar proportion receiving deflazacort (24.6 vs 23.5) or other corticosteroids (34.8 vs 34.8). In the STRIDE cohort, 19.3 of patients (36/187) lost ambulation versus 59.2 of patients (109/184) in the CINRG cohort. Median (95 confidence interval) age at LOA in the STRIDE and CINRG cohorts was 14.5(13.9,incalculable) years and 11.0(10.5,11.9) years, respectively. Kaplan–Meier analyses demonstrated that ataluren+SoC delayed age at LOA compared with SoC alone (p0.0001).

**Conclusion:** These data suggest that ataluren+SoC treatment slows disease progression in nmDMD patients.

### **PE-057 - SÍNDROME DE GOMEZ-LÓPEZ-HERNÁNDEZ: REVISÃO DE LITERATURA E AVALIAÇÃO CLÍNICO – MOLECULAR DE MAIS 12 PACIENTES BRASILEIROS.**

*EDUARDO PERRONE (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO), ANA BEATRIZ ALVAREZ PEREZ (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO), NARA LYGIA MACENA SOBREIRA (UNIVERSIDADE JOHNS HOPKINS), MICHELE MIGLIAVACCA (GENE ONE, DASA BRAZIL), VÂNIA D'ALMEIDA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO)*

**Introdução:** A Síndrome de Gomez-López-Hernández é caracterizada pela presença de rombencéfalosinapse (RES), fenótipo facial característico com braquiturricefalia, hipoplasia de face média, alopecia focal e anestesia trigeminal. Até o momento sua etiologia não foi elucidada. **Objetivo:** revisar fenótipo dos pacientes com Síndrome de Gomez-López-Hernández (SGLH) já descritos, caracterizando clinicamente e molecularmente 12 pacientes brasileiros com SGLH, através de avaliação morfológica, neuropsicológica e molecular.

**Métodos:** Para revisão de literatura, foram consultadas as bases PubMed e Web of Science, utilizando-se os termos 'Gomez López Hernández syndrome' OR 'GLH syndrome' OR 'cerebellotrigeminal dysplasia' OR 'parietal alopecia' OR 'congenital alopecia' OR 'trigeminal anesthesia' OR 'rhombencephalosynapsis'. A avaliação clínica dos 12 pacientes brasileiros com SGLH foi feita através de protocolo de avaliação morfológica e a avaliação neuropsicológica dos pacientes foi feita através da aplicação de escalas padronizadas de inteligência (WISC-IV, WASI e SON 2 1/2-7). A avaliação molecular dos pacientes foi feita através de técnicas de SNP-array e sequenciamento exômico.

**Resultados:** a revisão de literatura mostrou 57 pacientes com SGLH. Em todos os pacientes a alopecia foi uma característica presente, enquanto a RES não foi descrita em apenas um indivíduo, a anestesia trigeminal foi achado presente em aproximadamente 66.9 dos pacientes, enquanto o atraso de desenvolvimento em 28 dos casos. Em nossa coorte, todos pacientes apresentaram alopecia, dois pacientes não apresentaram RES e a anestesia trigeminal esteve presente em 36.3. Apenas 1 paciente apresentou deficiência intelectual. Os SNPs arrays não mostraram variações do número de cópias patogênicas, além disso, o cruzamento das variantes encontradas nos exomas não foi capaz de sugerir único gene candidato para a síndrome.

**Conclusão:** A SGLH é um espectro de malformações associados a padrão de alopecia focal congênita. Não foi possível, até o momento, elucidar a etiologia desse quadro.

### **PE-058 - CARACTERIZAÇÃO CITOMOLECULAR DO CROMOSSOMO Y EM PACIENTES COM SÍNDROME DE TURNER**

*MIRIAM BEATRIZ GOULART (IPPMG-UFRJ), AMANDA OLIVEIRA DOS SANTOS (IPPMG-UFRJ), MONIQUE OLIVEIRA FREITAS (IPPMG-UFRJ), SANDRA ALVES PEIXOTO PELLEGRINI (IPPMG-UFRJ), AMANDA FARIA DE FIGUEIREDO (IPPMG-UFRJ), LUCIANA SANTOS BARBOSA (IPPMG-UFRJ), ISAÍAS SOARES PAIVA (UNIGRANRIO E UNIFESO), MARÍLIA MARTINS GUIMARÃES (ENDOCRINOLOGIA PEDIÁTRICA - IPPMG-UFRJ), MARCIA GONÇALVES RIBEIRO (IPPMG-UFRJ), MARIA CECILIA MENKS RIBEIRO (CAMPUS DUQUE DE CAXIAS-UFRJ)*

**Introdução:** A síndrome de Turner (ST) é decorrente da monossomia do cromossomo X e tem incidência de 1500 a 2500 nativos. É associada à constituição 45,X, sendo que 50 dos indivíduos com ST apresentam um segundo cromossomo sexual, íntegro ou anômalo. Estima-se que 6 apresentam cromossomo Y. A presença do cromossomo Y é crítica para desenvolvimento do gonadoblastoma.

Objetivo, Caracterizar a constituição do cromossomo Y, e a prevalência da linhagem com cromossomo Y em diferentes tecidos.

Metodologia: A caracterização citomolecular do cromossomo Y foi realizada nas células sanguíneas por FISH e PCR. Nas células interfásicas por FISH.

Resultados: Foram avaliadas quatro pacientes com mosaïcismo 45,X e outra linhagem com cromossomo Y:

1-cromossomo Y íntegro positivo para SRY.

2-cromossomo marcador dicêntrico com duas cópias de SRY e SHOX, PCR positiva para AMGY, SRY, DYZ3, DAZ4 e TSPY.

3-cromossomo marcador dicêntrico com duas cópias de SRY e SHOX, PCR positiva para AMGY, TSPY, DYZ3 e DAZ4.

4- cromossomo marcador dicêntrico com duas cópias de SRY, SHOX, DYZ3, XYpter, uma cópia STS e KAL1, positivo para wcpX e wcpXY, e negativo para o XIST, PCR positiva para AMGY, SRY, DYZ3, DAZ4 e TSPY.

A prevalência das linhagens foi avaliada em células interfásicas de sangue, mucosa oral e sedimento urinário. A prevalência das linhagens com constituição 45,X variou entre 0,45 a 0,985 nos tecidos.

Conclusão: O cromossomo Y foi anômalo em (3/4) pacientes avaliadas, apresentando-se como um cromossomo marcador dicêntrico, com duas cópias das sequências do braço curto, e centrômero e parte do braço longo. Na paciente 4 o cromossomo marcador foi complexo apresentando também sequências do braço curto do cromossomo X. A prevalência das linhagens não estava associada a constituição do cromossomo Y.

### **PE-059 - PADRONIZAÇÃO DE CULTIVO DE LINFÓCITOS HUMANOS PARA ANÁLISE DE CARIÓTIPO**

*ANA CAROLINA SOARES AVELAR (UNICESUMAR), ANA SARAH ARANA GONÇALVES (UNICESUMAR), ANDRESSA DALÓLIO VALENTE (UNICESUMAR), BÁRBARA SCORSIM ARJONA (UEM), GIANDRA AZOLINI FERNANDES SOUZA (UNICESUMAR), MARIANE CASTARDO ARAUJO (UNICESUMAR), CLARISSA TORRESAN (UNICESUMAR), ANA MARIA SILVEIRA MACHADO MORAES (UNICESUMAR), ELIANE PAPA AMBRÓSIO ALBUQUERQUE (UEM), MARCELA FUNAKI REIS (UNICESUMAR)*

A cultura celular permite a manutenção de células vivas in vitro, onde células isoladas desenvolvem-se fora de seu habitat natural. A técnica consiste na coleta de sangue periférico e estimulação dos linfócitos à mitose em um meio adequado. E esta técnica permite o estudo posterior do cariótipo humano. Nesse sentido, este estudo teve o objetivo de padronizar a técnica de cultivo de linfócitos humanos para análise de cariótipo. O estudo seguiu os aspectos éticos em pesquisa e foram avaliados os parâmetros de concentração dos reagentes para composição do meio de cultivo, comparação no uso de sangue total e de Buffy coat, diferentes tempos de aplicação e concentração da colchicina. Após 72 horas de cultivo total os linfócitos passaram por hipotonização, fixação e as lâminas confeccionadas e coradas com Giemsa. Todas as variáveis da pesquisa foram feitas em duplicatas, e os dados analisados por teste de comparação de médias (p0,05). Dessa maneira, observou-se que o melhor protocolo para visualização e contagem dos cromossomos utilizou as concentrações de meio RPMI a 80 suplementado com soro bovino fetal a 20, acrescido de 200µL de Fito hemaglutinina. E a melhor maneira de aplicação da amostra sanguínea foi o Buffy coat. Em relação ao tempo e concentração da colchicina para bloqueio do ciclo celular na metáfase o melhor teste foi com 50µL à 71 horas e 20 minutos antes do final do período de cultivo. Nestas condições padronizadas foi possível observar elevado número de metafases dos 46 cromossomos estendidos e bandeados por lâmina facilitando a contagem e análise destes cariótipos. Conclui-se que os efeitos dos reagentes e técnicas utilizadas no cultivo dos linfócitos influenciam diretamente na obtenção do cariótipo e são fundamentais para a aquisição de imagens de cromossomos de qualidade para a análise citogenética que garantem um resultado fidedigno ao exame com relevância diagnóstica.

### **PE-060 - ABCG8 D19H POLYMORPHISM PRESENTS OPPOSITE EFFECTS IN LIPID PROFILES OF EASTERN AND WESTERN POPULATIONS: EVIDENCE FROM A METANALYSIS**

*MAYZA DALCIN TEIXEIRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), LUCIANE VIATER TURECK (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), RICARDO LEHTONEN RODRIGUES DE SOUZA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), LUPE FURTADO-ALLE (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)*

Introduction: The ABCG8 is a membrane transporter protein that, combined with ABCG5, limits the intestinal absorption and excretion of dietary and biliary sterols. The ABCG8 single nucleotide polymorphism (SNP) rs11887534 (D19H) was associated with the risk to coronary artery disease, gallstones, gallbladder cancer and with differences in the lipid profile.

Aim

The aim of this study was to investigate, by a metanalysis, if the effects of the ABCG8 rs11887534 genotypes in the lipid profile (triglycerides, total cholesterol, HDL-c and LDL-c levels) are the same in different populations.

Methods: Literature searches were conducted in the PubMed, ScienceDirect, Web of Science and Embase. It was found 444 studies, and after a refined analysis, ten were included. The data summarization was performed using the Random Effects model and the significance considered was 0.05 (95).

Results and Conclusion: The metanalysis evidenced that genotypes have opposite effects in Asians compared to the other groups. Europeans with the DD genotype presented lower levels of HDL-c (Mean Difference [95 CI] -1.38 [-1,95, -0.81], p=0.00001) while Asians presented higher levels (0.2 [0.00, 0.39], p=0.05), when compared to H allele carriers. In addition, Americans with the DD genotype presented higher LDL-c levels (11.22 [1.96, 20.49], p=0.02) while Asians presented lower levels (-13.9 [-24.9, 2.9], p=0.01). To the total cholesterol, Europeans and Americans with the DD genotype had higher levels (8.68 [0.17, 17.2], p=0.05 and 7.24 [0.67, 13.8] p=0.03, respectively) while the Asians presented lower levels (-16.92 [25.59, -8.26], p=0.0001). The opposite patterns found in Easterners compared to Westerners could be influenced by the different genetic backgrounds and the present and ancient dietary patterns of these populations. The ABCG8 rs11887534 genotypes could be influencing the response to the diets and/or the allele-specific effects can have been modified differently by the diets, in expression level, by nutrigenetic and nutrigenomic mechanisms.

### **PE-061 - FREQUÊNCIA DE SÍNDROMES GENÉTICAS E OUTRAS ALTERAÇÕES CROMOSSÔMICAS DETECTADAS POR MEIO DA ANÁLISE PRÉ-NATAL NÃO INVASIVA EM UM LABORATÓRIO DE ABRANGÊNCIA NACIONAL**

*ANDRÉA ALFIERI (DIAGNÓSTICOS DO BRASIL MOLECULAR), MARIA IZABEL ARISMENDI GONÇALVES (DIAGNÓSTICOS DO BRASIL MOLECULAR), SIBELE ANGELO DA SILVEIRA (DIAGNÓSTICOS DO BRASIL MOLECULAR), DANIELLA ALVES DA SILVA (DIAGNÓSTICOS DO BRASIL MOLECULAR), ELLEN EMILIA DOS SANTOS (DIAGNÓSTICOS DO BRASIL MOLECULAR), CINTIA MARQUES (DIAGNÓSTICOS DO BRASIL MOLECULAR), NELSON GABURO (DIAGNÓSTICOS DO BRASIL MOLECULAR)*

Introdução: Durante o período gestacional diversos exames são realizados, dentre estes, exames sanguíneos e de imagem associados a saúde materna e do feto. Para triagem de alterações genéticas no feto há os testes pré-natais não invasivos (TPNI), que permitem o estudo do DNA Fetal através de uma simples coleta de sangue periférico materno.

Objetivo: Avaliar a frequência de aneuploidias e microdeleções cromossômicas diagnosticadas durante o ano de 2019 com a utilização da técnica de TPNI em um laboratório de abrangência nacional.

Casuística e Métodos: Foram inseridas neste estudo 104 amostras provenientes de gestantes de todas as regiões brasileiras colhidas durante o ano de 2019. O método empregado foi o sequenciamento de nova geração com posterior análise bioinformática para determinação da presença de aneuploidias.

Resultados: Foram recebidas 104 amostras para realização de um dos 4 painéis específicos para análise de TPNI, as solicitações de exame foram atribuídas aos motivos de idade materna avançada (34), triagem sérica positiva (2), ultrassom anormal (42), ansiedade materna (18), histórico familiar com maior risco para aneuploidias (13) e devido a causas não relatadas (10). Foram detectados 15 casos com alterações (14), aneuploidias para o cromossomo 21 equivaleram a 87 e alterações nos cromossomos 13 (1) e 19 (1) 13. Não foram detectadas microdeleções, alterações nos cromossomos sexuais ou nos demais cromossomos.

Conclusão: O TPNI é um excelente método de rastreamento de aneuploidias, porém é importante informar as gestantes de que resultados negativos não eliminam totalmente a possibilidade de que o feto apresente outras anomalias cromossômicas ou subcromossômicas, malformações congênitas e outras condições.

### **PE-062 - ANÁLISE FUNCIONAL DO LNCRNA UC.147 EM HEPATOCARCINOMA CELULAR**

*ANA CAROLINA RODRIGUES (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), ÉRIKA PEREIRA ZAMBALDE (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), SARAH ELISABETH SANTOS CUPERTINO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), JAQUELINE CARVALHO DE OLIVEIRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)*

Câncer é um conjunto de mais de 100 doenças, que têm em comum o crescimento celular descontrolado e a capacidade de invadir tecidos e órgãos. Os mecanismos de regulação da expressão gênica têm um importante papel no desenvolvimento e progressão tumoral. Nesse contexto, uma nova classe de RNAs longos não codificantes, as regiões ultraconservadas transcritas (T-UCRs), tem sido associada ao processo carcinogênico. Em um estudo prévio realizado pelo grupo, as 481 regiões foram analisadas no câncer de mama, e a uc.147 foi evidenciada influenciando

processos celulares como: proliferação, apoptose e ciclo celular. Dessa forma, o objetivo do trabalho foi o de estudar a uc.147 em outros tipos tumorais. A partir de dados públicos do TCGA, foram analisados 20 tipos tumorais para verificar uma possível associação com a expressão da uc.147. A partir destas análises, foi encontrada uma associação desta região com carcinoma hepatocelular, carcinoma renal de células claras e adenocarcinoma gástrico. O carcinoma hepatocelular (CHC), foco principal deste estudo, é o subtipo de câncer de fígado mais comum, correspondendo a 75-85 dos casos. Dessa maneira, para o estudo do lncRNA uc.147 em CHC foram utilizadas duas linhagens celulares, HepG2 e Huh-7.5. O estudo funcional foi feito a partir do silenciamento do transcrito e posterior análise de viabilidade celular, apoptose/ necrose, formação de colônias e ensaio de migração. Com base nos resultados o lncRNA não demonstrou efeito na viabilidade celular e na taxa de apoptose/necrose. Ainda, foi observado que o lncRNA, quando silenciado, diminui a quantidade de colônias formadas na linhagem Huh-7.5, indicando um possível papel na capacidade proliferativa desse tipo celular. Este foi o primeiro trabalho relacionando a uc.147 ao hepatocarcinoma celular e nossos resultados contribuem para o melhor entendimento da função das T-UCRs no câncer, podendo, no futuro, auxiliar na identificação de biomarcadores e moléculas alvo candidatas para terapia.

#### **PE-063 - AGRESSIVIDADE TUMORAL ASSOCIADA À EXPRESSÃO ELEVADA DO GENE ZEB1 EM CÉLULAS-TRONCO TUMORAIS DE CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS DE CABEÇA E PESCOÇO.**

*MARIA ANTONIA DOS SANTOS BEZERRA (UPGEM, FACULDADE DE MEDICINA DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO-FAMERP), LETÍCIA ANTUNES MUNIZ FERREIRA (UPGEM, FACULDADE DE MEDICINA DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO-FAMERP), MARIAH CRISTINA ANTUNES DO NASCIMENTO (UPGEM, FACULDADE DE MEDICINA DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO-FAMERP), ROSA SAYOKO KAWASAKI-OYAMA (UPGEM, FACULDADE DE MEDICINA DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO-FAMERP), CAROLINE IZAK CUZZIOL (UPGEM, FACULDADE DE MEDICINA DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO-FAMERP), JULIANA GARCIA DE OLIVEIRA-CUCOLO (UPGEM, FACULDADE DE MEDICINA DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO-FAMERP), MÁRCIA MARIA URBANIN CASTANHOLE-NUNES (UPGEM, FACULDADE DE MEDICINA DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO-FAMERP), ÉRIKA CRISTINA PAVARINO (UPGEM, FACULDADE DE MEDICINA DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO-FAMERP), ENY MARIA GOLONI-BERTOLLO (UPGEM, FACULDADE DE MEDICINA DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO-FAMERP), JOSÉ VICTOR MANIGLIA (DEPARTAMENTO DE OTORRINOLARINGOLOGIA E CIRURGIA DE CABEÇA E PESCOÇO- FAMERP)*

Introdução: Transição epitelial-mesenquimal é um fenômeno envolvido na motilidade celular, regulado pelo gene ZEB1, que pode ser ativado em condições de baixas concentrações de oxigênio. A hipóxia causa alterações biofísicas nas células, favorecendo acúmulo de células-tronco tumorais (CTT), responsáveis pelo surgimento, crescimento e agressividade tumoral. Objetivo: Avaliar o acúmulo de CTT sob condição de hipóxia, analisar expressão do gene ZEB1 em carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço (CECP), associar presença de CTT com agressividade e estadiamento tumoral. Métodos: Quatro amostras de CECP, obtidas por ressecção cirúrgica (CECP1, CECP2, CECP3 e CECP4), com T4N2M0, T3N1M0, T4N1M0 e T4N1M0, foram cultivadas em meio DMEM enriquecido com 10 soro fetal bovino, 1 antibiótico/antimicótico, 1 glutamina, a 37 graus, submetidas à hipóxia (O<sub>2</sub> 2) por 12 horas. Em seguida, as células foram fenotipadas por citometria de fluxo com os marcadores CD44/CD133/ALDH1 e novamente fenotipadas após 45 dias de cultivo. A confirmação da presença de CTT foi realizada por meio de ensaios específicos. A expressão do gene ZEB1 foi avaliada por RT-qPCR. Resultados: A condição de hipóxia aumentou a proporção de CTT após 12 horas (2,36x, 1,44x, 4,62x, 3,04x) e após 45 dias de cultivo (13,66x, 30,30x, 11,95x, 13,33x) nas amostras CECP1, CECP2, CECP3 e CECP4, respectivamente. Os ensaios de invasão e migração mostraram aumento significativo pós-hipóxia ( $p=0,0078$ ,  $p=0,0015$ ,  $p=0,0086$ ,  $p=0,0078$ ) e ( $p=0,0005$ ,  $p=0,0128$ ,  $p=0,0002$ ,  $p=0,0005$ ), respectivamente, confirmando os dados da fenotipagem. O gene ZEB1 apresentou expressão elevada em CTT (CECP1=18,1, CECP2=1,46, CECP3=20,9 e CECP4= 2,02), corroborando com a classificação do TNM, cujas amostras apresentaram extensão aumentada (T3 e T4) e comprometimento de linfonodos regionais (N1 e N2), evidenciando a agressividade tumoral. Conclusão: A condição de hipóxia contribui para o acúmulo de CTT. A análise da expressão do gene ZEB1 mostra associação com a classificação do tumor.

#### **PE-064 - CONTRIBUIÇÃO NO DIAGNÓSTICO PRECOCE DE NEUROFIBROMATOSE TIPO 1**

*GLAUCIA MARIA DE MENDONÇA FERNANDES (UPGEM, FACULDADE DE MEDICINA DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO - FAMERP), BEATRIZ PAVARINO BERTELLI (UNILAGO, SÃO JOSÉ DO RIO PRETO), LEANDRO PEDRO GOLONI BERTOLLO (FMUSP - FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), ÉRIKA CRISTINA PAVARINO (UPGEM, FACULDADE DE MEDICINA DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO - FAMERP), ENY MARIA GOLONI-BERTOLLO (UPGEM, FACULDADE DE MEDICINA DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO - FAMERP)*

**Introdução:** Afetando aproximadamente 1/3.000 indivíduos, Neurofibromatose Tipo I (NF1) (OMIM:162200) é uma doença autossômica dominante com penetrância completa e progressiva. Causada por mutações no gene neurofibromina 1 (NF1) no cromossomo 17q11.2. Mais de 4500 variantes têm sido descritas para este gene nos bancos de dados. Diagnóstico de NF1 é baseado no protocolo do National Institutes of Health-NIH e inclui indivíduos que atendam dois ou mais critérios. **Objetivo:** Apresentar quatro novos casos de NF1, enfatizando o diagnóstico, sinais, sintomas e revisão da literatura. **Métodos:** Pacientes avaliados pelo Serviço de Genética Clínica e outras especialidades. Realizou-se anamnese, exames físicos e complementares: Ressonância Magnética, Raio-X, Ultrassonografia, Sequenciamento de Nova Geração do gene NF1. **Resultados:** Foi possível diagnosticar pacientes entre 1-5 anos de idade, denominados I, II, III, IV. Apresentaram em comum manchas café com leite, sardas axilares/inguinais e primeiro caso na genealogia. Paciente I, feminino, apresentou deleção c.5367\_5371delCACCT (p.THR1790Hisfs\*6), não relatada em bancos de dados, com características clássicas, glioma óptico e outras lesões de encéfalo. Paciente II, masculino, apresentou alteração c.6839TG (p.Leu2280\*) e o Paciente III, feminino, com pseudoartrose em tibia, mutação c.6792CA (p.Tyr2264\*), com sinais clássicos da doença. As mutações dos pacientes II e III foram descritas na literatura, contribuindo para rápido diagnóstico em crianças. Paciente IV, masculino, com extenso neurofibroma plexiforme em região pélvica e glútea à esquerda, palato alto, criptorquidia e alteração c.2728GT p.(GLY910\*). Pela primeira vez relatamos essa alteração em caso com neurofibroma plexiforme expandido e inoperável. O diagnóstico foi relevante para inclusão do paciente em protocolo clínico para uso do Selumetinib. Alterações no gene NF1 foram encontradas em heterozigose, resultando em proteínas truncadas e patogênicas para NF1. **Conclusão:** Este estudo contribui no diagnóstico precoce, mecanismos moleculares da patogênese da NF1 e relação genótipo/fenótipo. Foi relevante no aconselhamento genético às famílias permitindo acompanhamento médico específico para crianças com NF1.

#### **PE-065 - MAPEAMENTO PARA DOENÇA DE TAY SACHS EM FAMÍLIA DE JUDEUS ATRAVÉS DO TESTE DE COMPATIBILIDADE GENÉTICA E TRANSFERÊNCIA DOS EMBRIÕES LIVRES DE MUTAÇÃO**

*MARIANE UEHARA DE SOUZA (IGENOMIX BRASIL), PRISCILA CRISTINA RODRIGUES DA MOTTA (IGENOMIX BRASIL), TACCYANNA MIKULSKI ALI (IGENOMIX BRASIL), CAIQUE MARTINS (IGENOMIX BRASIL), KEITTY BENEVIDES PEREIRA (IGENOMIX BRASIL), CAMILA AYALA LIRA DA CRUZ (IGENOMIX BRASIL), GABRIELLE DE GODOI IGLESIAS LIMA (IGENOMIX BRASIL), THELMA SANTOS CRISCUOLO (CLÍNICA PRIMORDIA ), CRISTINA VALLETTA DE CARVALHO (IGENOMIX BRASIL), MARCIA RIBOLDI (IGENOMIX BRASIL)*

**Introdução:** A doença de Tay-Sachs é uma enfermidade de herança autossômica recessiva (AR), que compromete o sistema nervoso levando a criança à óbito. A identificação de um casal portador de uma condição AR, geralmente ocorre após o nascimento de uma criança afetada. Atualmente, o teste genético de portadores é utilizado para rastrear centenas de condições AR em casais que buscam o tratamento de reprodução para prevenir o nascimento de um bebê acometido por doença genética grave. **Relato de caso:** Trata-se de um casal, ambos com 30 anos de idade e de origem judaica, que buscou aconselhamento genético reprodutivo após o nascimento de uma criança com Tay Sachs. Foram submetidos ao teste de portadores (CGT600) para análise de variantes patogênicas em genes AR, entre eles o HEXA. O painel de portadores revelou que ambos possuíam a variante c.1274\_1277dupTATCC, conferindo o risco de transmissão de 25 da mutação em homozigose para os futuros descendentes. O casal seguiu para a Fertilização in vitro (FIV) combinada com o Teste Genético Pré-Implantacional para Doenças Monogênicas (PGT-M) para seleção dos embriões livre da alteração. O PGT-M resultou em 4 embriões normais e 2 portadores de 9 analisados. Destes, foi realizada a transferência de dois embriões. **Discussão:** A grande maioria dos portadores de doenças recessivas desconhecem sua condição, até que seja realizado um teste genético ou o nascimento de uma criança acometida. O painel genético mostrou o padrão de herança AR nesta família, corroborando a literatura sobre a frequência da doença de Tay Sachs em indivíduos de origem judaica. **Conclusão:** O aconselhamento genético e o teste de portadores vem cada vez mais mostrando o quão importantes são no tratamento reprodutivo de casais pertencentes a grupos étnicos como é o caso dos judeus e, devem ser aplicados como ferramentas complementares de rotina nas clínicas de FIV.

#### **PE-066 - CASE REPORT OF A PATIENT WITH AARSKOG-SCOTT SYNDROME CARRYING A NOVEL FGD1 MUTATION**

*PÁDUA MAIA ARAÚJO (GRADUANDO EM MEDICINA, FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO, CUIABÁ-MT, BRAZIL), DANIELA LUIZA TELES ALTOÉ (GRADUANDA EM MEDICINA, FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO, CUIABÁ-MT, BRAZIL), BIANCA BORSATTO GALERA (DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS BÁSICAS EM SAÚDE, FACULDADE DE MEDICINA, UFMT, CUIABÁ, MT, BRAZIL), MARCIAL FRANCIS GALERA (DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA, FACULDADE DE MEDICINA, UFMT, CUIABÁ, MT, BRAZIL), GLAUCIA CHIYOKO*

Introduction: Also known as faciogenital dysplasia, Aarskog-Scott syndrome (ASS) (OMIM 305400) is a recessive X-linked disorder characterized by short stature, hypertelorism, shawl scrotum, and brachydactyly. In most cases, there is no intellectual disability but neurobehavioral features may be present.

Case report: Male patient was born at term weighing 3,305 g. An evaluation performed shortly after birth detected low-set ears, hypertelorism, short neck, brachydactyly, short femur, bilateral clubfoot, and congenital heart disease. When he was five months old he was referred to our service due to an initial suspicion of congenital toxoplasmosis that was later discarded. At 18 months old, growth delay was evident. Last physical exam, at four years old, showed discrete improvement in height and typical language acquisition. Syndactyly and clinodactyly were also observed. FGD1 gene sequencing (chr Xp11.22) identified a previously unreported mutation: a hemizygous deletion (c.817delC), causing a frame shift and a premature stop codon 87 positions downstream (p.Arg237Glyfs\*87). According to the American College of Medical Genetics criteria, this is a likely pathogenic variant, i.e., additional evidence is needed to confirm pathogenicity but there is a high likelihood that this is a disease-causing variant.

Discussion: Clinical features present in the case reported herein are consistent with ASS. FGD1 sequencing confirmed ASS diagnosis. Further molecular and functional characterization of this novel mutation may contribute to better understanding of ASS pathophysiology. It is not known if this is an inherited or a de novo mutation.

Conclusion: The patient reported herein carries a novel FGD1 mutation and exhibit classic ASS phenotype. Motor development has shown some improvement with physical therapy, cognitive development is typical. The patient is currently on a regular follow-up schedule in our medical genetics service. FGD1 sequencing of the mother, important to guide genetic counselling, is pending.

#### **PE-067 - IS THIS AN ATYPICAL CASE OF TREACHER COLLINS SYNDROME?**

DANIELA LUIZA TELES ALTOÉ (GRADUANDA EM MEDICINA, FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO, CUIABÁ-MT, BRAZIL), PÁDUA MAIA ARAÚJO (GRADUANDO EM MEDICINA, FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO, CUIABÁ-MT, BRAZIL), BIANCA BORSATTO GALERA (DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS BÁSICAS EM SAÚDE, FACULDADE DE MEDICINA, UFMT, CUIABÁ, MT, BRAZIL), MARCIAL FRANCIS GALERA (DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA, FACULDADE DE MEDICINA, UFMT, CUIABÁ, MT, BRAZIL), GLAUCIA CHIYOKO AKUTAGAVA-MARTINS (DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS BÁSICAS EM SAÚDE, FACULDADE DE MEDICINA, UFMT, CUIABÁ, MT, BRAZIL)

Introduction: Treacher Collins syndrome (TCS) affects craniofacial development. Main clinical features include downslanting palpebral fissures, coloboma of the lid, hypoplasia of zygomatic bones, micrognathia, and ear malformation with possible conductive hearing loss. Cleft palate is often present. There are three subtypes of TCS, which are classified according to the mutated gene: TCOF1 (TCS1, OMIM 154500, the most common), POLR1D (TCS2, OMIM 613717), and POLR1C (TCS3, OMIM 248390, the least common).

Case report: Male patient was referred to a buccomaxillofacial surgery service with suspected Pierre Robin syndrome, which was soon discarded due to lack of cleft palate. The patient was then referred to our medical genetics service. Upon first evaluation, when he was a month old, low-set ears, bilateral pre-auricular coloboma, narrow left ear canal, bilateral maxillary hypoplasia, and retromicrognathia were evident. Mother reported frequent gagging and refusal of solid food. Audiometry showed significant bilateral conductive hearing loss. The diagnostic hypothesis of TCS was then raised. However, there was no sign of cleft palate, downslanting palpebral fissures or any other eye abnormalities. Choanae were preserved. Sequencing of TCOF1 gene did not reveal any variant of clinical significance. The patient, currently at the age of 14 months, presents typical neuropsychomotor development.

Discussion: While the ear abnormalities, conductive hearing loss, and retromicrognathia are consistent with TCS, absence of eye abnormalities is not. Sequencing of POLR1D and POLR1C genes will help determine if this is indeed an atypical presentation of TCS or, on the contrary, will rule out TCS diagnosis.

Conclusion: The patient is on a regular follow-up schedule with our medical genetics service and also is also being followed by the buccomaxillofacial service to monitor the clinical condition in case of need for surgical intervention. Diagnosis remains inconclusive.

#### **PE-068 - HISTÓRIA DE RETINOSE PIGMENTAR: RELATO DE CASO DE MUTAÇÃO GÊNICA PNPLA6**

*MARTINA SCHROEDER WISSMANN (UNISINOS), ALESSANDRA TOFANI DE BARROS (UNISINOS), ALINE ANTHÉIA CAMARGO FRITSCH (UNISINOS), CAROLINA CONTE SIMON (UNISINOS), ISABELA SLOMP BETTONI (UNISINOS), JÉSSICA DANIELLI MÜLLER SEDOR (UNISINOS), JOSÉ LUIZ FONTOURA JUNIOR (UNISINOS), KELLY EL AMMAR CAMERA (UNISINOS), LUIZA BONI (UNISINOS), ANDRÉ ANJOS DA SILVA (UNISINOS)*

Introdução: a retinose pigmentar (RP) é uma disfunção genética hereditária que acomete os fotoreceptores e o epitélio pigmentar da retina, levando à diminuição da acuidade visual. A prevalência é de 1:4000 indivíduos. Quando associada a outros fatores, a RP pode estar relacionada com alterações no gene PNPLA6.

Relato de caso: sexo masculino, 3 anos, vem à consulta por encaminhamento do oftalmologista devido a dificuldade visual por retinose pigmentar de grau moderado. Apresenta baixa estatura, tendo a dosagem de GH e TSH no limite inferior sendo acompanhada por endocrinologista, e com desenvolvimento neuropsicomotor adequado. No exame físico, cílios alongados e sobrancelhas espessas, para a idade, altura no escore Z-2 e peso Z-1, sem distorções maiores, sem alteração de marcha. Filho único de casal hígido, não consanguíneo, sem histórico familiar de patologias. Pré-natal sem intercorrências e sem uso de medicações. Parto prematuro (IG 32 semanas) sem causa definida, alta da UTI neonatal com 45 dias. Cariótipo, CGH-array e análise metabólica sem alterações. Exoma com mutações bialélicas no gene PNPLA6 (mutações Pro165Alafs\*7 / Gly1129Arg). Paciente acompanhado por oftalmologista, endocrinologista e neurologista, conforme necessidades clínicas apresentadas.

Discussão: o gene PNPLA6, localizado no cromossomo 19p13.2, sintetiza a proteína Neuropathy target esterase, envolvida no metabolismo da lisofosfatidilcolina, responsável pela estabilidade das membranas celulares do sistema nervoso. A mutação autossômica recessiva desse gene caracteriza-se por ataxia cerebelar, distrofia coriorretiniana, hipopituitarismo anterior, hipogonadismo hipogonadotrófico, alterações ectodérmicas, envolvimento do neurônio motor superior. O diagnóstico é composto por dois ou mais achados clínicos, neuroimagens e confirmado na presença de variantes patogênicas bialélicas no PNPLA6.

Conclusão: o paciente apresenta alterações compatíveis com a mutação do gene PNPLA6, sendo necessário acompanhamento multidisciplinar especializado. É importante evitar sedentarismo, obesidade, exposições químicas e substâncias (álcool) que possam exacerbar neuropatias. Ademais, é imprescindível o aconselhamento genético para síndrome autossômica recessiva.

#### **PE-069 - REAL-WORLD TREATMENT PATTERNS AND OUTCOMES IN PATIENTS WITH SPINAL MUSCULAR ATROPHY COLLECTED FROM THE RESTORE REGISTRY**

*LAURENT SERVAIS (MDUK OXFORD NEUROMUSCULAR CENTRE, UNIVERSITY OF OXFORD), JOHN W. DAY (DEPARTMENT OF NEUROLOGY, STANFORD UNIVERSITY MEDICAL CENTER), DARRYL C. DE VIVO (DEPARTMENTS OF NEUROLOGY AND PEDIATRICS, COLUMBIA UNIVERSITY IRVING MEDICAL CENTER), JANBERND KIRSCHNER (DEPARTMENT OF NEUROPEDIATRICS, UNIVERSITY HOSPITAL BONN), EUGENIO MERCURI (DEPARTMENT OF PAEDIATRIC NEUROLOGY AND NEMO CLINICAL CENTRE, CATHOLIC UNIVERSITY), FRANCESCO MUNTONI (DEPARTMENT OF DEVELOPMENTAL NEUROSCIENCE, UNIVERSITY COLLEGE LONDON), PERRY B. SHIEH (DEPARTMENT OF NEUROLOGY, DAVID GEFFEN SCHOOL OF MEDICINE AT UCLA), OMAR DABBOUS (AVEXIS, INC.), AUTHORSHIP TRUNCATED (ALL AUTHORS TO BE INCLUDED AT THE TIME OF PRESENTATION), RICHARD S. FINKEL (DIVISION OF NEUROLOGY, DEPARTMENT OF PEDIATRICS, NEMOURS CHILDREN'S HOSPITAL)*

Introduction: Until recently, supportive care was the sole treatment option for patients with spinal muscular atrophy (SMA). Disease-modifying treatments (eg, gene therapy, antisense oligonucleotides) are now available and have dramatically improved prognosis, however, real-world outcome data remain limited.

Goals: To obtain long-term efficacy and safety information from patients receiving both existing and new therapies to describe the impact of intervention on patients, caregivers, and the healthcare system.

Methods: RESTORE is a prospective, multicenter, treatment-agnostic registry of patients with SMA specifically designed to integrate and expand available real-world data, thus overcoming the recognized limitations of existing single-product registries.

Results: The RESTORE database incorporates data from patients enrolled in partnering registries and the onasemnogene abeparvovec (formerly AVXS-101) managed-access program. Follow-up duration is 15 years from enrollment or until death. As of 5 March 2020, the RESTORE database comprises information from 88 patients and 35 active sites in the United States. This cohort permits descriptive analyses of patients with a range of baseline characteristics at time of dosing, including individuals who have switched therapies, and who received treatment

under managed/expanded-access programs at a variety of treatment centers. RESTORE is rapidly expanding globally, with 51 sites currently in start-up.

Conclusion: RESTORE, a comprehensive registry of patients with SMA, provides extended real-world assessments of patient outcomes and SMA interventions. RESTORE is rapidly expanding globally, allowing for future descriptive analysis of regional treatment patterns and outcomes.

#### **PE-070 - AVALIAÇÃO DO GENE SHOX EM CRIANÇAS COM BAIXA ESTATURA E CARIÓTIPO NORMAL**

*PRISCILLA NATASHA HALLIDAY SANT' ANNA PINHO (UFRJ), AMANDA FARIA DE FIGUEIREDO RODRIGUES DA SILVA (UFRJ), MONIQUE OLIVEIRA FREITAS (UFRJ), LUCIANA SANTOS BARBOSA (UFRJ), SANDRA ALVES PEIXOTO PELEGRINI (UFRJ), AMANDA OLIVEIRA DOS SANTOS (UFRJ), ISAIAS SOARES PAIVA (UNIGRANRIO), MARCIA GONÇALVES RIBEIRO (UFRJ), MARILIA MARTINS GUIMARAES (UFRJ), MARIA CECILIA MENKS RIBEIRO (UFRJ)*

Introdução: A baixa estatura idiopática é definida como uma condição onde a altura está mais de dois desvios padrão abaixo da altura média para uma idade, sexo e população específica, na ausência de outras anomalias sistêmicas, endócrinas, nutricionais ou cromossômicas, ou história de retardo de crescimento intra-uterino e baixo peso para idade gestacional. Aproximadamente 2 a 15 das crianças com baixa estatura e 70 a 90 dos pacientes com condrodistrofia de Leri-Weil apresentam haploinsuficiência do gene SHOX. A baixa estatura associada a deficiência do gene SHOX possui um fenótipo que variável. A duplicação do gene SHOX está associada a genótipos diversos, mas pode causar baixa estatura, especialmente quando há envolvimento dos elementos reguladores em 5'.

Objetivo: Avaliar a alteração de cópias do gene SHOX em crianças com baixa estatura e cariótipo normal.

Metodo: Foram avaliadas células obtidas após cultivo de sangue periférico através de FISH com sonda SHOX, sendo visualizados metafases e núcleos interfásicos.

Resultado: Foram avaliadas 17 crianças com baixa estatura e cariótipo normal (13 femininas, 4 masculinos). Foram detectadas alterações em 5 crianças, sendo 2 microdeleções e 3 microduplicações.

Conclusão: A alteração do gene SHOX detectada através de FISH foi observada em 29,4 das crianças avaliadas. A investigação genética em crianças com baixa estatura vem ganhando importância, os testes de DNA elucidam cerca de 15 dos casos de baixa estatura. As alterações do gene SHOX apresentam frequência relativamente alta e tem implicações clínicas importantes.

#### **PE-071 - CARACTERIZAÇÃO GENÉTICO-CLÍNICA DE UMA SÉRIE DE CASOS DE AMBIGUIDADE GENITAL XY**

*REINALDO LUNA DE OMENA FILHO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS / UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE ALAGOAS), REGINALDO JOSÉ PETROLI (UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS), SUSANE VASCONCELOS ZANOTTI (UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS), FERNANDA CAROLINE SOARDI (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS), DÉBORA DE PAULA MICHELATTO (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS), TAÍS NITSCH MAZZOLA (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS), HELENA FABRI-SCALLET (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS), MARICILDA PALANDI DE MELLO (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS), ISABELLA LOPES MONLLEÓ (UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS)*

Introdução: O fenótipo ambiguidade genital (AG), com prevalência de 1:4500 nascimentos, compreende diversas condições clinicamente sobrepostas. O diagnóstico é um desafio, especialmente no grupo 46,XY, onde a análise molecular é fundamental. Objetivo: Descrever o perfil genético-clínico de sujeitos com AG e cariótipo 46,XY, atendidos entre 2008-2018. Métodos: 43 sujeitos tiveram dados colhidos utilizando protocolo único. Cariótipo foi exame universal. Sequenciamento Sanger dos genes RA, SRD5A2, NR5A1 e HSD17B3 e histopatológico das gônadas seguiram indicações clínicas. Resultados: As idades variaram de 6 dias a 34 anos, houve mudança de sexo de criação/nome social em 2 sujeitos. A variabilidade da morfologia genital se estendeu desde Quigley II (distúrbios leves da masculinização, como hipospádias isoladas) a Quigley V (estrutura fálica, geralmente acompanhada por seio urogenital com orifício perineal, saliências labioescrotais e fusão posterior), 3 casos apresentavam derivados müllerianos, 37 (86) foram agrupados como defeitos de síntese/ação de andrógenos e 6 (14), como distúrbios da diferenciação gonadal, sendo 5 classificados como disgenesias gonadais parciais. Consanguinidade e recorrência ocorreram em 6 (14) famílias. Análises moleculares foram realizadas em 27 (62,8) famílias, sendo identificadas as variantes: p.Ala475Val no RA, p.Gli183Ser no SRD5A2, p.Arg39Cis e c.-156\_-136ins18pb no NR5A1, p.Ala203Val e p.Gli262Val no HSD17B3. Conclusão: Os distúrbios de síntese/ação de andrógenos são o grupo mais prevalente. Seis casos tiveram diagnósticos nosológicos estabelecidos com alteração molecular identificada: síndrome de insensibilidade androgênica (1), deficiência de SRD5A2 (1), deficiência de HSD17B3 (2) e disgenesia gonadal parcial (2). As variantes p.Gli262Val e c.-156\_-136ins18pb necessitam estudos in vitro para definição dos seus efeitos funcionais. A alta consanguinidade desta

casuística é fator de risco para condições raras, especialmente para as de etiologia monogênica recessiva que corresponde à maioria dos defeitos de síntese/ação dos andrógenos. Os resultados preliminares estão de acordo com a literatura. Pretende-se estender a análise molecular aos demais casos.

**PE-072 - ASSOCIAÇÃO DA VARIANTE GÊNICA RS12122341 COM A PREDISPOSIÇÃO AO ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL ISQUÊMICO, SUBTIPO ATERTROMBÓTICO, EM JOINVILLE**

*MILINE WEIS BECKER (UNIVILLE), GIULIA MURILLO WOLLMANN (UNIVILLE), MARIA AUGUSTA DE ALMEIDA PRADO (UNIVILLE), BEATRIZ BITTENCOURT MASSINHAN (UNIVILLE), EMILY DOS SANTOS (UNIVILLE), LESLIE ECKER FERREIRA (UNIVILLE), PAULO HENRIQUE CONDEIXA DE FRANÇA (UNIVILLE)*

Introdução: O acidente vascular cerebral (AVC) apresenta diversos fatores de risco associados, dentre eles são apontadas algumas variantes gênicas. O polimorfismo rs12122341, situado próximo ao gene TSPAN2, tem sido estudado quanto à relação causal com o AVC Isquêmico (AVCI) de subtipo aterotrombótico.

Objetivos: Analisar a relação da variante gênica rs12122341 com o AVCI aterotrombótico. Métodos: As amostras de DNA analisadas estavam previamente extraídas e armazenadas a -80°C no Joinville Stroke Biobank, mantido na Univille. Realizou-se espectrofotometria de luz ultravioleta (260/280 nm) para definir a concentração e o grau de pureza do DNA. Posteriormente, as amostras foram genotipadas via Reação em Cadeia da Polimerase em Tempo Real (qPCR) com emprego de sondas Taqman alelo específicas.

Resultados: Foram genotipadas 374 amostras, sendo 195 pacientes e 179 controle residentes em Joinville, Santa Catarina, sendo as idades médias resultantes, respectivamente, 66 (DP = 11,21) e 66,9 anos (DP = 11,3). O sexo masculino apresentou maior frequência tanto o grupo acometido pela doença (62,6) quanto para o controle (63,7). As frequências genotípicas relativas ao rs12122341 encontradas para pacientes e controles, respectivamente, foram: CC - 58 e 59,2, CG - 37,2 e 34,6 e GG - 4,6 e 6,2, sem diferença significativa entre os grupos ( $p = 0,73$ ).

Conclusão: Não houve associação entre a rs12122341 e a ocorrência de AVCI aterotrombótico neste estudo. Sugere-se a realização de pesquisas com maior número de amostras de indivíduos brasileiros para a confirmação ou rejeição de tal associação anteriormente descrita para população européia.

**PE-073 - DELEÇÃO 16P11.2 E DELEÇÃO 16P12.2 EM PACIENTE COM DEFICIÊNCIA INTELECTUAL GRAVE**

*GABRIELA FERNANDES DE ANDRADE (FACULDADE ANHANGUERA DE BRASILIA), BEATRIZ RIBEIRO VERSIANI (UNIVERSIDADE DE BRASILIA), TALYTA M. CANÓ (UNIVERSIDADE DE BRASILIA), JULIANA FORTE MAZZEU (UNIVERSIDADE DE BRASILIA)*

Deleções recorrentes dos segmentos 16p11.2 e 16p12.2 estão entre as principais causas de transtornos do neurodesenvolvimento, em especial de transtornos do espectro autista. Os quadros clínicos associados a essas deleções são muito variáveis podem incluir deficiência intelectual, transtorno do espectro autista, dismorfias faciais, cardiopatia e o retardo de crescimento ou bem como podem estar presentes em indivíduos sem alterações fenotípicas. Apesar de ambas serem frequentes, a associação das duas deleções ainda não foi descrita. Nesse trabalho relatamos uma paciente de 11 anos atendida no Ambulatório de Genética do Hospital Universitário da Universidade de Brasília por apresentar quadro de deficiência intelectual grave. Ao exame físico foi notada obesidade, dismorfias faciais, prega palmar única a esquerda e clinodactilia bilateral. Foi realizada a análise cromossômica por microarray utilizando a plataforma Cytoscan 750K (ThermoFisher) que revelou duas deleções no braço curto do cromossomo 16, sendo uma delas do segmento 16p12.2 e outra do segmento 16p11.2. O exame dos pais revelou que o pai da paciente era portador da deleção 16p12.2 enquanto a deleção 16p11.2 ocorreu de novo na paciente. A maior gravidade do quadro clínico da paciente aqui relatada mostra o efeito somatório dessas duas deleções e contribui para o melhor entendimento desses rearranjos.

**PE-074 - ASSOCIATION BETWEEN IL-1B, TLR6, AND NLRP10 AND ALZHEIMER'S DISEASE: A CASE-CONTROL STUDY**

*RAQUEL MACIEL DE SOUSA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), SARITHA SUELLEN LOPES DA SILVA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), CARLA DANIELA SULZBACH (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), DAIANE PRISCILA SIMÃO-SILVA (PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ), RICARDO KRAUSE MARTINEZ DE SOUZA (INSTITUTO DE NEUROLOGIA DE CURITIBA), MAURO PIOVESAN (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DO PARANÁ), LUPE FURTADO-ALLE (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), RICARDO LEHTONEN RODRIGUES DE SOUZA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)*

Alzheimer's disease (AD), the world's most common form of dementia, is a neurodegenerative disease, characterized by the deposition of amyloid-946, peptide and the formation of neurofibrillary tangles. Over the years, neuroinflammation has been pointed out as an essential component of AD pathogenesis, and several studies suggest that inflammation-related genes are associated with AD. Elevated levels of inflammatory cytokines and interleukins have been found in AD patients, and the overexpression of these mediators is critical for the onset of the inflammatory process and mediates the expression of inflammation-related genes. We performed a case-control association study to evaluate the association between NLRP10, TLR6, TLR2, IL-18, IL-1B, and NEK7 genetic polymorphisms and AD susceptibility, and association with other AD cognitive variables. A total of 152 AD patients and 120 controls were included in the study. All polymorphisms were genotyped using the Sequenom MassARRAY iPLEX Platform. AD susceptibility was associated with rs9919613 (NLRP10) which confers a protective effect against AD ( $p=0.01$ ). Age of onset was associated with rs1143643 (IL-1B) and rs9919613 (NLRP10), which were associated with a later onset ( $p=0.01$ ) and an earlier onset of the disease ( $p=0.01$ ), respectively. Better MMSE scores were associated with rs1143643 (IL-1B) ( $p=0.04$ ) whilst rs6531669 (TLR6) and rs9919613 (NLRP10) were associated with worse MMSE scores ( $p=0.01$  and  $0.02$ , respectively). Furthermore, rs9919613 (NLRP10) was associated with lower disease severity ( $p=0.04$ ). Finding genes associated with AD and its clinical factors can collaborate with increasing the accuracy of the diagnosis before the manifestation of more severe symptoms, being essential for the development of effective treatments. In conclusion, our study suggests that NLRP10, TLR6 and IL-1B are associated with AD susceptibility and its clinical factors suggesting that inflammatory metabolism, together with 946,A deposition, can modify the development of the disease.

#### **PE-075 - ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO, INSTABILIDADE DE MICROSSATÉLITE E MUTAÇÃO BRAF EM PACIENTES COM CÂNCER COLORRETAL**

*ANA PAULA SIMEDAN VILA (UPGEM, FACULDADE DE MEDICINA DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO – FAMERP), GABRIELA HELENA RODRIGUES-FLEMING (UPGEM, FACULDADE DE MEDICINA DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO – FAMERP), JULIANA GARCIA DE OLIVEIRA-CUCOLO (UPGEM, FACULDADE DE MEDICINA DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO – FAMERP), RAFAEL FELIPE MACIEL ANDRADE (HOSPITAL DE BASE - FAMERP), DALISIO DE SANTI NETO (HOSPITAL DE BASE - FAMERP), JOÃO NETINHO JG (DEPARTAMENTO DE CIRURGIA E COLOPROCTOLOGIA – FAMERP), ÉRIKA CRISTINA PAVARINO (UPGEM, FACULDADE DE MEDICINA DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO – FAMERP), ENY MARIA GOLONI-BERTOLLO (UPGEM, FACULDADE DE MEDICINA DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO – FAMERP)*

**Introdução:** O câncer colorretal (CCR), que acomete qualquer região do epitélio intestinal, representa a terceira neoplasia mais comum no mundo e quarta em mortalidade. Estudos demonstram a associação de CCR e mutações em genes de reparo MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2 (instabilidade de microsatélites) e no oncogene BRAF. **Objetivo:** Caracterizar o perfil clínico-epidemiológico e molecular em uma população com CCR e identificar fatores de risco para este tumor. **Material e Métodos:** Foram analisados 66 pacientes com CCR e suas características clínico-epidemiológica, realizada técnica de imuno-histoquímica (IQH) para detecção das proteínas MLH1, MLH2, MSH6, PMS2 e identificação da mutação BRAF V600E por sequenciamento gênico completo. **Resultados:** A média de idade dos pacientes é de 60,28 anos, risco aumentado para o gênero masculino (54,54) e reduzido para hábitos tabagista (65,15 não-fumantes) e etilista (65,15 não etilistas), maioria de etnia branca (89,39), e baixa escolaridade (6,06 analfabetos e 49,99 ensino fundamental), estadiotumoral avançado (48,48 grau III e 36,36 grau IV), e prevalência de acometimento no reto (30,30), seguido por cólon sigmoide (24,24). Apesar da alta incidência de metástase (84,84), a sobrevida é bem alta (71,21) e a maioria dos pacientes passou por tratamentos de quimio e radioterapia (95,45), presença de histórico familiar de câncer (40,90, sendo 16,66 de CCR). Nas análises moleculares constatou-se a ausência de instabilidade de microsatélites (90,90 negativo e 9,09 positivo para MLH1 e MSH6), e mutação BRAF V600E (96,96 selvagens e 3,03 mutados). **Conclusão:** O CCR acomete em sua maioria homens, com idade média de 60 anos, brancos e baixa escolaridade, apresenta diagnóstico tardio e principalmente presente no reto. Os dados também demonstram a importância da avaliação por IHQ e mutação BRAF para diagnóstico dos pacientes CCR hereditário (9,09) ou CCR esporádico (90,90) para direcionar o seguimento clínico.

#### **PE-076 - AMAUROSE CONGÊNITA DE LEBER: RELATO DE CASO**

*BIANCA SANTOS LOIOLA (UNA), KETLEEN KALUANE SILVA PORTO (UNA), STERFAN BRIAN LOPES (UNA), BRYENDA SOUZA (UNA), BRENDA DE OLIVEIRA DA SILVA (UNA)*

Amaurose Congênita de Leber, também conhecida como neuropatia óptica hereditária de Leber, é caracterizada por uma das formas mais graves de distrofia da retina com início na infância. É herdada de forma autossômica recessiva

na grande maioria dos casos e apresenta heterogeneidade genética, sendo identificados 17 genes diferentes associados com esta patologia. Relato de caso: paciente S.B.L, sexo masculino, 25 anos de idade, graduando em Educação Física, residente de Santa Bárbara/MG. A suspeita de comprometimento visual foi aos seis meses de vida após ser observado um olhar fixo para pontos luminosos e baixa interação em locais de pouca luminosidade. Exames oftalmológicos confirmaram o diagnóstico aos dezoito anos de idade. O exame de eletroretinograma de campo total evidenciou ausência de respostas ecotópicas (bastonetes) e fotópicas (cones) registráveis. Redução da espessura retiniana ao mapa de espessura e apagamento das camadas externas, incluindo camada de fotorreceptores. Presença de acentuado declínio visual a partir dos quinze anos de idade, apresentando cegueira noturna, baixo nível de detalhamento visual, fotofobia e nistagmo. Após os resultados de exames, foi solicitado o teste genético, mas o resultado ainda é aguardado. O tratamento de suporte é uso de óculos para alívio de cefaléia e avaliação oftálmica periódica. Discussão: Amaurose Congênita de Leber representa aproximadamente 5 de todas as distrofias retinianas. Os achados clínicos clássicos são deficiência visual grave e precoce, eletroretinograma anormal ou não detectável. Durante o curso da doença, podem ser vistos graus muito diferentes de alteração. Podem ser detectadas lesões do epitélio pigmentado, estreitamento dos vasos sanguíneos e atrofia do nervo óptico. Conclusão: Amaurose Congênita de Leber é a mais grave das distrofias retinianas com manifestação na infância e difícil diagnóstico. A realização de exames específicos para confirmar o diagnóstico é importante para realizar o manejo e seguimento adequado do paciente.

#### **PE-077 - PADRÕES DE METILAÇÃO DO GENE FMR1 COM MUTAÇÃO COMPLETA EM PACIENTES COM SÍNDROME DO X FRÁGIL**

*FELIPE GOUVEA DE SOUZA (CENTRO UNIVERSITÁRIO FIBRA), ALEX PESTANA COSTA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ (UFPA)), PATRICIA DA COSTA MODA (UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARÁ (UFPA)), LEANDRO MAURICIO OLIVEIRA DA SILVA (UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARÁ (UFPA)), AMANDA PINHEIRO FARIAS (UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARÁ (UFPA)), ANTONETTE SOUTO EL HUSNY (UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARÁ (UFPA)), ISABEL NEVES DE SOUZA (UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARÁ (UFPA)), EDIVALDO HERCULANO CORRÊA DE OLIVEIRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARÁ (UFPA)), MARIA HELENA THOMAZ MAIA (UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARÁ (UFPA)), LUIZ CARLOS SANTANA DA SILVA (UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARÁ (UFPA))*

A Síndrome do X Frágil (SXF) é a causa genética mais comum de Deficiência Intelectual (DI) herdável. A SXF decorre de alterações na expressão do gene FMR1, cuja principal causa é a expansão de trinucleotídeos CGG, localizada na região não traduzida 5' próxima ao promotor do gene. Baseando-se no número de repetições, determina-se quatro tipos de alelos: normal (4-44 repetições), intermediário (45-54), pré-mutação (55-200) e mutação completa (200). Nos pacientes que apresentam a mutação completa, ocorre uma diminuição ou ausência da expressão do gene FMR1. O diagnóstico da SXF realiza-se por meio de análises da reação em cadeia da polimerase (PCR), que mimetiza o número de repetições do alelo, em conjunto com a análise do perfil de metilação da região promotora do referido gene. Considerando que a etiologia da SXF decorre de um silenciamento epigenético do locus, este trabalho teve como objetivo verificar o perfil de metilação do gene em pacientes masculinos com mutação completa, encaminhados ao Laboratório de Erros Inatos do Metabolismo. A triagem clínica dos pacientes foi realizada pela equipe médica na Unidade Hospitalar Bettina Ferro de Souza (UFPA). Posteriormente, a genotipagem do polimorfismo do gene FMR1 foi feita através de TP-PCR e PCR de alta resolução, e finalmente, foi realizado MS-MLPA para determinar alterações do número de cópias e o perfil de metilação do gene FMR1 dos pacientes com mutação completa para a SXF. Foram genotipados 91 pacientes, dos quais seis pacientes foram selecionados para a posterior realização do teste de metilação. Todos apresentaram perfil indicativo de hipermetilação da região promotora do gene FMR1, sendo que dois dos pacientes mostraram um perfil compatível com mosaïcismo. Este é o primeiro trabalho utilizando MS-MLPA no Pará para detecção do status de metilação do gene FMR1 contribuindo para o diagnóstico diferencial de DI e auxiliando no processo de aconselhamento genético.

#### **PE-078 - INFLUÊNCIA DA SAZONALIDADE NA INCIDÊNCIA DE FISSURAS OROFACIAIS NO OESTE DO PARANÁ.**

*ANDRESSA FERNANDA LUIZ (UNIOESTE, CEAPAC), JULIANA DOURADO GRZESIUK (UNIOESTE, CEAPAC), NATANI RIBEIRO DEMARCO (UNIOESTE), LUCIANA PAULA GRÉGIO D'ARCE RODRIGUES (UNIOESTE, CEAPAC)*

Introdução: As fissuras orofaciais são as malformações congênitas mais frequentes da face, afetando cerca de um a cada 650 nascimentos no Brasil. Esse defeito estrutural é multifatorial, e resulta da influência de fatores genéticos e ambientais. Dentre os fatores ambientais, existe a teoria de que a sazonalidade influencia na incidência de fissuras,

combinando aspectos como: intensidade da luz UV, temperatura, disposição de alimentos, nutrição materna, entre outros.

**Objetivos:** O objetivo do estudo foi investigar os fatores ambientais que variam com as estações do ano, na ocorrência desta malformação com base na data de concepção de portadores de fissuras orofaciais não sindrômicas.

**Métodos:** Foi realizado um estudo documental retrospectivo de casos clínicos atendidos pelo CEAPAC (Centro de Atenção e Pesquisa em Anomalias Craniofaciais) do Hospital Universitário do Oeste do Paraná (HUOP). As distribuições de frequências nos 12 meses do ano foram avaliadas através do teste qui-quadrado para aderência.

**Resultados:** A partir da análise das 1160 fichas clínicas de pacientes atendidos pelo serviço do CEAPAC entre os anos de 2013 a 2019 na região Oeste e Sudoeste do Paraná, foram computados 334 casos de fissuras orofaciais isoladas, correspondendo a 28,8 do total. Apenas 181 prontuários apresentam os dados relacionados ao período gestacional. Pelo fato das fissuras faciais se formarem principalmente na organogênese (3ª a 8ª semana), a sazonalidade foi analisada em relação a esse período. O tempo de concepção foi então estimado para cada paciente e separado nos períodos correspondentes às quatro estações do ano: Outono (23,2), Inverno (25,4), Primavera (28,2) e Verão (23,2).

**Conclusão:** Não foi possível observar diferença significativa ( $p=0,656$ ) na incidência de fissuras orofaciais com relação à sazonalidade.

#### **PE-079 - FENÓTIPO DESORGANIZAÇÃO-LIKE: UM DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DA SEQUÊNCIA DE BRIDA AMNIÓTICA.**

*JÉSSICA GRASIELA ARAUJO ESPOLAOR (CENTRO DE GENÉTICA MÉDICA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO (UNIFESP/EPM)), MATEUS OLIVEIRA TORRES (CENTRO DE GENÉTICA MÉDICA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO (UNIFESP/EPM)), FELIPPE RAPHAEL OLIVEIRA PREVIDI (CENTRO DE GENÉTICA MÉDICA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO (UNIFESP/EPM)), EDUARDO PERRONE (CENTRO DE GENÉTICA MÉDICA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO (UNIFESP/EPM))*

**Introdução:** A sequência de brida amniótica (SBA) é caracterizada por inúmeras anomalias morfológicas, entre elas: amputações de dígitos e membros, deformidades craniofaciais, defeitos neurais e espinhais e anomalias viscerais. Em alguns casos, tais anomalias podem ser acompanhadas de achados que não se justificam pelo mesmo mecanismo etiológico. Descrevemos um caso de paciente que apresentava características de SBA com achados atípicos.

**Relato de caso:** Paciente PJR, 3 meses, sexo masculino, filho de pais não consanguíneos, encaminhado à Genética devido associação de deformidade facial e apêndices cutâneos, sem história familiar relevante. Gestação sem intercorrências ou histórico de exposição à teratógenos, ultrassonografias obstétricas normais. Nascido pré-termo (35 semanas e 6 dias), parto normal, APGAR 9/9. Ao nascimento, foram observados fenda labial à direita, constrictões nos pododáctilos e apêndices cutâneos na frente e no couro cabeludo. O exame morfológico revelou peso de 5470 gramas (p10 – p25), estatura de 58 centímetros (p10 – p25), perímetro cefálico de 40,2 centímetros (p10 – p25), fenda labial à direita com palato íntegro e anéis de constrictão nos pododáctilos com ausência de unha, sugerindo fenótipo de SBA. Contudo, apresentava também apêndices cutâneos em região frontal e em couro cabeludo, o maior deles medindo 1 centímetro.

**Discussão:** O paciente relatado apresentou achados típicos de SBA, mas algumas características não se justificam dentro deste espectro. A análise aprofundada do caso mostrou relatos semelhantes (29 casos descritos) em pacientes cujo fenótipo se assemelha ao fenótipo de desorganização em modelos animais (ratos). A etiologia para o quadro ainda não é bem estabelecida.

**Conclusão:** Relatamos mais um caso de paciente com provável diagnóstico de fenótipo desorganização-like, ampliando o espectro fenotípico de homólogos humanos descritos. Casos de pacientes com quadros que lembram SBA e achados atípicos devem levantar suspeita para este diagnóstico diferencial.

#### **PE-080 - REARRANJO CROMOSSÔMICO FAMILIAR T(3,4)(P25,Q25) ASSOCIADO A MICROCEFALIA, CARDIOPATIA E ASSIMETRIA FACIAL.**

*ANNA KAROLINNE NASCIMENTO (HMIB), JANINNE BARBOZA RANGEL (HMIB), WALLACE WILLIAM DA SILVA MEIRELES (HMIB), CRISTINA TOUGUINHA NEVES MEDINA (HMIB), MARIA TERESINHA TERESINHA DE OLIVEIRA CARDOSO (HMIB), RAQUEL GERMER TOJA COUTO (HMIB), FABRÍCIA ARAÚJO AD-VÍNCOLA (HMIB)*

**Introdução:** A avaliação de famílias com alterações cromossômicas pode contribuir para a suspeição de genes candidatos a síndromes genéticas. O caso relatado é de uma família com rearranjo cromossômico em três gerações.

**Relato do caso:** LAS, 3 meses, terceira filha de casal não consanguíneo, foi encaminhada à Genética por microcefalia, CIVdismorfias faciais associadas a histórico de cromossomopatia familiar. Realizou cariótipo com resultado 46,XY,der

(3), t(3,4) (p25,q25) mat. Foram solicitados radiografias de membros e coluna vertebral, fundoscopia, USG de abdome com retorno no ambulatório para continuidade da investigação..

Mãe tem cariótipo 46,XX,t(3,4)(p25,q25)pat, apresentou na sua primeira gestação criança com quadro semelhante evoluindo para óbito em 24h, sem cariótipo.

História familiar de tio materno com 2 filhos que evoluíram para óbito e tia materna possui filho com o mesmo cariótipo e quadro semelhante a LAS.

Discussão: Na literatura existe um caso descrito de translocação com ponto de quebra semelhante, t(3,4)(p25,q31.3), descrevendo 13 genes na região 3p25. O paciente apresentava ADPNM associado a ataxia, assimetria corpórea, hipertelorismo, espasticidade e Babinski presente. Nossa paciente ainda é muito jovem para descartar tais alterações em exame neurológico, visto que o caso na literatura teve piora neurológica progressiva. Porém não possui o mesmo fenótipo de LAS.

Conclusão: O relato de uma família com uma translocação pode contribuir para a determinação da função de genes presentes nos pontos de quebra e possibilidades de doenças com padrão de herança dominante. A avaliação do quadro clínico associado a análise com array pode sugerir genes associados.

#### **PE-081 - REARRANJO CROMOSSÔMICO “DE NOVO”: RELATO DE CASO DA SÍNDROME DE DUPLICAÇÃO 16P11.2-P12.2**

*KHRISTIANI A. B VILAMIU ( UNINOVE ), KARLA P. PEDRO ( UNINOVE), MARCELA B PUCCI ( UNINOVE), ALEX G.M SOUSA ( UNINOVE)*

Alterações gênicas devido a ganhos ou perdas de grandes regiões genômicas são responsáveis pelo desenvolvimento de muitas desordens genéticas, associadas a variações fenotípicas diversas. Rearranjos cromossômicos desbalanceados, envolvendo a região 16p11.2-p12.2, estão relacionados com atrasos no desenvolvimento neuropsicomotor, deficiência intelectual, comprometimentos cognitivos, distúrbios do espectro autista, dismorfismos, microcefalia e baixa estatura. Este trabalho tem como objetivo relatar um caso de Síndrome da duplicação 16p11.2-p12.2, causado por um rearranjo cromossômico “de novo”. A paciente do caso é feminina, nascida em 21/12/2009, levada para investigação clínica em 2019, devido à dificuldade de aprendizado, transtorno de déficit de atenção, hiperatividade e dismorfismos. Dos resultados de exames complementares realizados, destacam-se a idade óssea não compatível com a sua idade cronológica, coeficiente intelectual (QI total = 81) e maturidade mental abaixo da média. Destaca-se ausência de fenótipos semelhantes na família. Quanto aos exames genéticos, o cariótipo foi igual a 46, XX e o microarranjo genômico indicou uma duplicação de 499 kb da banda 7q11.22 (variante cujo significado clínico é incerto) e uma duplicação de 7,3 Mb da região 16p12.2p11.2 (variante patogênica). Desta forma, a paciente foi diagnosticada com Síndrome da duplicação 16p12.2p11.2, a qual apresenta poucos casos descritos na literatura médica. Após diagnóstico, segue-se agora com a investigação genética dos pais da paciente, para confirmar a origem “de novo” desta alteração. O relato deste caso tem importância por fornecer dados e conhecimento para a comunidade médica, contribuindo com o desenvolvimento de um diagnóstico precoce da doença e para a comunidade científica, fornecendo dados sobre as alterações fenotípicas relacionadas.

#### **PE-082 - AVALIAÇÃO DAS MODIFICAÇÕES EPIGENÉTICAS INDUZIDAS POR R-CARVONE E ALPHA-PHELLANDRENE IN VIVO**

*FERNANDO AUGUSTO DE OLIVEIRA GANZELLA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), VERÔNICA DOS SANTOS PIRES (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), LUCAS TREVISAN FRANÇA DE LIMA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), ELIANA ADAMI (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), CLAUDIA MARTINS GALINDO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), ALEXANDRA ACCO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), GISELI KLASSEN (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), EDNEIA AMANCIO DE SOUZA RAMOS CAVALIERI (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)*

Introdução: alternativas menos tóxicas aos tratamentos oncológicos são necessárias para melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Os monoterpenos são naturalmente encontrados em plantas e possuem diversas atividades biológicas descritas. Objetivos: buscou-se avaliar as alterações induzidas pelos monoterpenos R-carvone (CRV) e alpha-Phellandrene (PLD) in vivo sobre o modelo tumoral de Ehrlich. Métodos: camundongos swiss fêmeas foram tratados com os compostos isolados ou em combinação com o quimioterápico metotrexato. Após 21 dias de acompanhamento, os animais foram eutanasiados, os tumores foram avaliados quanto ao volume e peso, e o sangue total foi coletado para as análises bioquímicas. Foram extraídos RNA e DNA dos tumores para avaliação da expressão gênica e do perfil de metilação. Resultados: houve redução de crescimento, volume e peso tumorais e alterações de parâmetros sanguíneos nos animais tratados. Todos os tratamentos foram capazes de reduzir AST no sangue dos animais, levando-

o a valores próximos aos encontrados em camundongos saudáveis. Os animais tratados com CRV apresentaram mínimas alterações hematológicas enquanto o tratamento com PLD alterou o perfil do hemograma (leucócitos e hemácias). A avaliação de expressão gênica dos tumores dos animais tratados demonstrou aumento de genes da via anti-inflamatória, antioxidante, de transdução de sinal, morte e adesão celular, e a redução da expressão de genes da via angiogênica e de degradação da matriz extracelular. Adicionalmente, o grupo CRV apresentou redução da expressão de genes da via angiogênica e antioxidante. O perfil de metilação do gene CDH1 mostrou-se reduzido nos tratamentos com os compostos isolados em relação ao grupo veículo, mostrando que os efeitos da expressão podem estar relacionados com os eventos epigenéticos que atualmente estão sendo investigados. Conclusão: estes resultados indicam que ambos os monoterpenos são promissores como adjuvantes no tratamento do câncer, com baixa toxicidade, atuando por vias biológicas distintas e capazes de modificar a metilação do DNA.

#### **PE-083 - DISPLASIA CAMPOMÉLICA E OS DESAFIOS NA ABORDAGEM DIAGNÓSTICA DE PACIENTES COM DOENÇAS RARAS.**

*HELOÍSA RODRIGUES XAVIER (UNIVERSIDADE FEDERAL DE RONDONÓPOLIS), MARINA MANZANO MODESTO PINHEIRO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE RONDONÓPOLIS), MAILA MURAD BALDUÍNO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE RONDONÓPOLIS), CLAUDINÉIA DE ARAÚJO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE RONDONÓPOLIS)*

Introdução: Displasia campomélica (DC) é uma osteocondrodysplasia rara, autossômica dominante, esporádica, relacionada a mutações no gene SOX9, com elevada letalidade neonatal (aproximadamente 80 dos casos). Além das alterações esqueléticas, a incompatibilidade entre genótipo e fenótipo genital é frequente. Relato de Caso: Mãe, 34 anos, G3P2A0, realizou Ultrassom morfológico após vigésima semana gestacional, evidenciando prega nugal aumentada, tórax em sino, fêmur em gancho de telefone, encurtamento bilateral de tíbia e fíbula. Parto induzido, recém-nascido a termo, pequeno para idade gestacional e APGAR 8-8. Ao exame físico, constatou-se desproporção crânio-corporal, implantação baixa de orelhas, ponte nasal deprimida, micrognatia, dedos curtos, encurtamento dos quatro membros, curvatura da tíbia, ondulações na pele sob ápice tibial, equinovario e genitália feminina. Ao Raio-X, presença de doze arcos costais. Evoluiu com dispneia, sendo encaminhada à UTI Neonatal, com intubação orotraqueal. Após análise de 46XY, a mãe foi orientada a registrar a criança como sendo do sexo masculino. Hipótese de displasia tanatofórica foi sustentada durante seis meses até avaliação por equipe multidisciplinar e confirmação de DC por especialistas. A criança faleceu aos 7 meses, por insuficiência respiratória. Discussão: O diagnóstico da DC baseia-se na combinação entre achados clínicos e radiológicos, sendo que os marcadores ultrassonográficos são fundamentais durante o pré-natal. A análise da mutação no gene SOX9 é importante na diferenciação condrocitária e sexual, e ¾ dos pacientes com cariótipos XY apresentam genitália feminina ou ambígua, característica essencial para o diagnóstico diferencial. Além disso, o registro civil deve ser realizado somente após definição do sexo de criação mais recomendado, o que não aconteceu no caso apresentado. Conclusão: DC faz parte de um grupo heterogêneo de displasias esqueléticas de alta letalidade, na qual, além dos aspectos clínicos e radiológicos que podem determinar o diagnóstico, devem também ser realizadas análises coerentes dos resultados genéticos e moleculares para uma conduta terapêutica adequada.

#### **PE-084 - A SÍNDROME DE O'DONNELL-LURIA-RODAN ESTREIA NO CENÁRIO MUNDIAL COMO CAUSA DE TRANSTORNO DO NEURODESENVOLVIMENTO.**

*SOFIA MOREIRA FERRÃO (FACULDADE DE MEDICINA DA PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL), MARIA SÔNIA GOERGEN (CONSULTÓRIO DE NEUROPEDIATRIA, NEUROPLAYBRASIL), ELIZABETH LEMOS SILVEIRA LUCAS (CONSULTÓRIO DE GENÉTICA CLÍNICA, HOSPITAL MOINHOS DE VENTO)*

Um único estudo, realizado em junho de 2019, descreveu os primeiros 38 pacientes com autismo, atraso do desenvolvimento cognitivo, epilepsia e macrocefalia associados a variantes em heterozigose no gene KMT2. Uma nova síndrome do neurodesenvolvimento foi delineada pelos autores do estudo, e está sendo chamada de O'Donnell-Luria-Rodan Syndrome - ODLURO (OMIM 618512). O objetivo deste relato de caso é descrever um caso com variante genética muito rara no gene KMT2.

Paciente masculino de 12 anos e 8 meses adotado diagnosticado com Transtorno do Espectro Autista (TEA) com comorbidade com Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade. Foi avaliado com Q.I. de 64 em 2016 e de 84 em 2018. Nos primeiros anos de vida apresentava os seguintes sintomas comportamentais: hiperatividade, hábito de morder outras crianças e falta de socialização. Observou-se macrossomia, macrocrania, dolicocefalia, fendas palpebrais oblíquas para cima e macrorquidia ao exame clínico-genético. O sequenciamento completo do exoma

demonstrou a presença de uma variante de significado incerto em heterozigose no gene KMT2 [c.2866 AT (p.Ser956Cys)] que se associa aos sinais e sintomas apresentados pelo paciente.

Considerando que os principais sinais clínicos da síndrome ODLURO estão presentes no paciente (TEA, macrocrania e deficiência intelectual) não podemos afastar essa hipótese diagnóstica. A variante de significado incerto não está descrita na literatura médica e não foi encontrada nos bancos de dados de frequências populacionais, sendo assim o paciente entrou para o estudo na Universidade de Harvard.

Sabemos que o TEA é uma condição do neurodesenvolvimento que é geneticamente heterogênea, o que sempre tornou difícil a compreensão da sua etiologia, dos seus mecanismos e da sua adequada abordagem terapêutica. Com os avanços diagnósticos e elaboração de diretrizes de investigação clínica, cada vez mais poderemos compreender os mecanismos biológicos associados ao transtorno e praticar uma medicina personalizada, que busca um tratamento mais efetivo e individualizado.

#### **PE-085 - DOENÇA DE HUNTINGTON JUVENIL: RELATO DE CASO SEM HISTÓRIA FAMILIAR CONFIRMADA E INÍCIO NA PRIMEIRA INFÂNCIA**

*ISLAN DA ROCHA (UNIVERSIDADE DO VALE DO ITAJAÍ), ALINE FELÍCIO OLIVO PALOPOLI (UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA), TATIANE ELAINE KRIESER SPIESS (UNIVERSIDADE DO VALE DO ITAJAÍ), EDOARDO GABRIELE DE FILIPPO (UNIVERSIDADE DO VALE DO ITAJAÍ), GUSTAVO CEMBRANELLI TAZINAFFO (UNIVERSIDADE DO VALE DO ITAJAÍ), FERNANDA LYDIA WOJCIK ÁVILA (UNIVERSIDADE DO VALE DO ITAJAÍ)*

**Introdução:** A doença de Huntington (DH) é uma doença neurodegenerativa autossômica dominante causada por uma expansão da repetição de trinucleotídeos (CAG) no gene da proteína huntingtina (htt) no cromossomo 4. A DH é classicamente descrita na idade adulta, porém a forma juvenil (DHC) está presente em 5 a 10 dos pacientes tendo início antes dos 20 anos. O diagnóstico é confirmado pelo exame genético e o tratamento é sintomático.

**Relato de caso:** Paciente, feminino, 12 anos. Pai falecido, esquizofrênico, perdeu movimentos nos últimos anos de vida e tio, falecido com quadro semelhante. Encaminhada para investigação de neuropediatra aos 4 anos quando iniciou com quedas, involução da fala, piora progressiva intelectual e motor, com dificuldade de deglutição. Ao exame físico apresentou força muscular diminuída, padrão de contratatura muscular, rigidez articular, movimentos distônicos e dificuldade de fala. ROTS vivos e escoliose importante. Apatia com momentos de instabilidade. A ressonância de crânio revelou atrofia dos núcleos estriados bilaterais, sendo DHC a principal hipótese. Solicitou-se avaliação de geneticista. O estudo genético concluiu DHC com 18 e 79 repetições CAG.

**Discussão:** Os genes CAG estão predispostos a se expandirem quando transmitidos a uma criança. Aquelas que herdaram o gene anormal geralmente têm o número de repetição mais amplo que o do pai afetado e tendem a desenvolver os sintomas em uma idade juvenil. Quando sintomas aparecem na criança antes do pai, é chamado de antecipação. No caso descrito apesar de não ter história familiar comprovada geneticamente é provável a transmissão paterna.

**Conclusão:** Nota-se um início precoce mesmo para DHC, destaca-se a falta de informação acerca do diagnóstico paterno e história familiar. A investigação fundamentou-se no teste genético, e junto com a idade sugere herança paterna. Conclui-se que DH e DHC são diagnósticos diferenciais, em patologias que cursam com alterações motoras e intelectuais independentemente da idade.

#### **PE-086 - FIRST BRAZILIAN CASE REPORT OF SPINOCEREBELLAR ATAXIA, AUTOSOMAL RECESSIVE 20 (SCAR20) WITH A PATHOGENIC VARIANT IN SNX14 GENE**

*GIOVANNA NAPOLITANO PEREIRA (INSTITUTO DA CRIANÇA - HC/FMUSP), MASAMUNE SAKAMOTO (YOKOHAMA CITY UNIVERSITY), MATHEUS AUGUSTO ARAÚJO CASTRO (INSTITUTO DA CRIANÇA - HC/FMUSP), RACHEL SAYURI HONJO (INSTITUTO DA CRIANÇA - HC/FMUSP), DÉBORA ROMEO BERTOLA (INSTITUTO DA CRIANÇA - HC/FMUSP), NAOMICHI MATSUMOTO (YOKOHAMA CITY UNIVERSITY), CHONG AE KIM (INSTITUTO DA CRIANÇA - HC/FMUSP)*

**Abstract: Introduction:** Spinocerebellar ataxias are a broad group of neurodevelopmental disorders, associated and a broad variety of clinical signs. Autosomal recessive forms are caused by more than 25 genes. Among them, SNX14 causes SCAR 20, originally described in 2014. There are 6 papers with 45 patients from 20 families. We report the first Brazilian case.

**Case report:** First child from a consanguineous couple, born at term in good conditions, with 3140g weight, 47 cm height and OFC of 34 cm. The patient presented neonatal hypotonia with difficulty in breast feeding. He was referred to neurology at 8 months old due to developmental delay. Brain MRI showed non-specific white matter signal abnormality. At 1y6mo, developmental regression was noted after a 20 minutes febrile seizure. Initially SMA diagnosis

was suspected. Physical exam at 7y10mo showed coarse face, hypotonia with hyporeflexia and severe intellectual disability. MRI showed hemispheric cerebellar atrophy. The patient developed epilepsy with 9 years and rapidly progressive scoliosis since 11 years, leading to spondylodesis three years later. After surgery, oral feeding worsened and 14 kg of weight loss and nasogastric tube was done. Whole-exome sequencing was performed, revealing a homozygous variant in SNX14, classified as pathogenic. He never walked nor talked and now at 15y presents neurological signs of severe cerebellar ataxia, besides coarse face.

Discussion: We report the natural history of SCAR 20 in a Brazilian patient, highlighting the progressive dysmorphic features such as coarse facies, along with progressive cerebellar atrophy and ataxia, can lead us to consider SCAR 20 in the differential diagnosis of the spinocerebellar ataxias.

Conclusion: Whole exome sequencing plays a central role in the diagnostic evaluation of patients with spinocerebellar ataxia due to the broad genetic heterogeneity.

#### **PE-087 - SCHWANNOMA DE PLEXO BRAQUIAL — UM RELATO DE CASO**

*GIULIA CAROLINE PAES SCOPEL (CENTRO UNIVERSITÁRIO ASSIS GURGACZ), ADILSON ANTONIO SCOPEL (ONCOCLIN)*

Introdução: Schwannomas são tumores benignos do sistema nervoso, que circundam nervos periféricos ou cranianos, relacionados com a Neurofibromatose (NF). Em torno de 25 de todos os schwannomas ocorrem em região de cabeça e pescoço, e eles raramente ocorrem na região do nervo axilar ou plexo braquial. Relatamos um caso de uma paciente com um schwannoma de plexo braquial, que é incomum por sua localização.

Relato de caso: Paciente K.V.L., sexo feminino, 35 anos. Procura atendimento devido a um aumento progressivo do volume e dor na região axilar esquerda durante 2 meses, com queixa de parestesia no membro superior correspondente (MSE). Antecedentes pessoais diagnóstico de Neurofibromatose tipo 1 (NF1) com manchas café com leite no tegumento. Apresentava uma volumosa nodulação na região axilar esquerda. Biópsia demonstrou proliferação fibromixóide com característica de schwannoma. RM apresentou massa de aspecto sólido, bem delimitado, de contornos regulares e aspecto hipointenso em T1 e na região axilar esquerda medindo 4,2x5,4x3,9cm, apresentando íntimo contato com os vasos subclávios. Paciente foi submetida a tratamento cirúrgico com ressecção completa da tumoração e preservação total dos fascículos e nervos envolvidos pela massa. Evolução do pós operatório com melhora do quadro doloroso e recuperação funcional satisfatória.

Discussão e conclusão: O caso apresentado é considerado raro por sua localização relacionada ao plexo braquial ser atípica. O diagnóstico é dificultado pois são numerosos os diagnósticos diferenciais possíveis para lesões palpáveis em região axilar, por isso o médico deve estar atento para possibilidade de schwannoma mediante a apresentação clínica descrita. A RM tem um valor diagnóstico importante e a excisão cirúrgica desses tumores representa um bom prognóstico.

#### **PE-088 - ONASEMNOGENE ABEPARVOVEC GENE THERAPY IN PRESYMPTOMATIC SPINAL MUSCULAR ATROPHY: SPR1NT STUDY UPDATE**

*KEVIN A. STRAUSS (CLINIC FOR SPECIAL CHILDREN), MICHELLE A. FARRAR (DEPARTMENT OF NEUROLOGY, SYDNEY CHILDREN'S HOSPITAL NETWORK AND UNSW SYDNEY), KATHRYN J. SWOBODA (DEPARTMENT OF NEUROLOGY, MASSACHUSETTS GENERAL HOSPITAL), KAYOKO SAITO (INSTITUTE OF MEDICAL GENETICS, TOKYO WOMEN'S MEDICAL UNIVERSITY), CLAUDIA A. CHIRIBOGA (DIVISION OF PEDIATRIC NEUROLOGY, COLUMBIA UNIVERSITY MEDICAL CENTER), RICHARD S. FINKEL (DIVISION OF NEUROLOGY, DEPARTMENT OF PEDIATRICS, NEMOURS CHILDREN'S HOSPITAL), SUSAN T. IANNACONE (DEPARTMENT OF PEDIATRICS, UNIVERSITY OF TEXAS SOUTHWESTERN MEDICAL CENTER), JANAINA LANA (AVEXIS, INC.), AUTHORSHIP TRUNCATED (ALL AUTHORS TO BE INCLUDED AT THE TIME OF PRESENTATION), FRANCESCO MUNTONI (GREAT ORMOND STREET INSTITUTE OF CHILD HEALTH GREAT ORMOND STREET HOSPITAL)*

Introduction: Spinal muscular atrophy (SMA) causes loss of motor/respiratory function due to biallelic survival motor neuron 1 gene (SMN1) deletion/mutation. Copies of a similar gene (SMN2) modify disease severity.

Goals: To evaluate the safety/efficacy of intravenous (IV) onasemnogene abeparvovec (formerly AVXS-101) in presymptomatic SMA patients.

Methods: SPR1NT (NCT03505099) is an ongoing multicenter, open-label, phase 3 study. Asymptomatic patients (2–3xSMN2, 8804,6 weeks) receive a one-time IV onasemnogene abeparvovec infusion and are assessed through 18/24 (2x/3xSMN2) months. Primary outcomes: sitting 8805,30 seconds (2xSMN2)/standing unassisted (3xSMN2).

Exploratory outcome: motor function improvement (CHOP INTEND). Safety outcomes: incidence of adverse events (AEs) and serious AEs.

Results: As of 31 Dec 2019, 30 infants were dosed (2xSMN2/3xSMN2/4xSMN2, n=14/15/1). Mean age (range) at dosing (days): 2xSMN2, 20.6 (8.0–34.0), 3xSMN2, 28.7 (9.0–43.0). All patients are alive and none required ventilatory support as of last visit. Among 2xSMN2 patients, all have achieved CHOP INTEND scores 8805,50, which exceeds the maximal score observed in untreated patients, a mean increase of 16.3 points from baseline was observed at 6 months post-dosing, 8 sat (all within the WHO 1st–99th percentile, range: 5.7–11.8 months), 4 stood and walked independently (range: 12.2–18.3 months). Among 3xSMN2 patients, 4 stood independently (9.5–12.4 months). Remaining patients in both cohorts who have not achieved these milestones have not yet passed the WHO window. All patients (2x–3xSMN2) evaluated at 6 or 12 months demonstrated intact swallowing. Patients did not require feeding support, and most remained within the healthy, appropriate weight range and are thriving. 30/30 patients experienced 8805,1 AE, 17/30 experienced treatment-related AEs. All serious AEs resolved and were considered unrelated to treatment.

Conclusions: Data show that presymptomatic SMA patients dosed with onasemnogene abeparvovec continued to meet primary endpoints, demonstrating a significant therapeutic benefit. Reported AEs were manageable.

#### **PE-089 - ANÁLISE MOLECULAR DOS ÉXONS 3 E 4 DO GENE MECP2 EM PACIENTES COM SUSPEITA CLÍNICA DE SÍNDROME DE RETT NO ESTADO DO PARÁ**

*FERNANDA JOSÉ RODRIGUEZ RAMOS (UFPA), RAIMUNDA HELENA FERREIRA FEIO (HUBFS), BEATRIZ PINHEIRO DAS NEVES (UFPA), AMANDA PINHEIRO FARIAS (UFPA), LUIZ CARLOS SANTANA DA SILVA (UFPA), ANTONETTE EL-HUSNY SOUTO (HUBFS), ISABEL NEVES DE SOUZA (HUBFS), BARBARA DO NASCIMENTO BORGES (UFPA), MARIA HELENA THOMAZ MAIA (UFPA)*

Introdução: A Síndrome de Rett (RTT) é um distúrbio neurológico cuja prevalência global é de 1: 10.000 a 1: 15.000 para mulheres e 1: 100.000 para homens. Caracteriza-se por regressão psicomotora, comportamento autista, desaceleração do crescimento da cabeça (microcefalia pós-natal), convulsões, perda de funções proposicionais das mãos e movimentos repetitivos estereotipados das mãos. A etiologia genética de Rett é considerada heterogênea, mutações em diferentes genes, tais como MECP2, CDKL5, e outros, estão associadas ao quadro clínico da doença. No entanto, a maioria dos casos de RTT esta relacionada às alterações nos exóons 3 e 4 do gene MECP2. Objetivo: realizar uma investigação molecular dos éxons três e quatro do gene MECP2 a fim de confirmar o diagnóstico clínico de pacientes com suspeita clínica de RTT no estado do Pará. Métodos: Foram investigados dezesseis pacientes classificados clinicamente mediante os criterios diagnósticos estabelecidos para o RTT. Todos tiveram a região referida amplificada pelo método de Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) e os amplicons foram submetidos à sequenciamento pelo método de terminalização de cadeia e eletroforese capilar em sequenciador automático. A análise das sequências obtidas foi feita em programas de edição e alinhamento de sequências, com o auxílio de bancos de dados. Resultados: Três pacientes com RTT típico apresentaram variantes patogênicas: um deles a variante c.502 CT (p.Arg168Ter) e 2 pacientes a variante c.916CT (p.Arg294Ter), também foram identificadas as variantes não patogênicas: rs3027928, rs2071569 e o rs61748397. Conclusão: a taxa de detecção de mutações foi menor à relatada em outros estudos, porem com este estudo não se pode descartar a presença de mutações nas regiões intrônicas e exônicas não estudadas do gene MECP2, nem deleções ou duplicações maiores, portanto, sugere-se ampliar a investigação molecular para outras regiões do gene MECP2 além de incluir outros genes associados a síndrome no estudo.

#### **PE-090 - PAI SYNDROME: A GENETIC DIAGNOSIS BASED ON CLINICAL FINDINGS - CASE REPORT**

*CAMILA GRACZYK CORRÊA (PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ), ISABELLE CAROLINE FASOLO NORMANDIA MOREIRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), JOÃO GUILHERME BOCHNIA KÜSTER (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), JÚLIA LÔNDERO HELENO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), RIE TIBA MAGLIONI (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), AUGUSTO CÉSAR DA SILVA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), SUANI MARTINS DE LIMA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), RUI PILOTTO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), ELAINE LUSTOSA-MENDES (CENTRO DE ATENDIMENTO INTEGRAL AO FISSURADO LÁBIO PALATAL (CAIF-HT))*

Purpose: We present a case of Pai Syndrome (PS), a rare congenital disorder defined by medial cleft lip, facial and nasal cutaneous polyps, and pericallosal lipoma. Despite considerable progress in identifying the genetic basis of PS, the diagnosis remains clinical to date.

Case report: A female patient was born at term, with an orofacial cleft (OFC), facial polyps and tongue hamartomas. At 1 month-old, the hamartomas were resected, and at 1-year mark, the patient had surgery to fix the OFC. Three

years later, she was referred to a Medical Genetics Service, where she was diagnosed with PS and genetic counseling was performed. The patient has a normal neurological development and returns frequently to the hospital for follow-up on conductive hearing impairments and nutritional recommendations.

Discussion: Since 1987, around 60 cases of PS have been reported. Out of these, only 19 met the three clinical criteria described by Pai. In previous studies nearly every reported case in the literature involved a hamartoma in the facial midline. The presented patient fit all three of the criteria associated with PS, corroborating the diagnosis. In addition, the patient presented with moderate bilateral conductive hearing loss, which has not been described in previously reported cases of PS.

Conclusion: Despite the classic triad for clinical diagnosis of PS, there is clinical variability. Therefore, a thorough disease-specific morphological evaluation is particularly relevant for genetic counseling, clinical management and diagnosis of PS patients. Further molecular investigation on PS mutations may help elucidate its etiology in the future, which would be useful for patient care.

#### **PE-091 - CASE REPORT OF AUTISTIC SPECTRUM DISORDER WITH MOLECULAR ANALYSIS BY A-CGH**

*JÉSSICA BRAZ DUARTE (CENTRO UNIVERSITÁRIO AUTÔNOMO DO BRASIL), ISABELLE CAROLINE FASOLO NORMANDIA MOREIRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), NAIARA BOZZA PEGORARO BOZZA PEGORARO (FACULDADE EVANGÉLICA MACKENZIE DO PARANÁ), GABRIELA ESMANHOTO RODRIGUES (FACULDADE EVANGÉLICA MACKENZIE DO PARANÁ), ANA CLARA KUNZ (FACULDADE PEQUENO PRÍNCIPE), AUGUSTO CÉSAR DA SILVA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), CAROLINE BRANDÃO PIAÍ (PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ.), LILIAN PEREIRA FERRARI (CENTRO UNIVERSITÁRIO AUTÔNOMO DO BRASIL), SALMO RASKIN (GENETIKA – CENTRO DE ACONSELHAMENTO E LABORATÓRIO DE GENÉTICA, CURITIBA, BRASIL), LIYA REGINA MIKAMI (CENTRO UNIVERSITÁRIO AUTÔNOMO DO BRASIL)*

Purpose: Autistic Spectrum Disorder (ASD) is considered a neuropsychiatric syndrome that have been related to genetic mutations, genic and chromosomal. The present study aimed to identify genetic variation associated with a ASD patient and the clinical relevance of the analysis by array-CGH (array-Comparative Genomic Hybridization).

Case report: A woman had her baby delivered by cesarean section at 37 weeks of gestation due to preeclampsia. The male baby had to be taken to intensive care unit right after birth due to his apgar scores (3 and 7 points at 1 and 5 minutes after birth respectively) and was diagnosed with G6PD deficiency, which is an inborn error of metabolism that can lead to hemolytic anemia and jaundice. At 1 year and 9-months old, the child presented walking and talking impairments associated with strabismus. Karyotype exam and array-CGH were performed on the child. The first one presented a normal result, but the second exam detected a 104 kb interstitial loss in the 7q22.1 region.

Discussion: Structural variations of chromosomes have been identified in some individuals with ASD. Genomic rearrangements involving 7q, as shown in this case report, have already been associated with ASD. ASD was also associated with higher rates of inborn errors of metabolism among children, including G6PD deficiency. Links between the disease and CNVs (copy number variation) of 7q, as well as connections with other diseases such as myelodysplasia, were observed in other cases, indicating the mutation's potential pathogenicity.

Conclusion: Due to a lack of data regarding the association between ASD, G6PD deficiency and an pathogenic detection in array-CGH, we hope our case study can help in accumulating evidence and enhance further researches to explore the clinical and genetics factors on ASD.

#### **PE-092 - AUSTISM AND DUPLICATION OF 17Q12Q21.2 BY ARRAY-CGH: A CASE REPORT**

*ALANA WEINGARTNER (CENTRO UNIVERSITÁRIO AUTÔNOMO DO BRASIL), GABRIELA ESMANHOTO RODRIGUES (FACULDADE EVANGÉLICA MACKENZIE DO PARANÁ), NAIARA BOZZA PEGORARO (FACULDADE EVANGÉLICA MACKENZIE DO PARANÁ), RIE TIBA MAGLIONI (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), ALINE SAUZEM MILANO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), MARIANA REBELLO HILGERT (PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ), EDUARDO DA CÁS (UNIVERSIDADE POSITIVO), LILIAN PEREIRA FERRARI (CENTRO UNIVERSITÁRIO AUTÔNOMO DO BRASIL), SALMO RASKIN (GENETIKA - CENTRO DE ACONSELHAMENTO E LABORATÓRIO DE GENÉTICA), LIYA REGINA MIKAMI (CENTRO UNIVERSITÁRIO AUTÔNOMO DO BRASIL)*

Purpose: Autism spectrum disorder (ASD) affects cognitive development and social interaction on different levels. Genetic and environmental factors are associated with secondary ASD. Genetic inheritance is mainly polygenic and in 10% variations occur in the number of copies (CNVs). Array comparative genomic hybridization (array-CGH) is used to identify CNVs. With this report we aim to discuss ASD and its diagnosis by array-CGH, and also highlight the association

between pathogenic duplication of 17q12q21.2 found in the patient. Case report: A male baby was delivered by a 26-year-old woman at 37 weeks of gestation through cesarean section. The father was 46-year-old at the time. The child's medical record and clinical findings reported developmental delay, first walking at 2-years 1-month-old and talking at 4-years-old, strabismus, cryptorchidism, hypertelorism, and a frontal bossing. Array-CGH of peripheral blood revealed a 5.6-Mb duplication of 17q12q21.2 or arr 17q12q21.2(34,815,527-40,213.109)x3 encompassing 190 genes, including HNF-1B and LHX1. The child was diagnosed with ASD. Discussion: Changes in the 17q12 segment, such as the duplication presented in this case study, have been associated with the development of several pathologies in previous studies, mainly kidney diseases and behavioral disorders. Located at this chromosome region, HNF1's homeobox B codes a member of the superfamily containing homeodomain of transcription factors. Another gene was associated with abnormalities in neurological development, regarding 17q12 deletions is LHX1, as shown in this case study. LHX1 plays a crucial role in the migration and differentiation of GABA neurons, modulating the survival of pre-optical interneurons, thus affecting cellular migration and distribution in the cortex. Changes in this control result in flaws in interneuron development, contributing to the pathophysiology of psychiatric diseases. Conclusion: The present report helps to provide further insight into the genetic profile of ASD through array-CGH and also show the possible association between pathogenic 17q12q21.2 duplication and ASD.

### **PE-093 - AÇÃO DE GENÉTICA COMUNITÁRIA EM UMA ESCOLA PÚBLICA DE BELÉM/PA: UM RELATO DE EXPERIÊNCIA DA LIGA ACADÊMICA DE DOENÇAS RARAS**

*LAURENT KETLEN LEÃO VIANA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), LUCAS JORGE DA SILVA FERNANDES (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), RAFAELA LEAL VALMONT (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), MARCELO PIO DA SILVA TAVARES (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), BRUNO MATEUS VIANA LIMA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), JOSÉ LUCAS GOMES OLIVEIRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), LORENA CRISTINA GUERREIRO GATINHO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), ANA CAROLINA AYAMI YOSHIOKA FRAZÃO DA GRAÇA (UNIVERSIDADE DO ESTADO DO PARÁ), MISLENE CISZ (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), LUIZ CARLOS SANTANA DA SILVA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ)*

Introdução: O estudo da genética iniciou-se em 1866 com o trabalho de Gregor Mendel. O modelo mendeliano de herança é considerado a base de toda ciência genética. No Pará, as escolas públicas enfrentam dificuldades em disponibilizar o conhecimento sobre genética. Portanto, genética comunitária apresentou-se como modelo educativo alternativo para aproximar a sociedade e as universidades.

Objetivo: O presente trabalho tem como objetivo apresentar a atividade de extensão intitulada 'Genética Comunitária em Escolas Públicas de Belém do Pará'.

Métodos: A atividade de extensão foi desenvolvida por acadêmicos da Liga Acadêmica de Doenças Raras. A linguagem foi construída no formato infanto-juvenil. Foi utilizado material de multimídia e abordagem participativa como estratégia para garantir a atenção e interesse do público alvo. Os temas abordados foram: conceitos básicos de genética, genética populacional e triagem neonatal.

Resultados: Participaram da aula comunitária de genética aproximadamente 50 estudantes da rede pública de ensino. As estratégias de linguagem infanto-juvenil demonstraram maior participação dos ouvintes sobre o tema, principalmente ao utilizar "memes" e "gifs". Uma pequena parcela dos estudantes apresentou conhecimento acerca de conceitos de genética básica, devido à aulas ministradas previamente na escola. Entretanto, perceberam-se dúvidas sobre os tópicos: genética populacional, evolução e mutação. Além disso, muitos desconheciam o termo "triagem neonatal", perguntando sobre quais doenças são diagnosticadas, abrindo espaço para explicar a importância da triagem neonatal e a existência de doenças raras.

Conclusão: A atividade demonstrou a dificuldade da escola pública em apresentar temas científicos a estudantes do ensino fundamental e médio. Mesmo que questões sobre conceitos de genética básica sejam conhecidas, muitos estudantes ainda se sentiam confusos sobre o assunto. Os estudantes ficaram muito satisfeitos com a aula sobre genética, e curiosos em aprender mais sobre as doenças raras, evolução e mutações. Desse modo, trabalhar genética comunitária apresenta impacto socioeducativo positivo.

### **PE-094 - QUESTIONNAIRE DATA OF 229 WILLIAMS-BEUREN SYNDROME PATIENTS USING WHATSAPP APPLICATION.**

*LUCAS VIEIRA LACERDA PIRES (INSTITUTO DA CRIANÇA - HC/FMUSP), ROGÉRIO LEMOS RIBEIRO (ENGENHARIA - UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA), ADRIANA MODESTO DE SOUZA (SAÚDE COLETIVA - UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA), MARIA CRISTINA VELOZ TEIXEIRA (PSICOLOGIA - UNIVERSIDADE PRESBITERIANA MACKENZIE), DEBORA MARIA BEFI-LOPEZ (FONOAUDIOLOGIA - FMUSP), RACHEL SAYURI HONJO KAWAHIRA (INSTITUTO DA CRIANÇA -*

Introduction: Williams-Beuren Syndrome (WBS) is a multisystemic disorder caused by the microdeletion of the critical region 7q11.23. Majority cases are sporadic, and rarely are familial cases with autosomal dominant inheritance.

Objective: To register main complaints and clinical findings of WBS.

Methods: Data of a clinical and developmental questionnaire were sent to 757 patients registered in Brazilian Association of Williams-Beuren Syndrome (ABSW) using WhatsApp tool, from March to July of 2017.

Results: We had 229 answers. The age of diagnosis ranged from 2 days to 34 years (median: 3y). Main clinical findings reported: abdominal colic (83,3%), failure to thrive (71,5%), feeding difficulty at first year (68,9%), otitis (56,6%), urinary tract infections (31,9%), precocious puberty (27,1%) and scoliosis (15,9%). Cardiac diseases were present in 66% and the most frequent was SVAS (36%). Arterial hypertension was reported in 23%. Hypercalcemia was reported in 10,5%, mainly the first year of life. Hyperacusis and Hypersociability were common findings (both present in 89%). Other common symptoms reported were: attention deficit (89%), anger crises (83%), excessive fear (66%), depression (64%), anxiety (67%) and hypersexuality (33%). The most common complaints were hypersensitivity to sounds, talkative personality, and frequent dependence and scholar difficulties. Almost all (98,3%) denied other cases in the family.

Conclusion: WBS is a well-known syndrome that requires a close follow-up with different medical specialties due to their variable clinical comorbidities including learning difficulties and behavior and psychiatric problems.

#### **PE-095 - ANÁLISE MOLECULAR DE PACIENTE COM MALFORMAÇÃO GLOMOVENOSA (GVM)**

MARIA EDUARDA GOMES (LABORATÓRIO DE MEDICINA GENÔMICA, CENTRO DE REFERÊNCIA PARA DOENÇAS RARAS – IFF/FIOCRUZ), NATANA CHAVES RABELO (LABORATÓRIO DE MEDICINA GENÔMICA, CENTRO DE REFERÊNCIA PARA DOENÇAS RARAS – IFF/FIOCRUZ), JULIANA CANTAGALLY PFISTERER (LABORATÓRIO DE MEDICINA GENÔMICA, CENTRO DE REFERÊNCIA PARA DOENÇAS RARAS – IFF/FIOCRUZ), SARAH FARIÑA (LABORATÓRIO DE MEDICINA GENÔMICA, CENTRO DE REFERÊNCIA PARA DOENÇAS RARAS – IFF/FIOCRUZ), DEBORAH ANTUNES (LABORATÓRIO DE GENÔMICA FUNCIONAL E BIOINFORMÁTICA, INSTITUTO OSWALDO CRUZ/FIOCRUZ), ERNESTO RAUL CAFFARENA (GRUPO DE BIOFÍSICA COMPUTACIONAL E MODELAGEM MOLECULAR, PROGRAMA DE COMPUTAÇÃO CIENTÍFICA/FIOCRUZ), ELISA FONTENELLE DE OLIVEIRA (SERVIÇO DE DERMATOLOGIA, IFF/FIOCRUZ), ANA LUIZA COTTA DE ALENCAR ARARIPE (SERVIÇO DE DERMATOLOGIA, IFF/FIOCRUZ), JUAN CLINTON LLERENA (CENTRO DE GENÉTICA MÉDICA DR.JOSÉ CARLOS CABRAL, CENTRO DE REFERÊNCIA PARA DOENÇAS RARAS–IFF/FIOCRUZ), SAYONARA GONZALEZ (LABORATÓRIO DE MEDICINA GENÔMICA, CENTRO DE REFERÊNCIA PARA DOENÇAS RARAS – IFF/FIOCRUZ)

Malformação Glomovenosa (GVM) é uma neoplasia vascular benigna, autossômica dominante, caracterizada por lesões nodulares solitárias ou múltiplas. Na forma congênita, apresenta pápulas que coalescem em placas, podendo coexistir com outras malformações. Está associada a alterações na proteína glomulina (GLMN), componente do complexo “Skp1-Cullin-F-box-like”, essencial para o desenvolvimento do sistema vascular.

Relato do caso: Lactente feminina, 4 meses. Ao exame, notam-se placas atróficas violáceas, mal delimitadas, localizadas na região malar direita, no dorso, colo, regiões supra-claviculares e em todo o membro superior direito, com retração da falange distal do primeiro quirodáctilo. Apresenta ainda máculas hipocrômicas nas linhas de Blaschko no dorso e na região cervical posterior e manchas café-com-leite no tronco.

A GVM apresenta sobreposição fenotípica com outras doenças venosas tornando o diagnóstico molecular importantíssimo para o manejo adequado dos pacientes. Para o preparo da biblioteca de DNA foi utilizado o kit TruSight One Expanded e para o sequenciamento, o kit NextSeq500 v2 MIDOUTPUT 300 ciclos na plataforma NextSeq 500 (Illumina). Os dados foram analisados utilizando-se a plataforma BaseSpace Sequence Hub e o interpretador de variantes direcionado ao gene GLMN, que identificou uma variante patogênica c.1470\_1473delTCAA (p.Asn490LysfsTer16), previamente relacionada à GVM. Para obter as estruturas tridimensionais selvagem e mutante da GLMN foi utilizado o servidor I-TASSER1. A modelagem comparativa da estrutura desta proteína no complexo “Skp1-Cullin-F-box-like” foi realizada utilizando o T-Coffee3 e Modeller versão 9.234, avaliada pelo servidor QMean5 e os passos de Ramachandran e Verify3D calculados usando o servidor SAVES (UCLA-DOE Lab). As interações proteína-proteína foram analisadas usando o servidor PDBePISA. As análises in silico mostraram que a mutação na glomulina pode provocar a transcrição incorreta dos últimos 15 resíduos na região C-terminal e a incorporação de um códon de parada prematura resultando na deleção de 90 resíduos, mudando drasticamente a interação com as proteínas RBX1 e CUL1.

**PE-096 - RASTREAMENTO DE MUTAÇÕES PELA TÉCNICA DE HIGH RESOLUTION MELTING (HRM) PARA DETECÇÃO RÁPIDA DE MUTAÇÕES EM PACIENTES COM DISPLASIAS ESQUELÉTICAS RELACIONADAS AO GENE FGFR3**

*FERNANDA ROLEMBERG GONÇALVES RIBA (LABORATÓRIO DE MEDICINA GENÔMICA - IFF/FIOCRUZ – RIO DE JANEIRO/RJ, BRASIL), MARIA EDUARDA S. GOMES (LABORATÓRIO DE MEDICINA GENÔMICA - IFF/FIOCRUZ – RIO DE JANEIRO/RJ, BRASIL), NATANA CHAVES RABELO (LABORATÓRIO DE MEDICINA GENÔMICA - IFF/FIOCRUZ – RIO DE JANEIRO/RJ, BRASIL), MARIA CELIA CHAVES ZUMA (LABORATÓRIO DE MEDICINA GENÔMICA - IFF/FIOCRUZ – RIO DE JANEIRO/RJ, BRASIL), JUAN CLINTON LLERENA JUNIOR (UNIDADE DE GENÉTICA CLÍNICA - IFF/FIOCRUZ – RIO DE JANEIRO/RJ, BRASIL), ANDRÉ LUIZ MENCALHA (DEPARTAMENTO DE BIOFÍSICA E BIOMETRIA - UERJ, RIO DE JANEIRO/RJ, BRASIL.), SAYONARA DE CARVALHO GONZALEZ (LABORATÓRIO DE MEDICINA GENÔMICA - IFF/FIOCRUZ – RIO DE JANEIRO/RJ, BRASIL)*

Mutações no gene FGFR3 têm sido relacionadas às displasias esqueléticas (DEs): acondroplasia (ACH), hipocondroplasia (HCH) e displasia tanatofórica tipos I e II (DTI e DTII respectivamente). Embora o sequenciamento seja padrão ouro para identificar mutações, a técnica de HRM é uma estratégia economicamente mais acessível e rápida. Este estudo teve como objetivo padronizar e implantar a técnica de HRM para identificar mutações no gene FGFR3 em pacientes com suspeita clínica de ACH, HCH, DTI e DTII. Para análise molecular, o DNA dos pacientes foi extraído a partir de sangue periférico e segmentos do gene FGFR3 foram amplificados por PCR e sequenciados pelo método de Sanger. Dentre esses, um paciente com DTI foi enviado pra NGS, pois pelo método tradicional foi somente possível sequenciar o pseudogene de FGFR3, impossibilitando a identificação da mutação. O DNA dos pacientes positivos para as mutações foi analisado por HRM, comparando-se a curva de dissociação das amostras dos pacientes com um DNA controle. Foi utilizado o Kit MeltDoctor HRM Master Mix e o equipamento 7500 FAST Real time System. Dos sessenta e dois pacientes com suspeita clínica de DE, trinta e nove pacientes tinham ACH (trinta e três apresentaram a mutação g.16081 G>A, três a mutação g.16081 G>C e três a mutação g.16081 G>A + g.16002 C>T), dezesseis pacientes tinham HCH (seis apresentaram a mutação g.17333 C>A, cinco a mutação g.17333 C>G e cinco foram negativos, confirmados após revisão clínica). Sete pacientes com DTI (três apresentaram a mutação g.13526 C>T e um a mutação g.16051G>T e dois pacientes com DTII (apresentaram a mutação g.17852 A>G). Ao analisar as quatro DEs em conjunto, observou-se uma sobreposição das curvas de dissociação, dificultando a genotipagem. Quando comparadas separadamente, a técnica de HRM mostrou-se eficiente para discriminar cada tipo de DE, possibilitando sua aplicação rotineira no diagnóstico dessas patologias.

**PE-097 - NATURAL KILLER CELL RECEPTOR VARIANTS AND CHRONIC HEPATITIS B VIRUS INFECTION IN THE VIETNAMESE POPULATION**

*EDUARDO DELABIO AUER (PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GENÉTICA, DEPARTAMENTO DE GENÉTICA, UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), HOANG VAN TONG (INSTITUTE OF TROPICAL MEDICINE, UNIVERSITY OF TÜBINGEN), LEONARDO MALDANER AMORIM (PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GENÉTICA, DEPARTAMENTO DE GENÉTICA, UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), DANIELLE MALHEIROS (PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GENÉTICA, DEPARTAMENTO DE GENÉTICA, UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), HELLEN CAROLINE ISSLER (PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GENÉTICA, DEPARTAMENTO DE GENÉTICA, UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), MARIA LUIZA PETZL-ERLER (PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GENÉTICA, DEPARTAMENTO DE GENÉTICA, UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), MÁRCIA HOLSBACH BELTRAME (PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GENÉTICA, DEPARTAMENTO DE GENÉTICA, UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), ANGELICA BEATE WINTER BOLDT (PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GENÉTICA, DEPARTAMENTO DE GENÉTICA, UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), THIRUMALAISAMY P. VELAVAN (INSTITUTE OF TROPICAL MEDICINE, UNIVERSITY OF TÜBINGEN), DANILLO G. AUGUSTO (PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GENÉTICA, DEPARTAMENTO DE GENÉTICA, UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)*

Introduction: Genes of the host immunity play an important role in disease pathogenesis and are determinants of clinical course of infectious diseases, including hepatitis B virus (HBV). KIR (killer cell immunoglobulin-like receptor), expressed on the surface of natural killer cells (NK), regulate NK cell cytotoxicity by interacting with human leukocyte antigen (HLA) class I molecules and are candidates to influence the course of HBV. Objectives: We evaluated whether variations in KIR gene content and HLA-C ligands are associated with HBV and with the development of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC). Methods: KIR genes and HLA-C ligands genotyping was performed in a Vietnamese study cohort (HBV n= 511, Controls n=140) using multiplex sequence-specific polymerase chain reaction (PCR-SSP) followed by melting curve analysis. Results: The presence of the functional allelic group of KIR2DS4 was

associated with an increased risk of chronic HBV (OR = 1.86, pcorr= 0.02), while KIR2DL2+HLA-C1 (OR = 0.62, pcorr = 0.04) and KIR2DL3+HLA-C1 (OR = 0.48, pcorr= 0.04) were associated with a decreased risk. The pair KIR2DL3+HLA-C1 was associated with liver cirrhosis (OR=0.40, pcorr= 0.01). The presence of five or more activating KIR variants was associated with hepatocellular carcinoma (OR = 0.53, pcorr= 0.04). Conclusions: KIR gene content variation and combinations KIR-HLA influence the outcome of HBV infection.

#### **PE-098 - NOVA VARIANTE PATOGÊNICA NO GENE PEX7 EM PACIENTE COM DIAGNÓSTICO DE CONDRODISPLASIA PUNCTATA RIZOMÉLICA TIPO 1.**

*MARIANA NOVAES SANTOS (SERVIÇO DE GENÉTICA CLÍNICA DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR ALBERTO ANTUNES DA UFAL), REGINALDO JOSÉ PETROLI (FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS), ISABELLA LOPES MONLLEÓ (SERVIÇO DE GENÉTICA CLÍNICA DO HUPAA DA UFAL / FACULDADE DE MEDICINA DA UFAL)*

Introdução: Condrodisplasia Punctata Rizomélica Tipo 1 (do inglês, RCDP1) é uma desordem da biogênese dos peroxissomos causada por variantes patogênicas do gene PEX7, caracterizada por encurtamento rizomélico dos membros. Apresenta herança autossômica recessiva, prevalência de 1:100.000 nascimentos, sendo considerada doença ultrarrara. Relato do caso: Criança do sexo feminino, 2ª gestação de casal não-consanguíneo, com um irmão hígido, sem casos de anomalias congênitas na família. Principais achados clínicos aos 6 meses de idade: dismorfias faciais, catarata bilateral, deficiência auditiva neurosensorial, comunicações interatriais múltiplas, encurtamento de membros, especialmente rizomélico dos ossos tubulares, calcificações punctatas nas regiões epifisárias de ombros e quadril, arqueamento de tíbias, mobilidade articular diminuída, fendas coronais em corpos vertebrais, hipotonia generalizada e significativo atraso neuropsicomotor. Foi realizado sequenciamento de nova geração dos genes AGPS, GNPAT, PEX5 e PEX7 (painel de captura contendo sondas para regiões codificadores e sítios de processamento dos exons, Nextera-TruSight One Expanded – Illumina). A deleção c.733\_803+6324del p.(?) foi detectada em homozigose no PEX7. Discussão: As variantes patogênicas do gene PEX7 relacionadas com o fenótipo RCDP1 incluem deleções ou inserções, variantes missense, nonsense, frameshift e alterações em sítios de splicing. A variante c.733\_803+6324del p.(?) remove 15 nucleotídeos do exon 7 e todo o exon 8 compreendendo 8588 pb do gene PEX7, o que resulta, provavelmente, em uma proteína truncada. Esta alteração não foi previamente reportada em bancos de dados de variantes patogênicas ou de controles. Além disso, não há na literatura casos publicados de deleção completa de um ou mais exons do gene PEX7, causando RCDP1. Conclusão: Este trabalho descreve uma variante patogênica nunca descrita relacionada ao fenótipo RCDP1. Pretende-se investigar os genitores a fim reconhecer o caráter herdado ou de novo desta variante.

#### **PE-099 - ASSOCIAÇÃO ENTRE A EXPRESSÃO DE FICOLINA-3 E TEMPO DE SOBREVIDA EM PNEUMONIAS VIRAIS PEDIÁTRICAS GRAVES**

*MINEIA ALESSANDRA SCARANELLO MALAQUIAS (PUCPR), VALÉRIA BUMILLER-BINI (UFPR), MIGUEL ANGELO GASPARETTO FILHO (UFPR), PLÍNIO CÉZAR NETO (PUCPR), LETÍCIA ARIANNE PANINI DO CARMO (PUCPR), EMILY SCARANELLO MARINI (PUCPR), RAFAELA CHIUCO ZENI (PUCPR), ANGELICA BEATE WINTER BOLDT (UFPR), LUCIA DE NORONHA (PUCPR)*

Introdução: A deficiência da ficolina-3 (FCN3), principal ativadora da via das lectinas do sistema complemento no pulmão, possivelmente aumenta a suscetibilidade a infecções. Objetivos: Comparar a expressão pulmonar de FCN3 em amostras de pacientes que morreram por vírus pandêmico H1N1 (pH1N1) e por infecções respiratórias não-pandêmicas. Associar a expressão ao tempo de sobrevivida e a polimorfismos de FCN3. Métodos: Avaliou-se a expressão de FCN3 em amostras de pulmão fixadas em formalina e embebidas em parafina de pacientes que morreram por pneumonia aguda: 10 adultos com pH1N1 (pH1N1), 113 crianças com pneumonia não-viral (cPNV), 49 com pneumonia viral não-pandêmica (PVNP), sendo 17 influenza-positivo (FLUp) e 32 influenza-negativo (FLUn), por imunohistoquímica e o software Image-Pro-plus™. A associação entre dados clínicos e expressão de interleucinas (IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-13, IL-17) e marcadores celulares (ADAM 28, ADAM33, IL-17RA, neutrófilos, CD8, CD4) foi analisada usando-se testes não-paramétricos. Através das ferramentas SIFT (<0,1), PolyPhen (>0,91) e MutationAssesor (>0,9), foram preditos polimorfismos funcionais da FCN3. Resultados: A expressão pulmonar de FCN3 foi maior na PVNP (Kruskal-Wallis p=0,006). A expressão na PVNP foi correlacionada positivamente ao tempo de sobrevivida (Spearman R=0,53, p=0,028) e negativamente a expressão de IL-8 (Spearman R= -0,71, p=0,0013). Já em pH1N1, houve correlação positiva entre a expressão de FCN3 e a de IL-6 (Pearson R=0,82, p=0,004). A variante causadora de imunodeficiência rs532781899 (FCN3+1637delC), apresenta 3% de frequência na população euro-descendente. Outros 16 polimorfismos que alteram a FCN3 apresentam frequência <0,001. Conclusão: A maior expressão pulmonar de FCN3

parece aumentar a resistência a infecções virais, especialmente durante a janela imunológica da infância, prolongando o tempo de sobrevivência e reduzindo a quantidade de IL-8. Isto está de acordo com a alta conservação evolutiva de FCN3. Logo, a FCN3 recombinante pode ser uma alternativa imunoterapêutica plausível nos quadros de pneumonias agudas graves de etiologia viral.

#### **PE-100 - TP53 R337H VARIANT ASSOCIATED WITH UNUSUAL PHENOTYPES**

*JOSHUA WERNER BICALHO DA ROCHA (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE, UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), LIVIA D'AVILA PASKULIN (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE, GENEX – INSTITUTO DE EXAMES GENÉTICOS), CRISTINA BRINCKMANN OLIVEIRA NETO (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), PATRICIA ASHTON-PROLLA (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE, UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL)*

Introduction: TP53 R337H variant is classically associated to sarcoma, female breast and adrenocortical cancers. This variant has a high population prevalence (0,2%) in Rio Grande do Sul - Brasil. Here, we describe two R337H families with atypical phenotypes not usually associated with this variant.

Case Report: the first proband is a 56 year-old male diagnosed with breast cancer (ductal carcinoma in situ - luminal B subtype). He had one sister deceased at age 52 years with breast cancer, and a brother with sarcoma deceased at age 55 years. In the paternal lineage of the family, there is a history of colorectal cancer. The second proband is a 64 year-old female who was diagnosed with gastric adenocarcinoma (intestinal type) at age 56 years. Her sister died at age 41 with a gastrointestinal stromal tumor of the small bowel, and two brothers died at ages 45 and 42 years with a diffuse gastric cancer and a gastric adenocarcinoma, respectively. Both probands were submitted to multi-gene panel testing and both tested positive for the TP53 R337H variant with no other pathogenic or likely pathogenic variants found in the germline.

Discussion: To our knowledge there are no previous reports in the literature of male breast cancer related to the R337H variant. Regarding the gastric cancer phenotype, it has previously been associated with variants in the TP53 gene, including R337H. However, the first impression in this family is of a diagnosis of Lynch syndrome.

Conclusion: This is the first report of the TP53 R337H variant in a patient with male breast cancer and in a family with a Lynch syndrome phenotype.

#### **PE-101 - ACHADOS CITOGENÉTICOS EM PACIENTES ATENDIDOS PELO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE NO AMBULATÓRIO DE GENÉTICA MÉDICA DA POLICLÍNICA CODAJÁS -MANAUS/AM.**

*DENISE CORREA BENZAQUEM (UNIVERSIDADE DO ESTADO DO AMAZONAS), NATALIA DAYANE MOURA CARVALHO (UNIVERSIDADE DO ESTADO DO AMAZONAS/UEA), VANIA MESQUITA GADELHA PRAZERES (UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS/UFAM), CLEITON FANTIN (UNIVERSIDADE DO ESTADO DO AMAZONAS/UEA), SABRINA MACELY SOUZA DOS SANTOS (UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS/UFAM)*

O estudo compreende casos atendidos no serviço de genética médica da policlínica Codajás em Manaus. Alterações cromossômicas, como grandes deleções, duplicações e grandes segmentos com perda de heterozigidade, podem estar associadas a diversas síndromes clínicas, malformações congênitas, deficiência intelectual, espectro autista (TEA) e atraso no desenvolvimento neuropsicomotor. O objetivo da pesquisa foi descrever citogeneticamente pacientes acompanhados no serviço de genética avaliados por meio de cariotipagem. Foram encaminhados para exame de cariótipo ao laboratório de Citogenética da Universidade do Estado do Amazonas, 20 pacientes com indicações de cromossomopatias, avaliados pela médica geneticista do sistema único de saúde, atendidos na policlínica Codajás. Para obtenção de cromossomos metafásicos foi realizada cultura de linfócitos, de acordo com a técnica descrita por Moorehead et al (1960) adaptada. Para visualização das bandas cromossômicas foi realizado o bandeamento com tripsina (0,025%) descrita por Seabright, 1971, adaptada. Os achados citogenéticos encontrados consistiram em: 13 cariótipo sem alteração estrutural e/ou numérica (8) 46, XX e (5) 46,XY, cariótipos com translocação Robertsoniana (1) 46, XX, t(14:21)+21 e (1) 46, XY,t(14:21)+21, trissomia livre do cromossomo 21 (1) 47,XX +21 e (2) 47,XY +21, cromossomo marcador (1) 47, XX +mar e mosaïcismo (1) 47,XX+21[64]/46,XX[36]. Conclui-se que a implementação desta ferramenta diagnóstica (Cariotipagem) proporcionou grande avanço na assistência clínica dos pacientes, antes com diagnósticos indefinidos, possibilitando melhor seguimento clínico e aconselhamento genético mais adequado.

#### **PE-102 - CARCINOMA RENAL - QUANDO PENSAR EM PADRÃO HEREDITÁRIO? - RELATO DE CASO**

*ANA LUIZA HOLZ DAUERNHEIMER (UNISINOS), BIBIANA BARCELLOS DA ROSA HOFF (UNISINOS), DÂNTON BEDNAREK RIBOLI (UNISINOS), INGRID ARIEL BEATRICI (UNISINOS), JORDANA DE FREITAS VALLE VOLKMER (UNISINOS), LUCIANA*

*ROSA VIOLA (UNISINOS), LUIZA PRETTO CONZATTI (UNISINOS), MANOELA ZEN RAMOS (UNISINOS), ANDRÉ ANJOS DA SILVA (UNISINOS)*

Introdução: O Carcinoma de Células Renais Papilares Hereditárias (CCRPH) é uma condição autossômica dominante altamente penetrante, rara, associada a uma predisposição para o desenvolvimento de carcinoma de células renais papilares tipo 1 que é tipicamente bilateral e multifocal. É causada por uma mutação do gene MET, localizado no cromossomo 7q31.2. A incidência anual de síndromes familiares de Carcinoma de Células Renais é inferior a 1:1.500.000 indivíduos. Relato de Caso: sexo masculino, 45 anos, vem encaminhado à consulta para avaliação genética por câncer renal bilateral com histórico familiar positivo. Apresenta nefrectomia total à direita e parcial à esquerda aos 42-43 anos com Exame Anatomopatológico para Câncer Papilar Renal positivo. Nega comorbidades e uso de medicações. Apresenta histórico familiar paterno de neoplasias: tio e tia com câncer renal aos 50 e 40 anos, pai com Carcinoma na “garganta” o qual o paciente não soube precisar histórico, falecido por AVC. Foi solicitado painel expandido para câncer hereditário, o qual resultou positivo para a mutação patogênica no gene MET (p.Val1110Ile), confirmando-se a associação com câncer renal. Foi sugerido monitorização renal e hepática. Discussão: conforme visto, o CCRPH tem herança autossômica dominante altamente penetrante. Ou seja, significa que indivíduo com uma variante patogênica no MET tem 50% de chance de transmitir a condição aos seus filhos. Por isso, foi orientado que se observe a filha do paciente de 2 anos, hígida. Ademais, foi solicitado exames para outros irmãos ainda não afetados. Conclusão: apesar do CCRPH ser uma condição rara, o aconselhamento genético atua como um papel importante pós-diagnóstico. Assim, cabe ao médico conscientizar o paciente sobre a predisposição ao câncer, informar os membros da família em risco e considerar a implementação dos protocolos de triagem propostos.

#### **PE-103 - EXPRESSÃO DA OCLUDINA NA BARREIRA HEMATOENCEFÁLICA DE NEONATOS COM SÍNDROME DO ZIKA CONGÊNITO**

*MINEIA ALESSANDRA SCARANELLO MALAQUIAS (PUCPR), EMILY SCARANELLO MARINI (PUCPR), RAFAELA CHIUCO ZENI (PUCPR), LETÍCIA ARIANNE PANINI DO CARMO (PUCPR), PLÍNIO CÉZAR NETO (PUCPR), VALÉRIA BUMILLER-BINI (UFPR), MIGUEL ANGELO GASPARETTO FILHO (UFPR), ANGELICA BEATE WINTER BOLDT (UFPR), LUCIA DE NORONHA (PUCPR)*

Introdução: O mecanismo utilizado pelo ZIKV para atravessar a barreira hematoencefálica (BHE) permanece desconhecido. A associação desta doença com variantes genéticas que alteram a expressão das proteínas nas junções intercelulares, como as ocludinas, possibilitaria inferir modificações virais na BHE. Objetivos: Comparar a expressão da ocludina na BHE de neonatos com diagnóstico de Síndrome do Zika Congênito (SZC) e sem lesão cerebral disruptiva vírus-dependente. Avaliar se as diferenças de expressão estão associadas a polimorfismos do gene OCLN. Métodos: Usando imuno-histoquímica, comparou-se a deposição de dois anticorpos monoclonais (anti-occludina e anti-ZIKV clone 1B9), em amostras cerebrais de neonatos: seis ZIKV positivos e oito que foram a óbito por hipóxia perinatal. A expressão tecidual foi avaliada por análise morfométrica Image Pro Plus® 4. Variantes de OCLN, associadas a diferenças na expressão cerebral deste gene em 175 indivíduos adultos de ascendência europeia, foram identificadas no banco de dados GTEx Portal. Resultados: Partículas de ZIKV foram identificadas em neurônios, astrócitos e nas células endoteliais da BHE em pacientes com SZC. Houve maior imunoexpressão tecidual de ocludina nos neonatos com SZC, comparado aos que sofreram hipóxia: medianas 0,079637% (0,031412-0,29124) vs. 0,004498% (0,000357-0,034001) (Mann-Whitney  $p=0,009$ ). Esta diferença de expressão pode estar associada a 39 polimorfismos genéticos. Dentre estes, 16 dos alelos menos comuns estão associados a menor expressão de mRNA de OCLN e 23, a maior expressão no tecido cerebral de indivíduos adultos. Conclusão: Neste trabalho, observou-se maior expressão tecidual da ocludina na BHE de pacientes de SZC. Dentre os polimorfismos associados ao aumento da expressão gênica de OCLN, os mais frequentes serão selecionados para futura genotipagem em maior escala amostral, permitindo avaliar se a maior expressão da ocludina apresenta uma associação genética com a suscetibilidade ao desenvolvimento da SZC. Estes achados expandirão os horizontes para futuros estudos de intervenções terapêuticas nas junções de oclusão da BHE.

#### **PE-104 - RNA-SEQ ANALYSIS REVEALS NEW CODING AND NON-CODING GENES INVOLVED IN PEMPHIGUS FOLIACEUS PATHOGENESIS**

*SARA CRISTINA LOBO-ALVES (RESEARCH INSTITUTE PELÉ PEQUENO PRÍNCIPE, CURITIBA, PARANÁ, BRAZIL.), GABRIEL ADELMAN CIPOLLA ( LABORATORY OF HUMAN MOLECULAR GENETICS, FEDERAL UNIVERSITY OF PARANÁ, CURITIBA, PARANÁ, BRAZIL.), RODRIGO COUTINHO DE ALMEIDA (DEPARTMENT OF BIOMEDICAL DATA SCIENCES, LEIDEN UNIVERSITY MEDICAL CENTER, LEIDEN, THE NETHERLANDS), MAREIKE BECKER (LÜBECK INSTITUTE OF EXPERIMENTAL*

DERMATOLOGY (LIED), UNIVERSITY OF LÜBECK, LÜBECK, GERMANY), HAUKE BUSCH (LÜBECK INSTITUTE OF EXPERIMENTAL DERMATOLOGY (LIED), UNIVERSITY OF LÜBECK, LÜBECK, GERMANY), SALEH IBRAHIM (LÜBECK INSTITUTE OF EXPERIMENTAL DERMATOLOGY (LIED), UNIVERSITY OF LÜBECK, LÜBECK, GERMANY), MARIA LUIZA PETZL-ERLER ( LABORATORY OF HUMAN MOLECULAR GENETICS, FEDERAL UNIVERSITY OF PARANÁ, CURITIBA, PARANÁ, BRAZIL.)

Pemphigus foliaceus (PF) is an autoimmune skin disease, characterized by blisters in the superficial layer of the epidermis, as a result of acantholysis (the detachment between keratinocytes). This multifactorial disease is endemic in some regions, such as in Brazil, where it reaches its worldwide highest incidence. The genetic predisposition component to PF remains under investigation. Therefore, in this work, we aimed to identify coding and non-coding genes differentially expressed in PF patients when compared to controls. For this end, we used total RNA sequencing to obtain the gene expression profile of CD4+ T cells of four untreated PF patients and five controls without autoimmune diseases. In addition, qPCR was used to validate the results. Subsequently, gene set enrichment analysis (GSEA) and STRING database analysis were applied for gene ontology classification and to infer the protein-protein network. We identified 11 differentially expressed genes ( $q < 0.1$ ) and 313 genes with suggestive differential expression ( $0.1 < q < 0.2$ ), including 32 lncRNA genes. Additionally, the differential expression of LEF1-AS1, GNLY, S1PR5, and IL18RAP genes was validated by quantitative real time PCR (qPCR). GSEA showed that most of the overexpressed genes were involved in immune, inflammatory and cytokine-mediated responses. STRING analysis also revealed that “protein processing in endoplasmic reticulum” and “TNF signaling” KEGG pathways were enriched. Our findings report genes that had never before been implicated in pemphigus, such as IL18RAP, S1PR5 and the lncRNA LEF1-AS1. This study also highlights pathways that should be deeply investigated in order to have their involvement in PF pathogenesis clarified and their potential as novel therapeutic targets explored.

#### **PE-105 - DESCRIÇÃO EPIDEMIOLÓGICA DAS FISSURAS LABIOPALATAIS E COMPARAÇÃO DOS TIPOS DE FISSURAS EM RELAÇÃO A HISTÓRIA FAMILIAR DE IRMÃOS COM E SEM FISSURAS**

GIOVANA REZENDE FERNANDES COSTA (UNIVERSIDADE POSITIVO), ALINE DEBS DINIZ (UNIVERSIDADE POSITIVO), JULIA FAVERSANI BARREIROS CRUZ (PUCPR), THATIANE DOS SANTOS BLAU (PUCPR), MARIANA ROTAVA DE CAMPOS SOARES (PUCPR), JULIA DO CARMO MACHADO KNEIPP LOPES (PUCPR), SALMO RASKIN (UNIVERSIDADE POSITIVO)

Introdução: Uma combinação de fatores genéticos e ambientais podem contribuir para formação das fissuras labiopalatais (FLP), descrever sua epidemiologia é essencial para medicina.

Objetivo: Analisar e descrever as características epidemiológicas e tipos de FLP de pacientes atendidos em Centro de referência em Curitiba. Comparar as frequências dos padrões de FLP descritas em dois grupos de pacientes, um com e outro sem irmãos com FLP.

Método: Foram selecionados 2317 prontuários físicos de forma arbitrária, do Centro de Atendimento Integral ao Fissurado Labiopalatal (CAIF), em Curitiba - PR. Os dados foram digitalizados e selecionados 2194 pacientes com FLP. As fissuras foram classificadas por meio da Classificação de SPINA modificada e, após a identificação dos grupos de irmãos com e sem FLP (grupos A e B), comparamos as frequências dos tipos de FLP em cada grupo. Para a análise comparativa foi usado teste exato de Fisher e adotado nível de significância de 0,05.

Resultados: Dos 2194 analisados 962 eram do sexo feminino (43,84%) e 1232 do masculino (56,15%). Foram identificados 1110 casos de parentes com FLP (50,59%), incluindo parentes de primeiro até quarto grau. Dos 2194 casos com fenda, identificamos 120 irmãos com FLP que corresponde a 5,46%, sendo restante de 2074 casos sem antecedentes de FLP, correspondendo a maioria de 94,53% dos casos. Quando comparamos os tipos de fissuras entre os grupos A e B, de irmãos com e sem FLP respectivamente, encontramos diferença significativa entre aqueles com fenda transforame unilateral, onde identificamos 38 casos (31,66%) no grupo A e 727 casos (35,05%) no grupo B, com  $p < 0,0001$ .

Conclusão: Identificamos diferenças significantes entre os grupos de irmãos com e sem fissuras, frente aos pacientes com fissuras transforame unilaterais, as quais estão, em maior frequência, no grupo B. Estudos comparativos entre irmãos são escassos na literatura médica.

#### **PE-106 - RELATO DE CASO: SÍNDROME DE VAN DER WOUDE POR MICRODELEÇÃO DA REGIÃO 1Q32.2**

JULIA TEIXEIRA LIUTTI (HCFMRP-USP), LUISSA HIKARI HAYASHI ARAUJO (HCFMRP-USP), MARIANA LUIZA JUNTA FERRO (HCFMRP-USP), MARINA CANDIDO VISONTAI CORMEDI (HCFMRP-USP), SÂMARA CHEPLI BAPTISTA (HCFMRP-USP), GABRIELA VERA RODRIGUEZ (HCFMRP-USP), MARCELO SZEREMETA AYRES CORREA (HCFMRP-USP), BRUNO JONATHAN COSTA LIMA (HCFMRP-USP), JAIR HUBER (HCFMRP-USP), ESTER SILVEIRA RAMOS (HCFMRP-USP)

A Síndrome de Van der Woude (VWS) é um distúrbio autossômico dominante relacionado ao gene IRF6. VWS é caracterizado por sulcos congênitos no lábio inferior (pits) e fendas lábio-palatinas.

Paciente masculino, filho único de casal jovem não consanguíneo, encaminhado ao serviço de Genética Médica por distormfias, atresia duodenal e atraso de fala. Sem histórico familiar relevante.

Exame físico aos cinco anos e dez meses, apresentava microcefalia, perfil facial achatado, cabelos esparsos, epicanto, sinofre, raiz nasal apagada, filtro nasolabial curto, ausência de incisivo lateral direito, úvula bífida, dois pits em lábio inferior e prega palmar única.

Realizado cariótipo normal e array-CGH que identificou perda cromossômica da região 1q32.2 de 6.013 kb, incluindo IRF6.

VWS é um distúrbio craniofacial autossômico dominante que representa a forma mais frequente de fissura labial e palatina sindrômica. Causada por uma variante patogênica no gene IRF6 em cerca de 72% dos casos e menos de 2% são descritos como duplicações ou deleções nesta região.

Juntamente com as alterações craniofaciais, o paciente apresentou outras malformações e atraso de fala. Esses outros sinais/ sintomas estão justificados pelo comprometimento da função de outros genes envolvidos na microdeleção (genes contíguos).

Não foram observadas características da síndrome em nenhum dos familiares, o que indica a ocorrência de uma mutação de novo no paciente em questão.

Relatamos um caso de VWS provocada por alteração cromossômica submicroscópica, microdeleção da região 1q32.1, cuja frequência representa menos de 2% dos pacientes afetados. Alterações em array são em sua maioria de novo, enquanto mutações pontuais no gene IRF6 têm herança autossômica dominante e com maior possibilidade de serem herdadas. Portanto, identificar a etiologia da síndrome é importante para adequado aconselhamento genético familiar.

**PE-107 - AVALIAÇÃO DA REGIÃO CRÍTICA DE WBS 7Q11.23 EM 35 PACIENTES E 19 FAMILIARES ATRAVÉS DE FISH**  
*GABRIELLE RODRIGUES CONCEIÇÃO (UFRJ), MONIQUE OLIVEIRA FREITAS (UFRJ), AMANDA OLIVEIRA SANTOS (UFRJ), ANA BEATRIZ AMARAL MACEDO (UFRJ), LUAYNI LORENA FERNANDES QUEIROZ (UFRJ), LUCIANA SANTOS BARBOSA (UFRJ), AMANDA FARIA DE FIGUEIREDO RODRIGUES SILVA (UFRJ), SANDRA ALVES PEIXOTO PELLEGRINI (UFRJ), MÁRCIA GONÇALVES RIBEIRO (UFRJ), MARIA CECÍLIA MENKS RIBEIRO (UFRJ)*

**Introdução:** A síndrome de Williams-Beuren (SWB) apresenta características clínicas e físicas específicas. Está associada à deleção de 1.5 a 1.8 Mb da região 7q11.23, que origina-se através de recombinação homóloga não alélica na meiose (NAHR), evento que também gera duplicação complementar. A duplicação 7q11.23 só foi identificada posteriormente, apresenta fenótipo variável, e características clínicas e físicas opostas a SWB.

**Objetivo:** Caracterização clínica e citomolecular de pacientes com microdeleção e microduplicação da região 7q11.23.  
**Metodologia:** Estudo observacional descritivo transversal com utilização das técnicas FISH (hibridização in situ por fluorescência) para a detecção de pacientes com alterações da região 7q11.23 e sua herdabilidade.

**Resultados:** No período de 2012 a 2019 foram avaliados 35 pacientes com suspeita de SWB, e 19 familiares dos pacientes com alterações detectadas. 22 pacientes apresentaram anomalias envolvendo 7q11.23, sendo 11 com deleção em heterozigose, 9 com duplicação em heterozigose, 1 com duplicação em homozigose, e 1 com mosaicismo para aneuploidia do cromossomo 7, em 13 não foram observadas alterações. A transmissão familiar da microduplicação foi verificada em 5 pacientes, com 9 familiares apresentando a microduplicação em heterozigose. A transmissão da duplicação foi materna em três (2F, 1M), paterna (F) em 1, e em outra família a duplicação estava presente em ambos os pais, em 3 irmãos e no tio paterno. No paciente com mosaicismo para aneuploidia do cromossomo 7, sua mãe fenotipicamente sugestiva também apresentou mosaicismo. Uma paciente além da duplicação herdada apresentou mosaicismo X/XX, e seu pai com duplicação apresentou aneuploidia dos cromossomos sexuais em 14% das células. O paciente com duplicação em homozigose também apresentou deleção 5p14.

**CONCLUSÃO:** A alteração 7q11.23 foi detectada em 63% dos pacientes, sendo observada a herdabilidade nas microduplicações e aneuploidia. Também chamou a atenção a coexistência de outras anomalias cromossômicas.

#### **PE-108 - CASE REPORT: DEVELOPMENT OF 4-YEARS-OLD CHILD WITH WOLMAN DISEASE AND USE OF SEBELIPASE.**

*LUISSA HIKARI HAYASHI ARAUJO (HCFMRP-USP), MARIANA LUIZA JUNTA FERRO (HCFMRP-USP), JÚLIA TEIXEIRA LIUTTI (HCFMRP-USP), MARINA CANDIDO VISONTAI CORMEDI (HCFMRP-USP), GABRIELA VERA RODRIGUEZ (HCFMRP-USP), SÂMARA CHEBLI BAPTISTA (HCFMRP-USP), BRUNO JHONATAN COSTA LIMA (HCFMRP-USP), MARCELO SZEREMETA AYRES CORREIA (HCFMRP-USP), THALIANE BURANELLO (HCFMRP-USP), JOSE SIMON CAMELO JUNIOR (HCFMRP-USP)*

Introduction: Wolman disease (WD) is an autosomal recessive, infantile-onset phenotype included in the spectrum of lysosomal acid lipase deficiency (LAL-D), a lysosomal storage disease involved in cholesteryl-ester metabolism. It is an under recognized cause of cirrhosis, dyslipidemia and premature atherosclerotic disease in children. Unless successfully treated, infants with classic WD do not survive beyond age one year.

Case: Female patient, 4 years, second child of consanguineous parents, first child deceased with 98 days due to WD and no treatment. Prenatal diagnosis by identification of homozygous variant in LIPA, c.266T>C, not yet described. Born in good conditions and on 4th day of life began enzyme replacement therapy with sebelipase alfa 3 mg/kg/dose per week.

Along 1st year of life, patient showed complications such as abdominal distension, malabsorption and severe malnutrition, heterologous protein allergy, dyslipidemia, sepsis episodes and underwent laparotomy with severe bowel inflammation, infiltrated spleen, hepatomegaly and adrenal calcifications. Several dosage adjustments were made periodically. For a better catch-up growth, neurodevelopment and tolerance to intact protein, a specific diet was administered with polymeric formulas without lipids, designed for fatty acid beta-oxidation defects.

Today, the disease is stable with dosage of 5 mg/kg/week. Exams shows no signs of dyslipidemia or systemic impairment. Aseptic ascites with altered evidence of inflammatory activity is present associated with abdominal circumference of 63cm. Analysis showed normal oxysterols without anti-sebelipase antibodies, demonstrating adequate treatment.

Discussion: Enzyme replacement therapy (ERT) with sebelipase can be life saving for those with severe WD. The patients growth and development during treatment shows that it is time-sensitive and dependent on the continuous usage of the medication.

Conclusion: Child diagnosed prenatally and enzyme replacement since birth with good development and stable disease, thus showing the importance of management and continuous use of ERT as an adequate treatment.

#### **PE-109 - RELATO DE CASO: SÍNDROME DE HUTCHINSON-GILFORD PROGERIA**

*GABRIELA VERA RODRIGUEZ (HCFMRP-USP), LUISA HIKARI HAYASHI ARAUJO (HCFMRP-USP), MARIANA LUIZA JUNTA FERRO (HCFMRP-USP), JULIA TEIXEIRA LIUTTI (HCFMRP-USP), MARINA CANDIDO VISONTAI CORMEDI (HCFMRP-USP), SÂMARA CHEBLI BAPTISTA (HCFMRP-USP), BRUNO JHONATAN COSTA LIMA (HCFMRP-USP), MARCELO SZEREMETA AYRES CORREIA (HCFMRP-USP), JAIR HUBER (HCFMRP-USP)*

Introdução: A Síndrome de Hutchinson-Gilford Progeria (HGPS) é uma doença rara, progressiva, com padrão de herança autossômica dominante na maioria dos casos, caracterizada por envelhecimento celular precoce, afetando vários órgãos e sistemas, principalmente pele, tecido celular subcutâneo, sistema cardiovascular e esquelético.

Relato: Paciente masculino, 5 anos, primeiro filho do casal não consanguíneo, encaminhado ao geneticista aos 3 anos. Mãe referia início do quadro com aproximadamente 6 meses, apresentando características dermatológicas de envelhecimento precoce associado com baixo ganho pondero-estatural. Ao exame físico com alopecia, retrognatia discreta, ponte nasal estreita e pontuda, 5º quirodáctilo curto bilateral, distrofia ungueal predominante nos pés, aspecto emagrecido e manchas hipo e hiperocrômicas difusas pelo corpo, com fenótipo progeróide característico.

Devido ao gestalt do paciente, foi realizado análise molecular com presença de variante patogênica c.1824C>T em heterozigose no gene LMNA.

Discussão: A variante c.1824C>T é classificada como patogênica e é responsável pela HGPS clássica em aproximadamente 90% dos casos. Ela substitui a citosina por timina, afetando o sítio de splicing e resulta em uma proteína lamina A truncada, chamada progerina. A progerina altera a envoltura nuclear das células, impedindo a restauração e renovação normal dos tecidos e acarretando em rápido envelhecimento celular. A gravidade do quadro presente no fenótipo de cada indivíduo é proporcional a quantidade de progerina expressa e acumulada na célula. Um dos aspectos genéticos mais importantes que associam a patologia e o envelhecimento precoce é o encurtamento telomérico a cada ciclo de replicação.

Conclusão: A HGPS se apresenta com alta mortalidade devido a complicações principalmente ateroscleróticas, com sobrevida média até os 20 anos de idade. Assim, crianças com sinais clínicos de envelhecimento precoce devem ser

investigadas para progeria, otimizando a abordagem diagnóstica e o seguimento dos pacientes afetados por esta doença.

**PE-110 - ANÁLISE MOLECULAR DO GENE TPP1 ATRAVÉS DO SEQUENCIAMENTO DE NOVA GERAÇÃO: LEVANTAMENTO DAS VARIANTES ENCONTRADAS APÓS UM ANO DE ESTUDO**

*ALICE BRINCKMANN OLIVEIRA NETTO (UFRGS), ANA CAROLINA BRUSIUS-FACCHIN (SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA/HCPA), DIANA ELIZABETH ROJAS MÁLAGA (SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA/HCPA), FRANCIELE BARBOSA TRAPP (SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA/HCPA), ROBERTO GIUGLIANI (DEPARTAMENTO DE GENÉTICA/UFRGS, SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA/HCPA, INAGEMP)*

A lipofuscinose ceróide neuronal tipo 2 (CLN2) faz parte de um grupo de doenças neurodegenerativas caracterizadas pelo acúmulo de pigmento lipídico nos lisossomos de neurônios e outros tecidos. É uma doença herdada de forma autossômica recessiva. O gene TPP1 está localizado no cromossomo 11 e codifica a proteína tripeptidil peptidase 1 (TPP1). Mutações ao longo do gene TPP1 levam à lipofuscinose ceróide neuronal infantil tardia clássica, resultando em perda ou deficiência acentuada da atividade da enzima TPP1. Uma das mutações mais comuns, relatada na literatura, é a mutação nonsense p.Arg208Ter.

O Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (SGM/HCPA), onde foi desenvolvido este trabalho, é um serviço de referência para doenças lisossômicas no Brasil e na América Latina. O objetivo do presente estudo foi estimar a frequência das mutações e polimorfismos encontrados, fazendo uma comparação com a literatura, após 1 ano de análises. Foram analisados, no Laboratório de Genética Molecular do SGM, 80 pacientes com suspeita de CLN2, através do Sequenciamento de Nova Geração, utilizando painel customizado, que inclui 13 genes associados a lipofuscinose ceróide neuronal. A análise dos dados foi feita utilizando os softwares Torrent Suite e Ion Reporter.

Dos 80 pacientes analisados, 16 (20%) apresentaram mutação ao longo do gene TPP1. A mutação mais encontrada no período do estudo foi a p.Arg208Ter, corroborando a literatura. Além disso, foi encontrada a variante c.425T>G em um paciente, que de acordo com softwares de análise in silico, classificam a variante como um variante de significado incerto (VUS), sendo relatada apenas, na América Latina. O polimorfismo mais encontrado foi c.1075+28T>C, com uma frequência de 99,8% na América Latina.

A identificação molecular dos pacientes e seu seguimento sistemático produzirão dados sobre os efeitos das intervenções, que podem ser relevantes para a elaboração de linhas de cuidado para essa doença e aconselhamento genético.

**PE-111 - TAXA DE DETECÇÃO PELA CAPTURA HÍBRIDA DO PAPILOMAVÍRUS HUMANO DE ALTO RISCO, EM AMOSTRAS ENCAMINHADAS A UM LABORATÓRIO PRIVADO DE CURITIBA.**

*ELOISE LIMA (FRISCHMANN AISENGART), JAIME KULAK (FRISCHMANN AISENGART), LUANA CAVALLI (FRISCHMANN AISENGART), MYRNA CAMPAGNOLI (FRISCHMANN AISENGART)*

A pesquisa de grupo oncogênico de alto risco para HPV por Captura Híbrida está relacionada ao risco futuro de progressão do câncer de colo uterino com sensibilidade superior a 95%. Sabe-se que à curto prazo (até 9 meses), quanto maior o valor de RLU/PC, maior também o risco de progressão da doença, sendo que valores baixos de RLU/PC, entre 1 a 10, não excluem o risco de progressão. À longo prazo (entre 9 meses a 10 anos), os valores de RLU/PC parecem não estar relacionados com o risco de progressão, devendo-se considerar, portanto, a presença de infecção persistente por HPV de alto risco como o principal fator de risco para desenvolvimento de lesão de alto grau. O objetivo deste estudo é descrever os principais resultados frente a pesquisa de oncogenes de alto risco para HPV no ano de 2019 solicitados ao Laboratório Frischmann Aisengart em Curitiba. No total, foram feitos 938 exames. Destes 669 resultados foram não detectados, 30 resultados inconclusivos e 239 resultados detectados, para os grupos oncogênicos de alto risco.

Dentre os 239 resultados detectados, 97 (41%) em pacientes de até 25 anos, 82 (35%) em pacientes de 26 a 35 anos, 34 (14%) em pacientes de 36 a 45 anos e 25 (10%) em pacientes acima de 46 anos.

Conclusão: No grupo estudado, encontramos 25,48% de positividade de HPV de alto risco, sendo a faixa etária de até 25 anos com a maior incidência.

## **PE-112 - CASE REPORT: PATHOGENIC VARIANT IN KANSL1 AS THE LESS COMMON ETIOLOGY OF KOOLEN-DE VRIES SYNDROME.**

*MARIANA LUIZA JUNTA FERRO (HCFMRP-USP), LUISSA HIKARI HAYASHI ARAUJO (HCFMRP-USP), JULIA TEIXEIRA LIUTTI (HCFMRP-USP), MARINA CANDIDO VISONTAI (HCFMRP-USP), MARCELO SZEREMETA AYRES CORREIA (HCFMRP-USP), SAMARA CHEBLI BAPTISTA (HCFMRP-USP), BRUNO JHONATAN COSTA LIMA (HCFMRP-USP), GABRIELA VERA RODRIGUEZ (HCFMRP-USP), LISANDRA MESQUITA BATISTA (HCFMRP-USP)*

Introduction: Koolen-de Vries syndrome is characterized by developmental delay, intellectual disability, hypotonia, epilepsy and typical facial dysmorphisms. Inherited in an autosomal dominant manner and habitually caused by a deletion in the 17q21.31 region. Less than 5% of cases have a variant in the KANSL1 gene as the etiology.

Case report: Male patient, only son of a young non-consanguineous couple, 11 years old, referred to the medical genetics service due to global delayed neuropsychomotor development. At physical examination presented with low stature, microtia, low implanted ears, strabism, epilepsy and joint hypermobility with hypotonic posture. Brain MRI showed corpus callosum agenesis. The karyotype and CGH-array were normal. Full exome sequencing done and identified variant c.2785\_2786delAG in the KANSL1 gene.

Discussion: It is a variant of the frameshift type that changes the reading framework and leads to the appearance of a premature stopping code and the interruption of the protein synthesis. This variant is classified as pathogenic according to the American College of Medical Genetics and is associated with Koolen-de Vries syndrome.

Conclusion: We report a case of a patient with Koolen-de Vries syndrome of genic etiology diagnosed by a variant in the KANSL1 gene in exoma. This syndrome is caused in about 95% of cases by a deletion in chromosome 17 (17q21.31) and less than 5% are described as variant in the KANSL1 gene. This case report shows the importance of exome in dysmorphic patients and intellectual disability even with normal karyotype and array-cgh, thus permitting diagnostic elucidation and adequate genetic counseling of the family.

## **PE-113 - A IMPORTÂNCIA DO OLHAR DO GENETICISTA: ASSOCIAÇÃO DE EXOSTOSE MÚLTIPLA HEREDITÁRIA COM NEUROFIBROMATOSE TIPO I**

*ANA EDUARDA SARAIVA PEREIRA CAMPOS (UNIFESP), EDUARDO PERRONE (UNIFESP), MATEUS DE OLIVEIRA TORRES (UNIFESP), MILENY ESBRAVATTI STEPHANO COLOVATI (UNIVERSIDADE METROPOLITANA DE SANTOS), NARA LYGIA DE MACENA SOBREIRA (JOHNS HOPKINS UNIVERSITY SCHOOL OF MEDICINE), MIRLENE CECÍLIA SOARES PINHO CERNACH (UNIVERSIDADE METROPOLITANA DE SANTOS)*

Introdução A exostose múltipla hereditária (EMH) é uma condição genética de herança autossômica dominante, causada por variante patogênica no gene EXT1. É responsável pelo crescimento de múltiplos osteocondromas, impactando na qualidade de vida do paciente e envolvendo diversas especialidades médicas no seu seguimento clínico. Relatamos uma paciente com EMH associada a neurofibromatose tipo I (NF1). Relato de caso Paciente, sexo feminino, 18 anos, segunda filha de união não consanguínea, mãe G2P2. Foi avaliada no Ambulatório de Genética Médica da Unimes, com diagnóstico clínico de EMH, assim como seu irmão mais velho. O pai é também afetado. Ao exame físico, notou-se presença de mais de seis manchas café com leite maiores que 5 mm associada a efélides em axilas, constituindo critério clínico para NF1. A família foi submetida a Exoma trio, confirmando, na probanda, a presença de variante patogênica c.1079+1G>A em heterozigose no gene EXT1 herdada do pai e presente no irmão. Além disso foi encontrada variante provavelmente patogênica c.4257G>T:p.Lys1419Asn “de novo” para NF1 apenas na paciente. Ambas as variantes foram confirmadas por sequenciamento de Sanger, sendo que o pico da variante em NF1 era discreto, sugerindo mosaïcismo. Discussão Com o avanço dos testes genéticos moleculares, cada vez mais, devemos questionar a ideia de diagnóstico único, dado que em até 4% dos Exomas realizados, é possível encontrar mais de uma variante relacionada ao quadro clínico completo do paciente. Além disso, é importante salientar a existência de poucos casos de associação entre EMH e outras doenças. A associação entre EMH e NF1 não foi descrita em literatura até o momento. Conclusão Relatamos uma paciente com dois diagnósticos clínicos diferentes, ambos confirmados por testes moleculares. Apesar da importância da validação molecular, ambos os diagnósticos clínicos foram estabelecidos através de anamnese e exame físico minucioso.

## **PE-114 - CONDRODISPLASIA PUNCTATA – SEQUENCIAMENTO NOVA GERAÇÃO PARA O ESTUDO DE DISPLASIAS ESQUELÉTICAS**

*MARIA DORA J. LACARRUBBA-FLORES (GRUPO DE DISPLASIAS ESQUELÉTICAS, DGM E MG, FCM, UNICAMP), KARINA SILVEIRA (GRUPO DE DISPLASIAS ESQUELÉTICAS, DGM E MG, FCM, UNICAMP), CYNTHIA SILVEIRA (GRUPO DE*

*DISPLASIAS ESQUELÉTICAS, DGM E MG, FCM, UNICAMP), CAROLINA ARAUJO MORENO (PROGRAMA DE GENÉTICA PERINATAL, DGM E MG, FCM, UNICAMP), DENISE CAVALCANTI (GRUPO DE DISPLASIAS ESQUELÉTICAS, PROGRAMA GENÉTICA PERINATAL DGM E MG, FCM, UNICAMP)*

Condrodisplasia punctata (CDP) se refere a um pontilhado anormal calcificado durante a formação endocondral que tende a desaparecer com o desenvolvimento e pode estar presente numa série de condições etiologicamente distintas como EIM, síndromes genética malformativas, embriopatias teratogênicas, além de caracterizar um grupo bem definido de displasias esqueléticas, também agrupadas pelo nome de CDP. Atualmente, o grupo das CDP inclui oito diferentes tipos de displasias esqueléticas clínico-radiologicamente bem definidas, com diferentes padrões de herança e 10 distintos genes caracterizando grande heterogeneidade etiológica. Para esse grupo de condições, além do padrão de displasia esquelética, observam-se dismorfismo facial e comprometimento de outros sistemas (SNC, ocular, auditivo e dérmico). Nesse trabalho apresentamos uma coorte de cinco pacientes submetidos à investigação molecular. Esses pacientes foram distribuídos nos seguintes diagnósticos por critérios clínico-radiológicos: CDP Rizomélica, CDP Braquitelefalângica (2), CDP tipo Conradi-Hunermann e um caso com um fenótipo novo ainda não descrito. Nenhum desses pacientes apresentava antecedente de doença materna autoimune ou uso de medicamentos durante a gestação. Com exceção de um paciente, investigado diretamente pelo sequenciamento de Sanger, os demais foram avaliados pelo método targeted-NGS com dois painéis Tru-Seq -Illumina (39 genes), Nextera – Illumina (84 genes), e por WES. Até o momento foram encontradas quatro mutações, duas inéditas: PEX7 c.[804-2A>C],[875T>A], ARSE c.[1818G>A], EBP c.[354\_355insACTTCACA]. Um dos pacientes com CDP-braquitelefalângica foi negativo, mesmo sendo avaliado pelos dois painéis. Para o paciente, cujo fenótipo é inédito, o exoma está sob análise. Em conclusão, os resultados da presente coorte reforçam a heterogeneidade genética desse grupo de displasias esqueléticas, apresenta duas mutações inéditas em PEX e ARSE e descreve um novo fenótipo de CDP, ainda indefinido do ponto de vista molecular.

#### **PE-115 - DISPLASIAS ESQUELÉTICAS COM COMPROMETIMENTO ARTICULAR MAJOR: DESAFIO NO ESTUDO MOLECULAR DE UMA COORTE DE 12 PACIENTES**

*CYNTHIA SILVEIRA (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS, CAMPINAS/SP - BRASIL), KARINA DA COSTA SILVEIRA (UNIVERSITY OF ALBERTA, EDMONTON, AB - CANADÁ), MARIA DORA JAZMIN LACARRUBBA FLORES (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS, CAMPINAS/SP - BRASIL), CAROLINA ARAUJO MORENO (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS, CAMPINAS/SP - BRASIL), MAURÍCIO SAKATA (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS, CAMPINAS/SP - BRASIL), ISABELLA MONLLEÓ (UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS, MACEIÓ/AL - BRASIL), MARIANA NOVAES SANTOS (UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS, MACEIÓ/AL - BRASIL), DENISE PONTES CAVALCANTI (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS, CAMPINAS/SP - BRASIL)*

Atualmente 19 diferentes fenótipos de displasias esqueléticas (DE) são reconhecidos como um grupo de DE associado a um comprometimento articular major (DE-Lux). Entre esses fenótipos 20 diferentes genes foram reconhecidos até o momento, majoritariamente com padrão de herança AR e relacionados à via dos proteoglicanos, componente importante da matriz extracelular e abundante nas articulações. Apresentamos a investigação molecular em uma coorte de 12 pacientes com a utilização de diferentes sequenciamentos: Sanger, Targeted Next Generation Sequencing (Targeted-NGS) e Whole Exome Sequencing (WES), destacando um fenótipo inédito associado a um novo gene (KYNU), recentemente associado a um quadro de disostose com hiperfalangismo. Os 12 pacientes foram classificados do ponto de vista clínico-radiológico em dois grupos – seis típicos e seis não-típicos. Os primeiros se enquadraram nos seguintes diagnósticos: SEMD-JL tipo Leptodactíliido, SEMD-JL tipo Beighton, ACG-1B, AO-2, DE-Lux tipo IMPAD1, e D. de Desbuquois (DD). No grupo dos típicos todos, exceto um (DE-Lux tipo IMPAD1), apresentaram variantes patogênicas nos genes relacionados aos seus respectivos fenótipos. Entre os não típicos, a investigação até o momento foi negativa em três pacientes. Os outros três pacientes apresentaram variantes patogênicas nos seguintes genes: DTDST (fenótipo intermediário entre DD e Diastrófica), IMPAD1, porém essa mutação foi observada em heterozigose até o momento, e KYNU. Este último, foi associado a uma menina, filha de pais consanguíneos, apresentando um quadro de DE-Lux (baixa estatura, luxação do quadril e hiperfalangismo). Em conclusão, embora o método targeted-NGS apresente um bom rendimento diagnóstico nos quadros típicos, é menos eficiente, como esperado, nos quadros inespecíficos. Mesmo sendo mais robusto, o WES é método ainda desafiante pela grande quantidade de genes desconhecidos e sem estudos funcionais, dificultando a identificação dos genes candidatos. O novo fenótipo associado ao KYNU expande o espectro fenotípico desse gene.

#### **PE-116 - SÍNDROME DE MARFAN E CATAPLEXIA: UM RELATO DE CASO**

*NATHALIA MENEGHEL VARGAS (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), ALEXIA DUARTE (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), ISABELLE CAROLINE FASOLO NORMANDIA MOREIRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), JOÃO VICTOR BRINCAS RAMOS (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), MARIANA REGINA ROMPKOVSKI (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), RICARDO GULLIT RIBEIRO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), RIE TIBA MAGLIONI (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)*

Introdução: Cataplexia caracteriza-se por crises de atonia súbita de músculos esqueléticos, com preservação da consciência, ausência de amnésia, manutenção da capacidade auditiva e de compreensão durante o ataque, com término súbito e sem confusão mental. Relatamos o caso de uma paciente com Síndrome de Marfan (SM), cujo diagnóstico é clínico, sobreposta à cataplexia.

Relato de caso: Paciente com diagnóstico clínico de SM aos cinco anos de idade. Genitores consanguíneos. Desenvolvimento neuropsicomotor normal. Apresenta como comorbidades: prolapso da valva mitral, dilatação do seio coronário, refluxo aórtico, subluxação de cristalino bilateral, miopia, frouxidão ligamentar, asma e migrânea. Desde 2019 refere episódios semanais de perda súbita de força e quedas ao chão, sem perda de consciência, com duração aproximada de um minuto, sem fatores desencadeantes explícitos, clinicamente compatível com cataplexia. Eletroencefalograma (EEG) e Polissonografia normais e teste de múltiplas latências do sono não sugestivos narcolepsia. Tomografia computadorizada e ressonância nuclear magnética de crânio sem alterações.

Discussão: Pacientes com SM tem maior incidência de distúrbios do sono, porém não existem dados que apontam para maior incidência de cataplexia nestes pacientes. Escassos estudos apontam para maior prevalência de narcolepsia em pacientes com síndrome de Ehlers-Danlos, por mecanismos desconhecidos. Tal achado pode sugerir associação entre doenças hereditária do tecido conjuntivo e cataplexia, sendo novas pesquisas com grandes amostras necessários para avaliar tal associação.

Conclusão: Frente a escassez de dados a respeito de cataplexia em pacientes com doenças hereditárias do tecido conjuntivo, o presente relato ilustra as principais características de uma paciente com esta associação, contribuindo para casuística global escassa.

#### **PE-117 - SÍNDROME DE PRADER-WILLI E OBESIDADE GRAVE NA INFÂNCIA: RELATO DE CASO**

*ADRIANE CARDOSO-DEMARTINI (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), RIE TIBA MAGLIONI (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), ISABELLE CAROLINE FASOLO NORMANDIA MOREIRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), RICARDO GULLIT RIBEIRO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), JOÃO VICTOR BRINCAS RAMOS (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), THAYNÁ SKROBOT BUTILHEIRO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), PATRÍCIA FERRAZ HASSELMANN (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), FERNANDA VOLPATO FRANÇA SBALQUIERO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), SOLANGE BETTINI (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), ROSANA BENTO RADOMINSKI (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)*

Introdução: Síndrome de Prader-Willi (SPW) é uma desordem genética caracterizada por hipotonia neonatal e atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, seguida por hiperfagia, obesidade, baixa estatura, deficiências hormonais e problemas comportamentais. Somatropina está indicada já no primeiro ano de vida, com melhora do tônus muscular e da composição corporal.

Relato do Caso: Paciente do sexo feminino, nascida a termo, apresentou hipotonia generalizada e dificuldade de sucção no período neonatal. Aos 3 anos, iniciou hiperfagia e ganho de peso. Aos 8 anos, foi atendida na Unidade de Endocrinologia Pediátrica de hospital terciário em Curitiba-PR. Apresentava olhos amendoados, lábio superior fino, mãos e pés pequenos, baixa estatura, deficiência cognitiva e índice de massa corporal (IMC)= 56,6 kg/m<sup>2</sup>. Estudo por metilação do DNA mostrou deleção da região 15q11.2-q13 de origem paterna. Acompanhamento nutricional e terapia medicamentosa não obtiveram sucesso. Aos 12 anos, IMC=77,6 kg/m<sup>2</sup>, foi submetida a gastroplastia e segue em acompanhamento clínico para avaliação da perda ponderal.

Discussão: A SPW deve ser suspeitada em todo recém-nascido com hipotonia inexplicada. Outros achados do período neonatal, como a dificuldade de sucção e de ganho de peso reforçam essa hipótese. Esta paciente foi diagnosticada com significativo atraso com obesidade grave instalada. O diagnóstico precoce da SPW é fundamental para mudar o curso da doença. No exame molecular, a mutação detectada pertence ao grupo de alteração mais prevalente na SPW. Devido ao insucesso com tratamento clínico, a cirurgia bariátrica foi indicada a fim de se melhorar a qualidade de vida e diminuir complicações relacionadas, porém sem segurança de resultados em longo prazo.

Conclusão: O diagnóstico precoce, possível a partir das manifestações clássicas da síndrome no período neonatal, é fundamental para se ter mais sucesso no manejo da SPW. A cirurgia bariátrica, embora com resultados controversos, é uma opção após insucesso do tratamento clínico da obesidade na SPW.

#### **PE-118 - SÍNDROME DE NEUROFIBROMATOSE-NOONAN E CARDIOPATIA COMPLEXA: RELATO DE CASO E REVISÃO DE LITERATURA.**

*JOSELITO SOBREIRA (CENTRO DE GENÉTICA MÉDICA - UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO), EDUARDO PERRONE (CENTRO DE GENÉTICA MÉDICA - UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO), MARCO ANTÔNIO DE PAULA RAMOS (CENTRO DE GENÉTICA MÉDICA - UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO)*

A síndrome de neurofibromatose-Noonan (NFNS, OMIM 601321) é uma associação clínica peculiar observada pela primeira vez por Allanson et al. Os pacientes com NFNS apresentam características fenotípicas da Neurofibromatose tipo 1 e síndrome de Noonan, sendo as cardiopatias congênitas um achado relevante, principalmente em pacientes com variantes patogênicas no gene NF1.

Relatamos o caso de um probando do sexo masculino, atualmente com 12 anos, filho único de casal não consanguíneo, nascido pré-termo, parto cesáreo, com peso, estatura e perímetro cefálico dentro dos limites normais para idade gestacional. O probando foi encaminhado para avaliação genética por apresentar baixa estatura, manchas café-com-leite (>6, com mais de 5mm), presença de neurofibromas, freckling axilares, alterações do comportamento, distorções clínicas da Síndrome de Noonan e cardiopatia congênita cianótica corrigida ao nascimento (Tetralogia de Fallot). Ressonância nuclear magnética de coluna mostrou a presença de lesões hamartomatosas na medula cervical, avaliação oftalmológica foi normal e ultrassonografia abdominal foi sem alterações. O sequenciamento do exoma identificou uma variante novel em sítio de splincing, classificada como provavelmente patogênica segundo os critérios da ACGM: NF1:c.4836-2A>G (NM\_001042492.3).

O relato de cardiopatias complexas associado com NFNS é uma situação rara com poucas descrições na literatura, mas tem sido estimada entre 2% e 27%, sendo a estenose de valva pulmonar a doença cardíaca mais prevalente. Essas cardiopatias têm sido mais comumente associadas com variantes do tipo in-frame, e os casos relatados em variantes em sítio de splincing carecem de informações clínicas. Aqui, no descrevemos um caso de NFNS com Tetralogia de Fallot sugerindo que esta cardiopatia complexa é um dos achados fenotípicos da NFNS.

#### **PE-119 - DOENÇA DE FABRY: DELINEAÇÃO FENOTÍPICA DE UMA FAMÍLIA COM UMA MUTAÇÃO NOVA.**

*AFRÂNIO SOUZA DE MELO (UNIVERSIDADE DO ESTADO DO AMAZONAS), PATRÍCIA VARELA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO), CAIO PEREZ GOMES (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO), CARMEN SILVIA CURIATI MENDES (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO), MARCO ANTONIO CURIATI (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO), JOÃO BOSCO PESQUERO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO), ANA MARIA MARTINS (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO)*

A doença de Fabry (DF) possui herança ligada ao X, causada pela deficiência parcial ou total da enzima alfa galactosidase A (AGAL), ocasiona acúmulo de globotriaosilceramida, acomete 1:40.000 – 117.000 indivíduos. A manifestação clínica clássica é anterior aos 18 anos, com acroparestesia, angioqueratoma e presença de córnea verticilata.

Caso índice: JRC, nascido em 23/8/1991, masculino, apresentou aos 13 anos hipoidrose, tremores, cefaleia recorrente, fadiga, edema de membros inferiores, angioqueratoma, acroparestesia grave, e crises de dor dependente à morfina, evoluiu com doença renal crônica (estágio 4), transplantado aos 26 anos.

O exame neurológico evidenciou redução da sensibilidade térmica e hiperreflexia miotática nos membros superiores, a avaliação oftalmológica apresentou córnea verticilata.

A atividade enzimática da AGAL em leucócitos diminuída, 0,1 µmol/l/h (> 2,2 µmol/l/h). A ressonância magnética (RM) cardíaca evidenciou fibrose miocárdica e função sistólica limítrofe do ventrículo esquerdo.

Sua mãe e dois irmãos apresentaram acroparestesia na infância, intolerância a extremos de temperatura, hipoidrose, zumbido, fadiga, e acometimento renal. Mãe transplantada renal aos 35 anos, acometida de Acidente Vascular Encefálico (AVE), faleceu por causas externas. O primeiro irmão possuía proteinúria (0,5g/24h), TFG, ecocardiograma e RM cardíaca normais. O outro com função renal normal, realizou RM cerebral que mostrou calibre aumentado da artéria basilar, iniciaram terapia de reposição enzimática (TRE) obtendo melhora clínica. Análise molecular identificou mutação nova no gene GLA, p.N34D, predita como patogênica e atividade residual de 4,3%.

A DF clássica pode ser muito grave como a história dessa família, sintomatologia precoce em todos os membros afetados e também a precocidade das complicações renais, um alerta para a necessidade do maior conhecimento da classe médica sobre as doenças raras tratáveis, e a importância do diagnóstico precoce na prevenção de graves complicações como a falência renal. A TRE precoce pode prevenir graves complicações e propiciar a melhora da qualidade de vida.

#### **PE-120 - MOLECULAR INVESTIGATION IN A FAMILIAL CASE OF SHORT-RIB THORACIC DYSPLASIA**

*ISABELLE DE O. MORAES (INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA/FIOCRUZ), NATANA C. RABELO (INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA/FIOCRUZ), MARIA EDUARDA S. GOMES (INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA/FIOCRUZ), CYNTHIA SILVEIRA (UNICAMP), KARINA C. SILVEIRA (UNICAMP), MARIA DORA J. LACARRUBBA-FLORES (INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA/FIOCRUZ), YURI C. A. MORAES (INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA/FIOCRUZ), DENISE P. CAVALCANTI (UNICAMP), JUAN LLERENA JUNIOR (INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA/FIOCRUZ), SAYONARA GONZALEZ (INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA/FIOCRUZ)*

Jeune (JS) and Ellis-Van Creveld (EVC) are autosomal recessive syndromes with shared phenotypes such as polydactily, short limbs and narrow chest. Although these syndromes have phenotypic overlap, genes search through Clinical Exome Sequencing (CES) enables differential diagnosis. This work presents a molecular study in a family with clinical suspicion of EVC using CES and Sanger sequencing (SS). Genomic DNA was isolated from peripheral blood from the family (dead proband, sister alive and healthy parents) by salting out. For the CES, the proband DNA library preparation was performed by TruSight One Expanded (Illumina) and sequenced in paired-end mode using the NextSeq500 v2 MIDOUTPUT 300 cycles (Illumina) on the NextSeq 500 platform (Illumina). The filters applied for variant annotation included: variants in exon and/or splicing sites, classified as nonsynonymous and/or frameshift with population frequency below 1%. By CES, we did not find any alterations in EVC and EVC2. Considering that CES did not cover exon 1 of EVC gene, SS was performed. Despite none pontual mutations were found, we could not discard deletions associated to EVC syndrome. On the other hand, two heterozygous missense variants were present in DYNC2H1 and C21orf2, both confirmed by SS in proband and his affected sister. Each variant was inherited of one of their parents. These mutations were classified as probably pathogenic for at least three algorithms (SIFT, PolyPhen, Mutation Taster or PROVEAN) and are located in conserved protein regions. The association of DYNC2H1 and C21orf2 with JS have already been described to recessive inheritance, but digenic inheritance (DI) was also described for short-rib thoracic dysplasia 3 and 6 (613091 and 263520, respectively), involving DYNC2H1 and NEK1. Based on these results, we suggest a DI of DYNC2H1 and C21orf2 genes for JS. Further functional analysis are being planned to evaluate the impact of these mutations in phenotype.

#### **PE-121 - DIAGNÓSTICO TARDIO DE SÍNDROME DE KLINEFELTER 46,XX/47,XXY COM DISTÚRBO DA DIFERENCIAÇÃO DO SEXO OVÁRIO-TESTICULAR: RELATO DE CASO**

*REINALDO LUNA DE OMENA FILHO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS / UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE ALAGOAS), MARSHALL ITALO BARROS FONTES (UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS / UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE ALAGOAS), DIOGO LUCAS LIMA DO NASCIMENTO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS / UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE ALAGOAS), MICHEL ALVES DO NASCIMENTO (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE ALAGOAS), WALTER FERREIRA DE ARAÚJO FILHO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS), RAYANE FERREIRA DA SILVA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS), REGINALDO JOSÉ PETROLI (UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS), ISABELLA LOPES MONLLEÓ (UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS)*

Introdução: A Síndrome de Klinefelter (SK) clássica tem ocorre em 1:500 nascimentos masculinos, manifesta-se como hipogonadismo hipergonadotrófico, sem ambiguidade genital, com cariótipo 47,XXY em mais de 80% dos casos. O Distúrbio da Diferenciação do Sexo Ovário-testicular (DDS OT) é uma condição rara, na qual coexistem tecidos ovariano e testicular, com ou sem derivados mullerianos. A genitália pode ser masculina, feminina ou ambígua. Os cariótipos compreendem 46,XX (70%), seguido por 46,XX/46,XY e 46,XY. Relato do caso: Adolescente com 4 genitoplastias masculinizantes, apresenta-se para a avaliação genética aos 10 anos de idade. Negativa hematuria e dor escrotal. Desenvolvimento sexual G1/P2 (Tanner), ausência de ginecomastia, falo com 57 mm, hipospádia, gônada esquerda no escroto (com 2 cm<sup>3</sup>). A ultrassonografia de abdome não identificou derivados mullerianos. Não se identificou útero através da videolaparoscopia e a biópsia gonadal mostrou: tecido ovariano com cistos foliculares à direita, tuba uterina congesta e tecido testicular atrofico à esquerda. FSH: 2,06 mUI/mL, LH: 0,49 mUI/mL e Testosterona: 25,40 ng/dL, caracterizando um hipogonadismo hipergonadotrófico. Cariótipo de sangue periférico: 46,XX[56]/47,XXY[4], com

presença dos marcadores de cromossomo Y (DYZ1, DYZ3, SRY e ZFY) confirmada através da PCR. Discussão: A SK 46,XX/47,XXY é uma condição ultrarrara, com 17 casos descritos nos últimos 50 anos. Apesar da ambiguidade genital reconhecida ao nascimento e de diversas intervenções cirúrgicas prévias, o presente caso foi diagnosticado tardiamente, mediante avaliação especializada com médico geneticista. A utilização conjunta de recursos da citogenética, genética molecular e histopatologia gonadal foi fundamental para o estabelecimento do diagnóstico. Conclusão: Embora tardio, o reconhecimento do diagnóstico permitirá o acompanhamento da puberdade, a prevenção de comorbidades, especialmente neoplasias, e a orientação e suporte às decisões reprodutivas do indivíduo. Este caso exemplifica a importância da atuação multidisciplinar nos DDS e o papel do médico geneticista na equipe.

**PE-122 - FREQUÊNCIA DE ALTERAÇÕES CROMOSSÔMICAS: IMPORTÂNCIA PARA O DIAGNÓSTICO CITOGENÉTICO**  
*DEISE NASCIMENTO CRISPIM DE MENDONÇA (DIAGNÓSTICOS DO BRASIL MOLECULAR), GISLENE REIMBERG HEMMEL (DIAGNÓSTICOS DO BRASIL MOLECULAR), JUSSARA MENDES (DIAGNÓSTICOS DO BRASIL MOLECULAR), ANTONIELLA FRANCISCO COBACHO GIORGIONE (DIAGNÓSTICOS DO BRASIL MOLECULAR), NELSON GABURO JUNIOR (DIAGNÓSTICOS DO BRASIL MOLECULAR)*

Introdução: A realização do exame de cariótipo visa avaliar os cromossomos quanto ao seu número, estrutura e padrões de herança, possibilitando assim a correlação entre a apresentação clínica do paciente e as alterações cromossômicas observadas. Em outubro de 2018 o setor de Citogenética do Diagnósticos do Brasil, localizado no estado de São Paulo passou a realizar o exame de cariótipo com o intuito de oferecer qualidade e atendimento especializado aos mais de 5.000 laboratórios clientes provenientes de todo o Brasil. Objetivos: Reportar a frequência de alterações cromossômicas identificadas em um período de 14 meses de atividade do setor. Métodos: As amostras foram submetidas à cultura de 72 horas e posteriormente coradas pelo método de bandamento G. Foram analisadas em média 20 metáfases para cada indivíduo em resolução de 500 a 550 bandas em sistemas de captura e análise automatizados. Os resultados dos cariótipos foram descritos de acordo com o ISCN 2016. Resultados e Conclusão: Durante este período foram realizados 9.543 cariótipos constitucionais, sendo 4.980 (52%) do sexo feminino e 4.563 (48%) do sexo masculino. Destes exames, 8.389 (87,9%) apresentaram resultados normais e 908 (9,5%) apresentaram alterações cromossômicas. Foram avaliados 695 (76,5%) cariótipos com alterações numéricas no total e 213 (23,5%) casos com alterações estruturais. As alterações cromossômicas mais recorrentes foram a Síndrome de Down 498 (54,8%), Síndrome de Turner 83 (9,1%), as translocações 61 (6,7%) e a inversão pericêntrica do cromossomo 9 (153 - 16,8%). Esta inversão foi recorrente em pacientes com hipótese diagnóstica relacionada a fertilidade. Esses resultados demonstram que o exame de cariótipo é uma importante ferramenta na avaliação das doenças genéticas podendo auxiliar médicos no diagnóstico e aconselhamento genético das famílias.

**PE-123 - MALIGNANT INFANTILE OSTEOPETROSIS: THREE BRAZILIAN CASES**  
*VANESSA FIGUEIREDO MONTELEONE (INSTITUTO DA CRIANÇA - HC/FMUSP), JULIANA FOLLONI (INSTITUTO DA CRIANÇA - HC/FMUSP), RACHEL SAYURI HONJO (INSTITUTO DA CRIANÇA - HC/FMUSP), DEBORA BERTOLA (INSTITUTO DA CRIANÇA - HC/FMUSP), CHONG KIM (INSTITUTO DA CRIANÇA - HC/FMUSP)*

Introduction: Osteopetrosis is a group of rare skeletal diseases characterized by generalized increase in bone density due to a defect in bone resorption by the osteoclast. The main characteristics are facial dysmorphisms (macrocephaly, broad face, and frontal bossing) short stature, failure to thrive, fractures, hepatosplenomegaly, anemia, thrombocytopenia, granulocytopenia, recurrent infections and neurological manifestations (blindness, hearing loss, facial palsy, hydrocephalus and seizures). Osteopetrosis is clinically and genetically heterogeneous as X-linked, autosomal dominant and recessive (the most severe form). Treatment with hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is available. Case Report: we report three cases with typical clinical features and/or molecular confirmation. The first case with macrocephaly, osteosclerosis and pancytopenia since 4mo was diagnosed at 11mo, with homozygous mutations in TCIRG1. HSCT was performed at 1year 4mo resulting in improvement of radiological and clinical aspects except blindness and developmental delay. The second case presented with Arnold Chiari syndrome and hematologic manifestations since 7mo and was only referenced to our service at 7 years old with hepatosplenomegaly, pancytopenia, blindness, deafness and hydrocephaly. Molecular testing showed compound heterozygosity mutations in the TCIRG1. The patient underwent HSCT at 9 y 4mo and repeated 2 mo later, but unfortunately died from complications after 1 mo. The third case is a 4mo patient, with failure to thrive, hepatosplenomegaly, osteosclerosis, pancytopenia and developmental delay, molecular confirmation pending and

currently being evaluated to undergo HSCT. Discussion and Conclusion: Early diagnosis is critical due to the heterogeneous, sometimes aggressively progressive nature of the condition and the possibility of a better prognosis with early intervention through HSCT. Molecular studies importantly contribute to define whether HSCT is indicated and for genetic counseling.

#### **PE-124 - PERFIL HEMOGLOBÍNICO DE NEONATOS TRIADOS PELO TESTE DO PEZINHO NO ESTADO DO PARÁ.**

*HADASSA HANNA SOARES MARTINS (UNIVERSIDADE DO ESTADO DO PARÁ), DILTON CORRÊA RODRIGUES (UNIVERSIDADE DO ESTADO DO PARÁ), ALANA FERREIRA DA CRUZ (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), DANIELLE BARBOSA TAVARES (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), VICTOR HENRIQUE BOTELHO LOURENÇO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), LUIZ CARLOS SANTANA DA SILVA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), ELIANE LEITE DA TRINDADE (UNIVERSIDADE DO ESTADO DO PARÁ)*

As Hemoglobinopatias são resultantes de mutações genéticas que causam alteração na síntese de cadeias globínicas alfa e beta da hemoglobina (Hb), resultando em redução ou ausência da taxa da síntese ou alterações estruturais das cadeias da Hb. Este estudo teve como objetivo determinar o perfil hemoglobínico em neonatos triados pelo Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) no Estado do Pará. Método: Estudo transversal com 535126 recém-nascidos triados no PNTN do estado do Pará no período de 2013 a 2017. O estudo foi conduzido no Laboratório de Pesquisa e Apoio Diagnóstico (LAPAD), localizado na Universidade do Estado do Pará. Os dados coletados foram organizados em planilha do programa do Excel 2010 para posterior análise estatística descritiva. Resultado: Neste estudo foram diagnosticados 165 recém-nascidos com hemoglobinopatias (0,0295%, 1/3388), com os seguintes genótipos: Hb\*SS com 80 casos (0,0143%, 1/6989), Hb\*AS com 54 casos (0,0096%, 1/10354) e Hb\*SC com 31 casos (0,0055%, 1/18036). Em relação ao traço de hemoglobina foram encontrados 16583 recém-nascidos (2,97%, 1/34), com os seguintes genótipos: Hb\*AS com 14.209 casos (2,54%, 1/39), Hb\*AC com 2.287 casos (0,41%, 1/244), Hb\*AD com 84 casos (0,015%, 1/6656) e Hb\*AE com 3 casos (0,0005%, 1/186375). Quando as hemoglobinopatias são diagnosticadas precocemente e tratadas adequadamente acompanhado do aconselhamento genético, morbidade e mortalidade podem ser reduzidas expressivamente. Alguns estudos populacionais não revelaram mortalidade aumentada, nem causas específicas de mortalidade devidas a heterozigose AS. A heterozigose para hemoglobina S tem elevada prevalência em várias populações humanas, porém com comportamento clínico extremamente benigno traduzido em poucas complicações identificáveis e ausência de alterações hematológicas.

#### **PE-125 - LEVANTAMENTO EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS COM ADRENOLEUCODISTROFIA NA REGIÃO SUL DO BRASIL.**

*SIMONE BENGHI PINTO (UFPR), RUI FERNANDO PILOTTO (UFPR), MARIVONE VALENTIM ZABOTT (UFPR)*

A adrenoleucodistrofia ligada ao X é uma doença genética rara do grupo das leucodistrofias, ocorrem mutações no gene ABCD1, caracterizada pelo catabolismo inadequado dos ácidos graxos de cadeia muito longa. O objetivo principal da pesquisa foi traçar o perfil epidemiológico dos pacientes diagnosticados com adrenoleucodistrofia da região Sul do Brasil, abordando características socioeconômicas, aspectos clínicos da doença, laboratoriais do diagnóstico, assistência médica, incluindo o procedimento de aconselhamento genético dos familiares. O experimento foi desenvolvido de junho de 2018 a maio de 2020, a população estudada foi composta por pacientes diagnosticados com adrenoleucodistrofia na região Sul do Brasil e o estudo foi observacional, transversal analítico. Foi aplicado questionário epidemiológico que abrangeu questões nos seguintes domínios: 1. Características gerais do paciente e de seus familiares, 2. Informações sobre investigação laboratorial para confirmação da ALD, 3. Aspectos clínicos do paciente, 4. Diagnóstico laboratorial dos familiares do paciente e 5. Aspectos clínicos da progenitora portadora da mutação no gene ABCD1. Foram analisados dados de 24 pacientes, sendo que 46% estavam vivos. Destes, 71% não foram submetidos ao transplante de medula óssea por terem o diagnóstico tardio, 67% apresentaram diminuição no rendimento escolar, 67% foram submetidos ao exame genético, 83% ao exame de ácidos graxos de cadeia muito longa e 96% a ressonância magnética de crânio. Do total de pacientes 54% fizeram gastrostomia e 33% traqueostomia. Observou-se que 83% dos pacientes apresentou doença de Adisson. O aconselhamento genético ocorreu em 76% das famílias. Em relação a saúde das 17 mães, 82% apresentavam incontinência urinária, 24% incontinência fecal e 71% câimbras nos membros inferiores. Com as informações obtidas espera-se contribuir para implementação de políticas de saúde pública para a pesquisa precoce em meninos portadores de mutação no gene ABCD1, bem como alertar para a importância de estudos genéticos em famílias brasileiras com casos de ALD.

## **PE-126 - DUAS NOVAS VARIANTES PATOGÊNICAS DO GENE TMEM126A ASSOCIADAS À ATROFIA ÓPTICA 7 (OPA7): RELATO DE CASO**

*MARINA CANDIDO VISONTAI CORMEDI (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO - USP), BRUNO JHONATAN COSTA LIMA (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO - USP), CAROLINA HIDEMI SAKAMOTO (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO - USP), JULIA TEIXEIRA LIUTTI (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO - USP), MARCELO SZEREMETA AYRES CORREIA (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO - USP), MARIANA LUIZA JUNTA FERRO (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO - USP), LUISSA HIKARI HAYASHI ARAÚJO (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO - USP), GABRIELA VERA RODRIGUEZ (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO - USP), SÂMARA CHEBLI BAPTISTA (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO - USP), VICTOR EVANGELISTA DE FARIA FERRAZ (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO - USP)*

Introdução: OPA7, doença autossômica recessiva rara causada por variantes patogênicas no gene TMEM126A, é relatada em poucas famílias do norte da África e Europa, e causa neuropatia óptica, podendo associar-se surdez neurosensorial, neuropatia periférica e cardiopatia.

Relato: Paciente do sexo masculino, seis anos, primogênito de pais não consanguíneos, encaminhado à Genética Médica para investigação de atrofia óptica. Bom desenvolvimento neuropsicomotor, com estrabismo convergente à direita desde os dois anos e perda da acuidade visual iniciada aos três anos. Antecedente de otites de repetição, com audiometria mostrando perda mista leve bilateral. Exame físico sem dismorfias e com alteração sensitiva discreta. Exame oftalmológico com exotropia intermitente e palidez de nervo óptico (NO). Tomografia de coerência óptica mostrou atrofia de NO e perda na camada de fibras nervosas. Ressonância de encéfalo sem alterações. A pesquisa inicial de mutações para Atrofia Óptica Hereditária de Leber no mtDNA (3460, 11778 e 14484) resultou negativa. Após, realizou-se exoma clínico. Encontradas duas variantes no gene TMEM126A: c.405\_409del e c.499\_500insT (HGVS-NM\_032273.3), ambas frameshift, em trans e em heterozigose. As variantes causam códon de parada precoce e estão em baixa frequência ou ausentes em bancos mundiais, sendo classificadas segundo critérios do American College of Medical Genetics (ACMG) como provavelmente patogênicas.

Discussão: Foram relatadas previamente quatro variantes no gene TMEM126A: duas missense, uma nonsense e uma intrônica. Este é o primeiro caso de OPA7 relatado na América e o primeiro relato de variantes frameshift neste gene. A clínica do paciente é compatível com a descrita na literatura.

Conclusão: Relatamos duas novas variantes patogênicas no gene TMEM126A, corroborando a aplicação clínica do exoma para diagnóstico molecular em casos de atrofia óptica, otimizando a abordagem terapêutica dos pacientes afetados por esta doença.

## **PE-127 - REPORTS OF INCIDENTAL FINDINGS IN A COHORT OF 500 EXOMES OF BRAZILIAN PATIENTS WERE COMMON AND SHOW POTENTIAL IMPACT IN LIFE EXPECTANCY**

*CAIO ROBLEDO D'ANGIOLI COSTA QUAIO (FLEURY MEDICINA E SAÚDE / FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), MICHELE GROENNER-PENNA (FLEURY MEDICINA E SAÚDE), CAROLINE MONACO MOREIRA (FLEURY MEDICINA E SAÚDE), PATRICIA ROSSI DO SACRAMENTO-BOBOTIS (FLEURY MEDICINA E SAÚDE), GIL MONTEIRO NOVO-FILHO (FLEURY MEDICINA E SAÚDE), RAFAELA ROGERIO FLORIANO DE SOUSA (FLEURY MEDICINA E SAÚDE), ANA CAROLINA GOMES TRINDADE (FLEURY MEDICINA E SAÚDE), CINTIA REYS FURUZAWA (FLEURY MEDICINA E SAÚDE), WAGNER ANTONIO DA ROSA BARATELA (FLEURY MEDICINA E SAÚDE)*

Introduction: Incidental findings in next-generation sequencing-based exams correspond to deleterious variants in clinically-actionable conditions discovered unintentionally in genes that were not the primary objective of analysis. American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) has published recommendations for reporting incidental findings in selective genes. Objectives: We report incidental findings from 500 whole exomes performed for clinical/diagnostic purposes at a private laboratory in Brazil and discuss potential impact in life expectancy. Information about potential life expectancy impact of early diagnosis of genetic conditions was reviewed from cost-effectiveness studies available in the literature: we considered a potential increase of 21 years in life expectancy for variants in congenital cardiomyopathy genes, 7.6 years for long QT and 6.0 years in highly penetrant breast cancer genes. Results: Incidental findings in genes enlisted by ACMG were found in eight patients (1.6%), including four variants in genes associated with cardiac conditions (KCNH2, MYBPC3, DSC2, MYH7) and four variants in cancer-predisposing genes (TP53, BRCA1, PMS2 and BRCA2). We additionally reported findings whose impact in life-expectancy was not calculated: 15 (3%) pathogenic heterozygous variants in autosomal recessive conditions of ACMG list (LDLR, MUTYH,

ATP7B, APOB genes) and three variants (0.6%) for autosomal dominant cancer-predisposing conditions not in ACMG list (CHEK2, RAD51C, BRIP1). We estimate that the reports of incidental findings may have increased life expectancy in our cohort by 88.6 years, or 0.18 year per cohort patient. Conclusions: Since accessibility to genomic testing is increasing, analysis of clinically-actionable conditions show potential benefit for public health policies in the future.

**PE-128 - DETERMINAÇÃO DA ATIVIDADE ENZIMÁTICA DE BIOTINIDASE E DA FREQUÊNCIA ALÉLICA DE MUTAÇÕES NO ÉXON4 DO GENE BTD EM POPULAÇÕES AMERÍNDIA, QUILOMBOLA E DO MUNICÍPIO DE BELEM**

*INGRID OLIVEIRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), JOSÉ OLIVEIRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), VICTOR MELO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), RAFAELA VALMONT (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), LUCAS FERNANDES (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), ELIENE SACUENA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), GREICE CARDOSO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), JOÃO GUERREIRO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), LUIZ CARLOS SANTANA-DA-SILVA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ)*

Com sua atividade de cofator no ciclo das carboxilases, a biotina auxilia na catálise de vias relacionadas à biossíntese dos ácidos graxos, gliconeogênese, carboidratos e outros. A deficiência de biotinidase, enzima responsável por reciclar biotina, é considerada um erro inato do metabolismo e gera uma deficiência múltipla de carboxilases com progressivo acúmulo de substâncias tóxicas. Objetivo: Investigar a incidência de mutações nas populações ameríndias, quilombolas e de indivíduos do município de Belém, realizando análises bioquímicas e moleculares. Metodologia: Foram coletadas 143 amostras de soro no total, sendo 47 da população quilombola de Mangueiras, 49 amostras da população ameríndia Assurini e 47 amostras de indivíduos do estado do Pará. O ensaio enzimático de biotinidase em soro foi realizado utilizando substrato artificial Ácido biotinil-4-amidobenzóico. Para análise da mutação, foi realizada PCR e sequenciamento de 123 amostras de DNA previamente extraídos. Resultados: Foram estabelecidos valores de referência para atividade sérica de biotinidase em cada população. Os valores na população ameríndia foram de 3,32 – 10,11nmol/min/mL, na população de Mangueiras de 1,54 – 8,6 nmol/min/mL e na população de Belém de 5,45 – 11,78 nmol/min/mL. Na análise molecular, foram encontradas duas mutações patogênicas, a D444H e Y438X e três polimorfismos, C471C, P391S e Y428Y já descritos anteriormente. Duas novas mutações ainda não descritas na literatura foram encontradas: N402T e A501T. A frequência alélica da mutação D444H nesse estudo foi de 2,8%, sendo mais frequente na população quilombola (7%) e da mutação Y483X foi de 0,4%. Considerando todo tamanho amostral, a frequência dos polimorfismos C471C foi de 8,1% e de P391S e Y428Y foi de 1,2%. Não foram encontradas alterações polimórficas em 70% das amostras (86/123). Conclusão: Aparentemente, o éxon 4 do gene BTD é altamente polimórfico, e serão necessárias realizar análises in silico para elucidação dos possíveis impactos das novas mutações na atividade da biotinidase.

**PE-129 - UP-REGULATION OF SIRPA EXPRESSION IN HUMAN SKIN ORGAN CULTURE MIMICKING PEMPHIGUS FOLIACEUS**

*VALÉRIA BUMILLER-BINI (HUMAN MOLECULAR GENETICS LABORATORY, DEPARTMENT OF GENETICS, FEDERAL UNIVERSITY OF PARANÁ, BRAZIL), AMANDA SALVIANO-SILVA (HUMAN MOLECULAR GENETICS LABORATORY, DEPARTMENT OF GENETICS, FEDERAL UNIVERSITY OF PARANÁ, BRAZIL), GABRIEL A. CIPOLLA (HUMAN MOLECULAR GENETICS LABORATORY, DEPARTMENT OF GENETICS, FEDERAL UNIVERSITY OF PARANÁ, BRAZIL), CHRISTOPH M. HAMMERS (LÜBECK INSTITUTE OF EXPERIMENTAL DERMATOLOGY, UNIVERSITY OF LÜBECK, LÜBECK, GERMANY), MARCIA H. BELTRAME (HUMAN MOLECULAR GENETICS LABORATORY, DEPARTMENT OF GENETICS, FEDERAL UNIVERSITY OF PARANÁ, BRAZIL), JENNIFER E. HUNDT (LÜBECK INSTITUTE OF EXPERIMENTAL DERMATOLOGY, UNIVERSITY OF LÜBECK, LÜBECK, GERMANY), ANGELICA B. W BOLDT (HUMAN MOLECULAR GENETICS LABORATORY, DEPARTMENT OF GENETICS, FEDERAL UNIVERSITY OF PARANÁ, BRAZIL)*

INTRODUCTION: Pemphigus foliaceus (PF) and vulgaris (PV) are autoimmune blistering diseases, characterized by the production of autoantibodies against, mainly, desmoglein 1 (DSG1) and 3 (DSG3). We recently identified an association of polymorphisms of genes involved in apoptosis resistance and induction of pyroptosis, necroptosis, necrosis, parthanatos and immunogenic cell death (ICD) with the susceptibility to PF. AIM: To investigate the gene expression of formerly identified cell death-associated genes in human skin organ culture (HSOC), before and after triggering PF and PV-like skin blisters. METHODS: We injected exfoliative toxin of Staphylococcus aureus in seven HSOCs and anti-Dsg1/Dsg3 in eight HSOCs, to mimic PF and PV phenotypes, respectively, and injected eight HSOCs with IgG from control individuals. To confirm the formation of blisters in the epidermis, we used hematoxylin-eosin staining and electron microscopy. We also extracted the RNA from frozen biopsies to measure gene expression by RT-qPCR for: CD47, SIRPA, EIF2AK3 (ICD), TNF, TRAF2 (apoptosis and necroptosis), IL1B, IL18 and IL1A (pyroptosis and inflammatory

response). RESULTS: As expected, the PF and PV models presented blisters in the granular and deep layers of the epidermis, respectively. For SIRPA (signal-regulatory protein alpha), we found higher gene expression in the HSOC PF model ( $p=0.016$ ), and a trend for higher gene expression in the HSOC PV model ( $p=0.08$ ). No significant differences for the expression levels of other genes were found. CONCLUSION: The expression of the SIRPA gene, which has an important role as a phagocytic regulator in the ICD pathway, was up-regulated in the HSOC model mimicking PF. We suggest that the immunogenic cell death pathway may have a causal role in PF acantholysis. This result contributes to the understanding of PF etiology and to the development of new therapies for the disease.

#### **PE-130 - EMANUEL SYNDROME: A CASE REPORT**

*JOÃO PEDRO PEREIRA BERETTA (LIGA ACADÊMICA DE GENÉTICA MÉDICA, FACULDADE DE MEDICINA, UFMT), BIANCA BORSATTO GALERA (DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS BÁSICAS EM SAÚDE, FACULDADE DE MEDICINA, UFMT), GLAUCIA CHIYOKO AKUTAGAVA-MARTINS (DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS BÁSICAS EM SAÚDE, FACULDADE DE MEDICINA, UFMT), MARCIAL FRANCIS GALERA (DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA, FACULDADE DE MEDICINA, UFMT), AMANDA AMORIM SOUZA RONDON (LIGA ACADÊMICA DE GENÉTICA MÉDICA, FACULDADE DE MEDICINA, UFMT), AMANDA LETÍCIA RODRIGUES GOMES (LIGA ACADÊMICA DE GENÉTICA MÉDICA, FACULDADE DE MEDICINA, UFMT), ANA GABRIELA DOS SANTOS FERREIRA (LIGA ACADÊMICA DE GENÉTICA MÉDICA, FACULDADE DE MEDICINA, UFMT), ANA MÁRCIA PEDROSA BRANDÃO DE MORAES (LIGA ACADÊMICA DE GENÉTICA MÉDICA, FACULDADE DE MEDICINA, UFMT), OTÁVIO MAURÍCIO SILVA (LIGA ACADÊMICA DE GENÉTICA MÉDICA, FACULDADE DE MEDICINA, UFMT), THALLITA PEREIRA LOPES (LIGA ACADÊMICA DE GENÉTICA MÉDICA, FACULDADE DE MEDICINA, UFMT)*

Introduction: Emanuel syndrome (609029) is also known as supernumerary der(22)t(11,22) syndrome. It arises from a malsegregation of the t(11,22)(q23,q11.2) translocation, a recurrent non-Robertsonian constitutional translocation. Patients typically present multiple congenital anomalies, craniofacial dysmorphism, and significant developmental delay and intellectual disability.

Case report: Female patient was born with low-set ears, bilateral pre-auricular fistula with sporadic drainage of a fetid secretion, downslanted palpebral fissures and ptosis, corpus callosum agenesis, colpocephaly, and seizures. At the age of two years old, the patient underwent atrioseptoplasty. At 15 years old echocardiogram examination revealed mild mitral-tricuspid-aortic and pulmonary valve insufficiency that is currently stable. The patient also presents severe developmental delays: she was able to hold her head at three years old, sat without support at five, learned to crawl at eight, spoke her first words at 10, and learned to walk at 15. Currently, at 18 years of age, she still cannot speak fluently. Emanuel syndrome was first diagnosed based of clinical features and was later confirmed by G-band karyotyping, which revealed an additional, small, and structurally abnormal chromosome. Recently, SNP-array testing identified an 18.7 Mb duplication of the terminal segment of chromosome 11 long arm (11q23.3q25) and a 4.1 Mb duplication of an interstitial segment of chromosome 22 long arm (22q11.1q11.21).

Discussion: The patient's clinical features are consistent with Emanuel syndrome. It is caused by a 3:1 meiosis I malsegregation in the parent carrying the balanced translocation. Thus, it is important to evaluate both parents for posterior genetic counselling. Karyotyping of the mother did not reveal any alterations. Unfortunately, the father was not assessed.

Conclusion: The patient presents phenotypic and genotypic features consistent with Emanuel syndrome and is currently on a regular follow-up schedule for supportive care.

#### **PE-131 - REPORT OF A SUSPECTED WAGR SYNDROME CASE**

*THALLITA PEREIRA LOPES (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO - UFMT), JOÃO PEDRO PEREIRA BERETTA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO - UFMT), JULIANA AMORIM SOUZA RONDON (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO - UFMT), LUAN JUNIO PEREIRA BITTENCOURT (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO - UFMT), LUCIANO SOUZA LONGHI (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO - UFMT), LUÍSA BERTOLDI AGUILAR (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO - UFMT), OTÁVIO MAURÍCIO SILVA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO - UFMT), BIANCA BORSATTO GALERA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO - UFMT), GLAUCIA CHIYOKO AKUTAGAVA-MARTINS (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO - UFMT), MARCIAL FRANCIS GALERA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO - UFMT)*

Introduction: Wilms tumor, aniridia, genitourinary anomalies, and mental retardation (WAGR) syndrome (OMIM 194072) is a contiguous gene syndrome due to hemizygous deletion of chromosome 11p13 region containing both WT1 and PAX6 genes.

Case report: Male patient was born at term from a pregnancy without complications, weighing 3.05 kg and measuring 49 cm in height. He was taken to the hospital when he was two months old due to itchy, teary eyes which seemed difficult to open. Two months later, he was diagnosed with horizontal nystagmus and bilateral aniridia. At the age of five months he had a non-epileptic paroxysmal event and started investigation for renal malformation. He presents sleeping difficulties since he was six months old. He also presents irritability, constant humor changes, global developmental delay, grade three phimosis, and polyuria. The diagnostic hypothesis of WAGR syndrome was then raised. Karyotyping did not detect any structural abnormalities. Currently, at two years old, the patient shows some intellectual improvement.

Discussion: Chromosome 11p13 deletion is associated with an increased risk for developing Wilms tumor, aniridia, genitourinary anomalies, intellectual disability that may or may not include obesity. Even though karyotyping did not reveal chromosome 11p13 deletion, the diagnostic hypothesis cannot be ruled out. There are reports of submicroscopic deletions leading to WAGR phenotype which must be investigated by molecular testing.

Conclusion: The patient presented clinical features suggestive of WAGR syndrome. However, diagnosis was not confirmed by karyotyping. Molecular testing is needed for diagnosis clarification and posterior genetic counselling of the parents. Meanwhile, the patient is in a regular follow-up schedule and remains undiagnosed.

### **PE-132 - REPORT OF A SUSPECTED CADASIL SYNDROME CASE**

*AMANDA AMORIM SOUZA RONDON (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO), JULIANA AMORIM SOUZA RONDON (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO), LUAN JUNIO PEREIRA BITTENCOURT (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO), LUCIANO SOUZA LONGHI (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO), LUÍSA BERTOLDI AGUILAR (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO), OTÁVIO MAURÍCIO SILVA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO), THALLITA PEREIRA LOPES (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO), BIANCA BORSATTO GALERA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO), GLAUCIA CHIYOKO AKUTAGAVA-MARTINS (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO), MARCIAL FRANCIS GALERA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO)*

Introduction: Cerebral arteriopathy, autosomal dominant, with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) (OMIM125310) is progressive disorder caused by heterozygous mutation of NOTCH3 gene, located on chromosome 19p13. It is the most frequent cause of hereditary dementia and stroke.

Case report: Male patient, 54 years old, was diagnosed with systemic arterial hypertension four years ago and was referred to our service due to more than 10 stroke episodes in the past three years. According to the patient, the episodes manifest as a “visual flash” followed by dysarthria. He denies anxiety, depression, loss of consciousness, seizures or headaches but reports amnesia of recent events. Both parents are deceased, probably due to stroke. MRI revealed white matter impairment of the cerebral hemispheres (periventricular and subcortical), including regions of the temporal lobes, external capsules on the right, in addition to periventricular ischemic gaps. Angiography did not evidence aneurysms or arteriovenous malformations. The diagnostic hypothesis of CADASIL was raised and screening of NOTCH3 gene has been requested.

Discussion: The numerous ischemic events suffered by the patient in the past three years are a typical manifestation of CADASIL. Family history of stroke may be indicative of a hereditary character. Even though the patient does not exhibit some other common manifestations such as migraines, depression, and seizures, the involvement of the temporal lobe and the external capsule as evidenced by MRI is highly sensitive to CADASIL.

Conclusion: The patient reported herein was diagnosed with CADASIL based on clinical features. Molecular testing of NOTCH3 gene is needed for confirmation and posterior genetic counselling.

### **PE-133 - SMITH-MAGENIS SYNDROME: A CASE REPORT**

*LUCIANO SOUZA LONGHI (UFMT), AMANDA LETÍCIA RODRIGUES GOMES (UFMT), ANA GABRIELA DOS SANTOS FERREIRA (UFMT), ANA MÁRCIA PEDROSA BRANDÃO DE MORAES (UFMT), JOÃO PEDRO PEREIRA BERETTA (UFMT), JULIANA AMORIM SOUZA RONDON (UFMT), LUAN JUNIO PEREIRA BITTENCOURT (UFMT), BIANCA BORSATTO GALERA (UFMT), GLAUCIA CHIYOKO AKUTAGAVA-MARTINS (UFMT), MARCIAL FRANCIS GALERA (UFMT)*

Introduction: Smith-Magenis syndrome (SMS) (OMIM182290) is caused by interstitial deletion of 17p11.2 region or RAI1 gene mutation. The phenotype is characterized by facial malformations, developmental delay, and both behavioral and sleep disturbances.

Case report:

Male patient was born late preterm weighing 2,635g and was considered normal at neonatal physical examination. However, it was later noted that he presents distinctive facial characteristics such as a wide forehead, flattened nasal bone, anteriorized nostrils, and low-set ears. He also presents impaired growth and weight gain patterns, neuropsychomotor developmental delay exhibiting autistic behaviors, and sleep disturbances. Currently, at the age of two years, he was diagnosed with severe laryngomalacia and is unable to speak. Karyotyping did not detect any structural abnormalities. SNP-array testing evidenced a 3.5 Mb interstitial deletion at 17p11.2, which comprises RAI1 gene.

Discussion: The patient shows classic symptoms of SMS that are consistent with his age. As reported by the literature, some clinical features will only present as the child develops. Additional symptoms include intellectual disabilities and learning problems, hearing loss and possible heart and kidney malformations.

Conclusion: The patient reported herein was initially diagnosed with SMS based on clinical assessment. Diagnosis was later confirmed by molecular testing. Given the complexity of SMS symptoms, patients require regular monitoring and intervention.

#### **PE-134 - SPONDYLOCOSTAL DYSOSTOSIS: A CASE REPORT**

*JULIANA AMORIM SOUZA RONDON (UFMT), AMANDA AMORIM SOUZA RONDON (UFMT), AMANDA LETÍCIA RODRIGUES GOMES (UFMT), ANA GABRIELA DOS SANTOS FERREIRA (UFMT), ANA MÁRCIA PEDROSA BRANDÃO DE MORAES (UFMT), JOÃO PEDRO PEREIRA BERETTA (UFMT), THALLITA PEREIRA LOPES (UFMT), BIANCA BORSATTO GALERA (UFMT), GLAUCIA CHIYOKO AKUTAGAVA-MARTINS (UFMT), MARCIAL FRANCIS GALERA (UFMT)*

The spondylocostal dysostoses are a group of heterogeneous axial skeletal disorders that result in vertebral malformation, fusion or number reduction. Currently, there are six different subtypes (OMIM 277300, 608681, 609813, 613686, 122600, 616566), defined according to the gene affected by mutation, most are inherited in an autosomal recessive pattern.

Case report: Male patient was born at term weighing 2,830 g. When he was 16 days old, parents noticed a thoracic deformity. Radiography revealed agenesis of the 1st, 3rd and 4th ribs of the right hemithorax. Later, at 15 months old, a radiography evidence marked left cervicothoracic kyphoscoliosis. Tomography cervical spine and chest revealed malformed T2 to T9 vertebrae, agenesis of the 3rd to 6th right ribs, fusion of 7th and 8th ribs posterior portion and absent neural arch closure from C7 to T9. The echocardiography exam did not reveal any anomalies. Respiratory exam revealed a bulging in the left sternal region while breathing.

Discussion: The patient has clinical features that are consistent with spondylocostal dysostosis such as vertebrae malformation and rib agenesis and/or fusion. It has been reported that some individuals with spondylocostal dysostosis may also present congenital heart diseases but so far there is no evidence of cardiac compromise in this patient.

Conclusion: The patient has been diagnosed with spondylocostal dysostosis based on clinical assessment. Molecular testing is needed in order to determine subtype and to allow proper genetic counselling.

#### **PE-135 - BASAL CELL NEVUS SYNDROME: A CASE REPORT**

*LUAN JUNIO PEREIRA BITTENCOURT (UFMT), BIANCA BORSATTO GALERA (UFMT), GLÁUCIA CHIYOKO AKUTAGAVA-MARTINS (UFMT), MARCIAL FRANCIS GALERA (UFMT), AMANDA AMORIM SOUZA RONDON (UFMT), AMANDA LETÍCIA RODRIGUES GOMES (UFMT), ANA GABRIELA DOS SANTOS FERREIRA (UFMT), ANA MÁRCIA PEDROSA BRANDÃO DE MORAES (UFMT), JOÃO PEDRO PEREIRA BERETTA (UFMT), THALLITA PEREIRA LOPES (UFMT)*

Introduction: Basal cell nevus syndrome (BCNS) (OMIM 109400) is caused by mutation of PTCH1, PTCH2 or SUFU genes. Although it is inherited in an autosomal dominant pattern, in most cases mutations are de novo. Symptoms include multiple nevoid basal-cell epitheliomas, jaw cysts, and bifid rib.

Case Description: Female patient was born with macrosomia at term by vaginal delivery with episiotomy and forceps, weighing 4,990 g. Mother reported two previous abortions. Shortly after birth it was noted cyanosis and cardiopulmonary resuscitation including orotracheal intubation were performed for reanimation. At 12 months of age, she presented another episode of cyanosis with generalized hypotonia and subsequent cardiorespiratory arrest. Macrocephaly due do hydrocephaly was identified with no need for surgical intervention. A CT scan of the paranasal sinus showed deviated septus to the left and a voluminous retention cist/polypus in the left maxillary sinus. CT scan

of the jaw revealed aerial spaces in the left maxillary sinus with the absence of multiple teeth. Permanent teeth started to appear at 15 years old and a dental cyst was found. It was extracted and biopsy identified it as an odontogenic keratocyst, with satellite cysts. Currently, at 16 years old, she presents frontal bossing, macrocephaly (cephalic perimeter of 58.5 cm, which is above the 97% percentile), and palmar pits. Cognitive development is typical.

Discussion: The patient meets two major criteria (odontogenic keratocysts and palmar pits) and two minor criteria (macrocephaly and frontal bossing) for BCNS. Current consensus for diagnosis BCNS demands two major criteria or one major plus two minor criteria to be met for the diagnosis to be established.

Conclusion: Based on clinical criteria, the patient was diagnosed BCNS. Molecular testing is needed in order to identify the causative mutation and to guide genetic counselling. The patient is on a regular follow-up schedule.

#### **PE-136 - CAT EYE SYNDROME: A CASE REPORT**

*AMANDA LETÍCIA RODRIGUES GOMES (UFMT), BIANCA BORSATTO GALERA (UFMT), GLAUCIA CHIYOKO AKUTAGAVA-MARTINS (UFMT), MARCIAL FRANCIS GALERA (UFMT), AMANDA AMORIM SOUZA RONDON (UFMT), ANA GABRIELA DOS SANTOS FERREIRA (UFMT), LUCIANO SOUZA LONGHI (UFMT), LUÍSA BERTOLDI AGUILAR (UFMT), OTÁVIO MAURÍCIO SILVA (UFMT), THALLITA PEREIRA LOPES (UFMT)*

Introduction: The cat eye syndrome (CES) (OMIM 115470) is caused by partial trisomy of chromosome 22q. Clinical presentation has great variability.

Case description: Female patient was born at term by cesarean section weighing 3,200 g and measuring 50 cm in height, from a pregnancy free of complications. Parents are consanguineous. Shortly after birth, it was noted imperforate anus and anorectal fistula with fecal matter elimination in the vagina. Facial features include wide forehead, downslanting palpebral fissures, and coloboma of the iris. She underwent intestinal diversion and colostomy when she was 17 days old. At the age of two years, she was again submitted to surgery to correct the imperforate anus and to reestablish intestinal transit. Cytogenetic analysis was then performed and identified a small extra chromosome in all cells, with a karyotype of 47, XX, inv dup (22) (pter->q11.2::q11.2->pter), which is consistent with CES. An echocardiogram performed at three years of age identified a patent foramen ovale. Neuropsychomotor development is normal but she does not attend school. The patient is also subject to recurrent pneumonia, with up to four episodes within a year.

Discussion: The clinical manifestations are consistent with classic presentation of CES, especially coloboma of the iris, the imperforate anus, and congenital heart defect. The supernumerary chromosome generally arises de novo. However, it is important to also conduct cytogenetics analysis of the parents for proper genetic counselling.

Conclusion: The patient was diagnosed with CES based on clinical manifestations and confirmed by cytogenetic analysis. The patient is currently four years old and is on a regular follow-up schedule.

#### **PE-137 - AICARDI-GOUTIERES SYNDROME 6: A CASE REPORT**

*LUÍSA BERTOLDI AGUILAR (UFMT), ANA MÁRCIA PEDROSA BRANDÃO DE MORAES (UFMT), ANA GABRIELA DOS SANTOS FERREIRA (UFMT), JOÃO PEDRO PEREIRA BERETTA (UFMT), JULIANA AMORIM SOUZA RONDON (UFMT), LUAN JUNIO PEREIRA BITTENCOURT (UFMT), LUCIANO SOUZA LONGHI (UFMT), BIANCA BORSATTO GALERA (UFMT), GLÁUCIA CHIYOKO AKUTAGAVA-MARTINS (UFMT), MARCIAL FRANCIS GALERA (UFMT)*

Introduction: Aicardi-Goutieres syndrome 6 (AGS6) (OMIM 615010) is a rare autosomal recessive disease caused by mutation of the ADAR gene, on chromosome 1q21.

Case report: Male patient was born at term measuring 48 cm in height, weighing 2,920 g. He is the fourth child of a mother with six pregnancies carried to term and two previous abortions. When he was seven months old, he presented convergent strabismus and horizontal nystagmus of the left eye. Ophthalmoscopy test showed pallor of the optic nerve with micropapilla on the left. A month later, he lost cervical support and the ability to sit without support, he also presented continuous flexion of the left upper limb, progressive loss of balance and hypertonia of all limbs. MRI showed calcifications in white matter. CT scans showed bilateral punctate calcifications, slight ventricles dilation, prominence of Sylvius fissures and the grooves between cortical turns in the convexities. In MRI, spectroscopy showed increased myoinositol and lipid/lactate peaks. At the age of four, EEG performed during sleep evidenced absolute absence of physiological sleep graphs and important disorganization and slowing down of basal activity. He was submitted to a gastrostomy following a 30-day hospitalization due to intermittent fever. Currently he presents epilepsy, laryngomalacia, and bronchoaspirations, his neuropsychomotor development is delayed, and all anthropometric measurements are below standard. A gene panel for leukodystrophies performed by NSG confirmed AGS6.

Discussion: Like most cases of AGS6, the patient manifested symptoms in early childhood, with progressive neurological decline after apparently normal initial development. The syndrome runs with recurrent fever, intracranial calcifications and leukodystrophy, all symptoms displayed by this patient.

Conclusion: Patient has severe neurological and physical compromise. Course of treatment consists of managing symptoms to improve life quality.

### **PE-138 - DETERMINAÇÃO DE ANOMALIAS EXTRACRANIOFACIAIS EM PACIENTES COM MICROSSOMIA CRANIOFACIAL**

*BARBARA KAWANO RAPOSO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), GUILHERME BAIL FERREIRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), JOSIANE SOUZA (CENTRO DE ATENDIMENTO INTEGRAL AO FISSURADO LABIO-PALATAL), ALFREDO BENJAMIN DUARTE E SILVA (CENTRO DE ATENDIMENTO INTEGRAL AO FISSURADO LABIO-PALATAL), MARIA CECÍLIA CLOSS ONO (CENTRO DE ATENDIMENTO INTEGRAL AO FISSURADO LABIO-PALATAL), RENATO DA SILVA FREITAS (CENTRO DE ATENDIMENTO INTEGRAL AO FISSURADO LABIO-PALATAL)*

Introdução: Microssomia craniofacial (MCF) origina-se de anormalidades no desenvolvimento fetal do primeiro e segundo arcos faríngeos. Embora as exatas causas não estejam totalmente esclarecidas, várias alterações cromossômicas já foram identificadas. Além de malformações faciais (MF), principalmente em mandíbula e ouvido externo, entre um terço e metade dos pacientes com MCF também apresentam acometimento extracraniofacial (ECF), como alterações vertebrais, em sistema nervoso central, cardiovascular ou urogenital. O conhecimento das principais alterações viscerais relacionadas à MCF é vital para um cuidado otimizado e melhor prognóstico dos pacientes.

Objetivos: Descrever a incidência de malformações ECF em pacientes com MCF e determinar se há relação entre o grau de malformação craniofacial e a ocorrência de manifestações viscerais.

Métodos: Foram avaliados prontuários de pacientes com MCF atendidos em nossa instituição em um período de 10 anos. Os dados coletados correspondiam à idade, sexo, tipo de alteração craniofacial e tipo de alteração ECF, quando presente. A amostra foi avaliada na busca de relações entre malformações craniofaciais e viscerais.

Resultados: 102 pacientes foram selecionados, com uma média de idade de 7 anos e predomínio de indivíduos do sexo masculino (61,8%). As MF mais prevalentes foram em orelha (93,1%), mandíbula (59,8%) e nervo facial (10,8%). Entre os pacientes com MCF, 37.2% apresentavam acometimento ECF, sendo as alterações vertebrais (20%), cardíaca (11%) e em membros (9,8%) as mais prevalentes. Análises multivariadas demonstraram que a presença de malformações em orelha estavam relacionadas com uma maior incidência de malformações viscerais no geral ( $p=0,034$ ) e que a malformação de mandíbula estava relacionada com maior incidência de malformações vertebrais ( $p=0,008$ ).

Conclusão: Uma substancial porcentagem dos pacientes com MCF apresenta comprometimento ECF associado, sendo que alterações em orelha e mandíbula podem ser preditoras de alterações viscerais no geral e vertebrais, respectivamente.

### **PE-139 - SUSCEPTIBILITY TO HBV AND LEPROSY-HBV COINFECTION CONFERRED BY GENETIC POLYMORPHISMS OF THE LECTIN PATHWAY OF COMPLEMENT AND BEYOND**

*ANGELICA BEATE WINTER BOLDT (LABORATORY OF HUMAN MOLECULAR GENETICS - FEDERAL UNIVERSITY OF PARANÁ), CAMILA FREITAS DE OLIVEIRA-TORÉ (LABORATORY OF MOLECULAR IMMUNOPATHOLOGY - CLINICAL HOSPITAL, FEDERAL UNIVERSITY OF PARANÁ), GABRIELA CANALLI KRETZSCHMAR (LABORATORY OF HUMAN MOLECULAR GENETICS - FEDERAL UNIVERSITY OF PARANÁ), HELLEN WEINSCHUTZ MENDES (LABORATORY OF MOLECULAR IMMUNOPATHOLOGY - CLINICAL HOSPITAL, FEDERAL UNIVERSITY OF PARANÁ), SÉRVIO TÚLIO STINGHEN (LABORATORY OF MOLECULAR IMMUNOPATHOLOGY - CLINICAL HOSPITAL, FEDERAL UNIVERSITY OF PARANÁ), FABIANA ANTUNES ANDRADE (LABORATORY OF MOLECULAR IMMUNOPATHOLOGY - CLINICAL HOSPITAL, FEDERAL UNIVERSITY OF PARANÁ), VALÉRIA BUMILLER-BINI (LABORATORY OF HUMAN MOLECULAR GENETICS - FEDERAL UNIVERSITY OF PARANÁ), LETÍCIA BOSLOOPER GONÇALVES (LABORATORY OF HUMAN MOLECULAR GENETICS - FEDERAL UNIVERSITY OF PARANÁ), ANNA CAROLINA DE MORAES BRAGA (LABORATORY OF MOLECULAR IMMUNOPATHOLOGY - CLINICAL HOSPITAL, FEDERAL UNIVERSITY OF PARANÁ), IARA JOSÉ TABORDA DE MESSIAS-REASON (LABORATORY OF MOLECULAR IMMUNOPATHOLOGY - CLINICAL HOSPITAL, FEDERAL UNIVERSITY OF PARANÁ)*

Thousands of leprosy patients not only suffer of physical deformities, but either have or have had HBV (hepatitis B virus) coinfection. Polymorphisms of the complement system modulate susceptibility to leprosy, but genetic

susceptibility to past/present HBV infection is unknown. We used sequencing and multiplex sequence-specific PCR to genotype 72 polymorphisms of seven genes encoding components of the lectin pathway (MBL2, FCN1, FCN2, FCN3, MASP1, MASP2, C3), and two encoding complement receptors (CR1, VSIG4) in up to 190 patients, 74 positive for HBsAg and/or anti-HBc (called HBV+) and 116 lepromatous, and up to 408 HBV- blood donors. We found no difference between serum concentrations of mannan-binding lectin (MBL), MBL-associated serine proteins (MASP-1, MASP-2, MASP-3, MASP4), FCN-3, soluble complement receptor 1 (sCR1) and MBL mediated C4 activation, measured by ELISA or TRIFMA in up to 167 HBV+ and HBV- patients. Haplotypes lowering protein levels/ encoding dysfunctional proteins increased susceptibility to HBV infection: MBL2\*LYQC (OR=3.4, p=0.02), MASP1\*AC\_CC (OR=4.0, p=0.015) and MASP2\*1C2-I (OR=5.4, p=0.03). Conversely, FCN1\*3C2 haplotype, associated with higher gene expression, was protective (OR=0.56, P=0.033). Other haplotypes associated with HBV susceptibility were: MASP2\*2B1-i (OR=19.25, P=0.003), CR1\*3A (OR=2.65, P=0.011) and VSIG4\*TGGRCG (OR=12.55, P=0.014). Ficolin polymorphisms decreasing protein levels were associated with increased susceptibility to HBV/leprosy coinfection: FCN\*1 (OR=1.66, P=0.029), FCN2\*GGGCAC (OR=6.73, P=0.008) and FCN3\*del\_del\_C (OR=12.54, P=0.037), as well as of lepromatous disease: FCN2\*TA (OR=2.5, P=0.009), whereas FCN2\*MAG was associated with increased FCN-2 expression and resistance against coinfection (OR=0.29, P=0.026). These associations were independent of demographic factors and did not increase susceptibility to leprosy per se, with exception of MASP2\*1C2-I. Associations for FCN2, FCN3, MASP1, MASP2 and VSIG4 variants were also independent of each other. In conclusion, polymorphisms compromising activation of the lectin pathway of complement increase susceptibility to HBV infection, with ficolin polymorphisms playing a major role in modulating the susceptibility among leprosy patients.

#### **PE-140 - GENETIC FOUNDER EFFECTS EXPLAIN THE HIGH PREVALENCE OF NON-MELANOMA SKIN CANCER IN BRAZILIAN MENNONITES**

*VIKTORIA WEIHERMANN (LABORATÓRIO DE GENÉTICA MOLECULAR HUMANA, UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), MIGUEL ANGELO GASPARETTO FILHO (LABORATÓRIO DE GENÉTICA MOLECULAR HUMANA, UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), CAROLINE GRISBACH MEISSNER (LABORATÓRIO DE GENÉTICA MOLECULAR HUMANA, UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), LUANA CAROLINE OLIVEIRA (LABORATÓRIO DE GENÉTICA MOLECULAR HUMANA, UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), GABRIELA CANALLI KRETZSCHMAR (LABORATÓRIO DE GENÉTICA MOLECULAR HUMANA, UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), VALÉRIA BUMILLER BINI (LABORATÓRIO DE GENÉTICA MOLECULAR HUMANA, UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), MARIA LUIZA PETZL-ERLER (LABORATÓRIO DE GENÉTICA MOLECULAR HUMANA, UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), FRANCIS J MCMAHON (HUMAN GENETICS BRANCH, NATIONAL INSTITUTE OF MENTAL HEALTH, UNITED STATES OF AMERICA), FABIANA LEÃO LOPES (HUMAN GENETICS BRANCH, NATIONAL INSTITUTE OF MENTAL HEALTH, UNITED STATES OF AMERICA), ANGELICA BEATE WINTER BOLDT (LABORATÓRIO DE GENÉTICA MOLECULAR HUMANA, UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)*

Introduction: Mennonites are a Christian European Anabaptist group, which passed through three bottlenecks and lived ~5 centuries in isolated communities, altering the frequency of deleterious genetic variants. Objectives: Evaluate non-melanoma skin cancer (NMSC) prevalence and association with environmental and genetic variants in Mennonites. Methods: We applied a PNS-2013 adapted survey, from 2016-2019, in Mennonites and Non-Mennonites, from Colônia Nova-RS (N=222), Witmarsum-PR (N=160) and Curitiba-PR (N=196). 144 RS exomes were sequenced to >30x coverage, using CGI's combinatorial probe-anchor ligation. They included eight with basocellular carcinoma (BCC) and 34 volunteers without affected first-degree relatives. We evaluated variants with Polyphen-2 score 0.80 and CAAD8805,20, Hardy-Weinberg equilibrium ( $p < 10^{-6}$ ) and call rates >99%, with multivariate logistic regression (PLINKv1.09). Results: Among Mennonites (n=502), 38 (7.6%) were personally affected and 153 (30.5%) reported NMSC family history. In non-Mennonites (n=76), living in the same communities, the NMSC prevalence was 1.3%. Susceptibility was independently associated with hypercholesterolemia (OR=2.83,  $P < 0.01$ ), systemic arterial hypertension (OR=4.51,  $P < 0.001$ ), NMSC family history (OR=4.65,  $P < 0.001$ ) and male sex (OR=5.07,  $P < 0.001$ ). There were nine BCC-associated missense variants with the Mennonites (Cochrane-Armitage  $P < 0.005$ ), independently of sex and age. Seven occur in cancer-associated genes (none with BCC), five are associated with altered gene expression in sun-exposed skin, and six presented high frequency consistent (OR compatible) with a founder effect. Two occurred in four BCC, but not in ten unaffected individuals of the same family, which also had two breast cancer cases (one with 35 years), two with benign glioma (17 and 28 years), one with BCC and melanoma and one with colorectal cancer. Both genes are transcriptional regulators, associated with breast (RRN3\_rs151006368), colon and lung cancer (TCERG1L\_rs139123582). Conclusion: Higher frequencies of specific genetic variants may increase susceptibility to NMSC among Mennonites. Their identification provides better predictions for counseling, helping to prevent familial NMSC.

#### **PE-141 - ANÁLISE DAS DIFERENÇAS ENTRE A DISTRIBUIÇÃO DOS SEXOS E TIPOS DE FENDA ENTRE PACIENTES PERTENCENTES A FAMÍLIAS MULTIPLEX E NÃO MULTIPLEX**

*MARIANA ROTAVA DE CAMPOS SOARES (PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ (PUC-PR)), JULIA DO CARMO MACHADO KNEIPP LOPES (PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ (PUC-PR)), JULIA FAVERSANI BARREIROS CRUZ (PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ (PUC-PR)), SOFIA KRISTHINE PESCH KRUKLIS (PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ (PUC-PR)), THATIANE DOS SANTOS BLAU (PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ (PUC-PR)), ALINE DEBS DINIZ (UNIVERSIDADE POSITIVO (UP)), GIOVANA REZENDE FERNANDES COSTA (UNIVERSIDADE POSITIVO (UP)), SALMO RASKIN (CENTRO DE ATENDIMENTO INTEGRAL AO FISSURADO LABIOPALATAL)*

**Introdução:** Fendas orofaciais são divididas em típicas sindrômicas e não sindrômicas e apresentam etiologia complexa. Famílias multiplex, caracterizadas por dois ou mais integrantes afetados sem parentesco de primeiro grau entre eles, têm sido foco de pesquisas para identificação de variantes gênicas com importância etiológica.

**Objetivo:** Analisar as variáveis sexo e tipo de fenda em pacientes de famílias multiplex e não multiplex, e compará-los.

**Métodos:** Estudo observacional transversal quantitativo. Selecionou-se 2.320 prontuários do centro de referência paranaense, preferindo pacientes cujo DNA foi extraído. Empregando os critérios de exclusão (prontuários incompletos quanto ao tipo de fenda, pacientes adotados, fendas sindrômicas ou atípicas), analisou-se 1.966 prontuários, separados nos grupos multiplex e não multiplex, quanto ao tipo de fenda e sexo dos pacientes, e suas correlações. Utilizou-se o teste estatístico qui-quadrado, com significância de  $p < 0,05$ .

**Resultados:** Dos 534 pacientes de famílias multiplex, 42,2% eram do sexo feminino e 57,8% do masculino. Quanto ao tipo de fenda, 25,7% eram labiais, 60,1% labiopalatais e 14,2% palatais ( $p < 0,05$ ). A fenda palatal mostrou-se mais comum no sexo feminino em relação ao masculino, enquanto a labiopalatal foi mais frequente no sexo masculino do que no feminino ( $p < 0,05$ ). Porém, a labiopalatal prevaleceu em ambos os sexos. Já entre os 1.432 pacientes de famílias não multiplex, 44,1% eram do sexo feminino e 55,9% masculino. Quanto ao tipo de fenda, 25,8% eram labiais, 57% labiopalatais e 17,2% palatais. Comparando os grupos, não houve diferença estatisticamente significativa entre eles quanto à distribuição entre os sexos e tipos de fenda.

**Conclusão:** Não houve diferença estatística significativa nas distribuições de sexo e tipo de fenda entre pacientes de famílias multiplex e não multiplex. A originalidade deste trabalho quanto ao estudo de famílias multiplex é um dado positivo, porém a ausência de outros estudos clínico-epidemiológicos com famílias multiplex impede a comparação destes resultados.

#### **PE-142 - ANÁLISE CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICA DE PACIENTES COM FISSURAS OROFACIAIS TÍPICAS NÃO SINDRÔMICAS**

*THATIANE DOS SANTOS BLAU (CENTRO DE ATENDIMENTO INTEGRAL AO FISSURADO LABIOPALATAL (CAIF)), JULIA DO CARMO MACHADO KNEIPP LOPES (CENTRO DE ATENDIMENTO INTEGRAL AO FISSURADO LABIOPALATAL (CAIF)), JULIA FAVERSANI BARREIROS CRUZ (CENTRO DE ATENDIMENTO INTEGRAL AO FISSURADO LABIOPALATAL (CAIF)), MARIANA ROTAVA DE CAMPOS SOARES (CENTRO DE ATENDIMENTO INTEGRAL AO FISSURADO LABIOPALATAL (CAIF)), SOFIA KRISTHINE PESCH KRUKLIS (CENTRO DE ATENDIMENTO INTEGRAL AO FISSURADO LABIOPALATAL (CAIF)), ALINE DEBS DINIZ (CENTRO DE ATENDIMENTO INTEGRAL AO FISSURADO LABIOPALATAL (CAIF)), GIOVANA REZENDE FERNANDES COSTA (CENTRO DE ATENDIMENTO INTEGRAL AO FISSURADO LABIOPALATAL (CAIF)), SALMO RASKIN (CENTRO DE ATENDIMENTO INTEGRAL AO FISSURADO LABIOPALATAL (CAIF))*

**Introdução:** As fissuras orofaciais são as malformações de cabeça e pescoço congênitas mais comuns, sendo divididas em típicas sindrômicas (FOTS) e não sindrômicas (FOTNS). No Paraná, o Centro de Atendimento Integral ao Fissurado Labiopalatal (CAIF) é referência no atendimento desses pacientes. A definição do perfil clínico-epidemiológico pode auxiliar em propostas e otimização dos tratamentos.

**Objetivo:** Analisar o perfil clínico-epidemiológico de pacientes com FOTNS do CAIF.

**Método:** Estudo de caráter observacional transversal. Selecionou-se 1.796 prontuários, que haviam sido preenchidos por geneticistas, e dentre esses os de pacientes com extração prévia de DNA. Empregando os critérios de exclusão (prontuários sem informação do tipo de fissura, pacientes com FOTS ou fissuras atípicas), analisou-se 1.622 prontuários. Destes, 29 prontuários ausentavam informações de topografia e lateralidade da fenda, restando 1.593 prontuários para essas variáveis. Para avaliar o perfil clínico-epidemiológico, utilizou-se o teste qui-quadrado com significância de  $p < 0,05$ . Analisou-se o sexo dos pacientes, tipo e topografia das fissuras, e suas correlações.

Resultados: Encontrou-se 915 (56,4%) pacientes do sexo masculino, e 707 (43,6%), do sexo feminino, sem diferença significativa. A fissura transforame unilateral foi a mais prevalente, presente em 619 (38,2%) pacientes. Na topografia, destacou-se a esquerda (40,4%). Ao relacionar o sexo com topografia, identificou-se 223 (24,9%) pacientes do sexo masculino com fissuras bilaterais, e 117 (16,8%), do sexo feminino, observou-se 77 (8,6%) pacientes com fissuras medianas do sexo masculino, e 162 (23,2%), do sexo feminino.

Conclusão: No presente estudo observou-se significância nas seguintes correlações: as fissuras pós-forame completa e incompleta foram mais comuns no sexo feminino, e as transforame bilateral e unilateral mais comuns no sexo masculino, a topografia bilateral foi mais comum no sexo masculino, e mediana mais comum no sexo feminino. Estes resultados estão em consonância com a literatura.

#### **PE-143 - FOUNDER EFFECT FOR GENETIC SUSCEPTIBILITY TO DEPRESSION IN BRAZILIAN MENNONITES**

*ESTHER B. LUPION (LABORATÓRIO DE GENÉTICA MOLECULAR HUMANA, DEPARTAMENTO DE GENÉTICA, UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), MICHELE CHRISTIE BOLDT (LABORATÓRIO DE GENÉTICA MOLECULAR HUMANA, DEPARTAMENTO DE GENÉTICA, UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), CAROLINE GRISBACH MEISSNER (LABORATÓRIO DE GENÉTICA MOLECULAR HUMANA, DEPARTAMENTO DE GENÉTICA, UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), GABRIELA CANALLI KRETZSCHMAR (LABORATÓRIO DE GENÉTICA MOLECULAR HUMANA, DEPARTAMENTO DE GENÉTICA, UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), LUANA CAROLINE OLIVEIRA (LABORATÓRIO DE GENÉTICA MOLECULAR HUMANA, DEPARTAMENTO DE GENÉTICA, UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), FRANCIS J. MCMAHON (HUMAN GENETICS BRANCH, NATIONAL INSTITUTE OF MENTAL HEALTH, USA), FABIANA LEÃO LOPES (HUMAN GENETICS BRANCH, NATIONAL INSTITUTE OF MENTAL HEALTH, USA), ANGELICA B. W. BOLDT (LABORATÓRIO DE GENÉTICA MOLECULAR HUMANA, DEPARTAMENTO DE GENÉTICA, UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)*

Introduction: Mennonites are a Christian European Anabaptist group, which passed through three bottlenecks and lived ~5 centuries in isolated communities, reducing genetic diversity and increasing family aggregation of diseases. Objectives: To evaluate the epidemiological profile and identify genetic variants predisposing to depression in this population. Methods: We carried out an epidemiological survey based on the PNS-2013, from 2016-2020, in Mennonites from Colônia Nova (CN-RS) (n=185), Witmarsum (WIT-PR) (n=133) and Curitiba (CTB-PR) (n=165). We also sequenced 144 CN-RS exomes to >30x coverage, using the Illumina HiSeq platform. We compared the variants of 29 exomes belonging to Mennonites with past or present diagnosed depression, with 46 without diagnosed depression and without affected first-degree relatives. We evaluated variants with Hardy-Weinberg equilibrium ( $p > 10^{-6}$ ) and call rates >99%, with multivariate logistic regression (PLINKv1.09). Results: Overall, 23.4% (113/483) of the Mennonites reported past/present diagnosis of depression, which is almost three times the prevalence in the admixed Brazilian population (7.6%). Using multivariate logistic regression, we found an independent association of depression with having a close relative with depression (OR=3.39,  $P < 0.0001$ ), chronic bronchitis (OR=16.0,  $P = 0.025$ ), anemia of unknown cause (OR=2.99,  $P = 0.004$ ), fibromyalgia (OR=9.17,  $P = 0.002$ ) and sunscreen use (protective: OR=0.72,  $P = 0.001$ ). There were 74 variants in 26 genes associated with a dominant effect with depression ( $P < 0.01$ ), of which 53 were associated with mRNA levels in brain tissue (eQTLs). Among the 74, 23 were missense mutations, one caused a frameshift, 15 disrupted and 14 created CpG sites. The minor allele frequency of 31 variants differed significantly from those of European-derived populations, consistent with a founder effect. Furthermore, 30 variants occurred in genes associated with cognitive performance, and five of them, in three genes formerly implicated in depression. Conclusion: High depression prevalence in the Mennonite population may be partly explained by a founder effect increasing allele frequencies of variants associated with susceptibility to depression.

#### **PE-144 - SÍNDROME DE DELEÇÃO 10Q26 COM APRESENTAÇÃO NEUROLÓGICA ATÍPICA ASSOCIADA A DUPLICAÇÃO TERMINAL 2P25.3 - RELATO DE CASO**

*JOÃO GABRIEL VICENTINI KARVAT (PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ), DIOGO WALLACE ROCHA (PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ), DEBORAH TOCKUS ROCHA (HOSPITAL NOSSA SENHORA DAS GRAÇAS)*

Introdução: A deleção terminal do cromossomo 10 foi relatada pela primeira vez em 1978, sendo a existência da síndrome de deleção 10q26 posteriormente levantada, devido a achados clínicos concordantes, como anomalias craniofaciais, de trato urinário e déficits neuropsicomotores. A literatura apresenta mais de 110 casos dessa síndrome, contudo não constam relatos em que a duplicação terminal 2p25.3 mostre-se presente. Relato do caso: Paciente de 2

anos, feminina, quinta filha de casal não-consanguíneo, parto cesáreo, córmica, prematura de 36 semanas, PIG e Apgar 8/9. Pré-natal sem intercorrências clínicas materna. Foram identificados já em ultrassonografia obstétrica megacisterna magna fetal, diminuição cerebelar, megaureter e hidronefrose bilaterais. Fruto de gravidez não programada após esterilização cirúrgica do pai, possui irmã de 13 anos e irmãos trigêmeos de 5 anos (gestação por fertilização), todos hígidos. Ao nascimento, apresentava estrabismo convergente, implantação de orelhas abaixo da linha dos olhos, suspeita de genitália ambígua, hipotonia generalizada, choro fraco, sucção débil e pouca interação social. Triagens neonatais normais. Durante acompanhamento pediátrico, evidenciou-se baixo peso associado a disfagia, e recusa de dieta, baixa estatura e retardo de desenvolvimento neuropsicomotor. Realizou-se SNP-Array de alta densidade, que identificou duplicação terminal de 1,1Mb da banda 2p25.3 do braço curto do cromossomo 2 e deleção terminal de 10,2Mb da região 10q26.13q26.3 do braço longo do cromossomo 10 – compatível com síndrome de deleção 10q26. Discussão: A maioria dos achados clínicos são compatíveis com a síndrome de deleção 10q26, entretanto, os achados de imagem, apesar de compatíveis com suas manifestações neurológicas, não são relatados na literatura atual, o que pode ser justificado pela duplicação terminal em 2p25.3, cujas manifestações clínicas são atualmente desconhecidas. Conclusão: Este relato fornece novos dados para a consolidação das manifestações clínicas relacionadas à síndrome 10q26 e para o estudo das manifestações clínicas da duplicação terminal em 2p25.3.

#### **PE-145 - ASSOCIATION BETWEEN CLEFT LIP AND PALATE WITH OBSTETRIC AND NEONATAL VARIABLES: A CASE-CONTROL STUDY**

*LUÍSA DE SOUZA MAURIQUE (UNIVERSIDADE LUTERANA DO BRASIL), FRANCISCO WILKER MUSTAFA GOMES MUNIZ (UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS), BIBIANA MELLO DE OLIVEIRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), NATHALIA PRESSLER VAZ SILVEIRA (UNIVERSIDADE LUTERANA DO BRASIL), MELISSA CAMASSOLA (UNIVERSIDADE LUTERANA DO BRASIL)*

**Background:** It is suggested that the occurrence of cleft lip/palate (CLP) is multifactorial, but little is known about the associated factors of CLP in neonates admitted to Neonatal Intensive Care Units (ICU).

**Objectives:** This case-control study aimed to assess the prevalence of CLP and its associated variables in neonates admitted to Neonatal ICU.

**Methods:** All medical charts of the neonates born and admitted to the ICU of Hospital Universitário de Canoas, Canoas, Brazil, between 2012 and 2018, were revised. Obstetric and neonatal variables were collected by a trained researcher. In the case group, all neonates with CLP were included. Control group was randomly formed by matching sex, prematurity and month of birth. Neonates with congenital malformation were excluded from the control group. A multivariate model was constructed using logistic regression ( $p < 0.05$ ).

**Results:** The prevalence of CLP was 0.43% ( $n=15$ ), five cases were excluded as pairing was not possible. Therefore, 20 neonates were included in control group. In the final multivariate model CLP was only associated with increased maternal age. For each-year of increase of maternal age, neonates had 35.2% more chance of presenting CLP (95% Confidence Interval: 1.021 – 1.792). **Conclusion:** Higher maternal age was associated with higher occurrence of CLP in neonates admitted to the ICU. No other neonatal and maternal independent variables were associated with CLP. Due to missing data in the charts, interpretation of the current results must be done with caution.

#### **PE-146 - AVALIAÇÃO DE GENÓTIPOS DA APOLIPOPROTEÍNA E EM UMA AMOSTRA DE INDIVÍDUOS COM DOENÇA DE ALZHEIMER DO MUNICÍPIO DE GUARAPUAVA-PR**

*MARIA INEZ DACOREGIO (UNICENTRO), ROGÉRIO PINCELA MATEUS (UNICENTRO), RENAN CASSIANO RATIS (UNICENTRO), ISABELLA KOCIOLEK (UNICENTRO), JULIANA SARTORI BONINI (UNICENTRO)*

A doença de Alzheimer (DA) é uma afecção neurodegenerativa multifatorial progressiva e irreversível, relacionada à fatores ambientais, e a fatores genéticos, como a idade e os polimorfismos no gene da apolipoproteína E (APOE) respectivamente. Três alelos principais são reconhecidos para o gene da APOE: épsilon2, épsilon3 e épsilon4. A variante épsilon4 é considerada como o fator genético de risco para DA esporádica. Os objetivos deste trabalho foram avaliar a presença dos alelos épsilon2, épsilon3 e épsilon4 do gene APOE, suas frequências alélicas e genotípicas, em pacientes com DA de início tardio no município de Guarapuava, Paraná (BR). De uma amostra de 54 pacientes portadores de DA esporádica, foram coletadas amostras de sangue por punção venosa e o DNA foi extraído. Posteriormente à PCR (Polymerase Chain Reaction), os fragmentos amplificados foram digeridos com a enzima de restrição HhaI para genotipagens, através da técnica do polimorfismo de comprimento de fragmento por restrição (RFLP, em inglês). Destes, 47 foram analisados após avaliação dos critérios de inclusão/exclusão. A maior frequência

alélica observada foi para o alelo épsilon3 (67,02%), seguida dos alelos épsilon4 (29,78%) e épsilon2 (3,19%). Foram observados os seguintes genótipos: épsilon2/ épsilon3 (2,13%), épsilon2/ épsilon4 (4,26%), épsilon3/ épsilon3 (44,68%), épsilon3/ épsilon4 (42,55%) e épsilon4/ épsilon4 (6,38%). Esses dados corroboram com outros estudos na América do Sul e em outras regiões do mundo sobre o ApoE4 ser fator de risco para a DA. Assim, conclui-se que devido a sua frequência observada, o gene épsilon4 pode estar relacionado como fator de risco também para a população do sul do Brasil, demonstrando a importância do incentivo às pesquisas científicas nessa área.

#### **PE-147 - FREQUÊNCIA DE MUTAÇÕES DE CFTR NO SUL DO BRASIL E INDICAÇÃO PARA TERAPIAS COM MODULADORES EM PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA**

*ELIANDRA DA SILVEIRA LIMA (PÓS-GRADUAÇÃO EM PEDIATRIA E SAÚDE DA CRIANÇA, PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL), LUÍSE SGARABOTTO PEZZIN (PÓS-GRADUAÇÃO EM PEDIATRIA E SAÚDE DA CRIANÇA, PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL), ANA CAROLINA FENSTERSEIFER (ESCOLA DE MEDICINA, PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL), LAURA DE CASTRO E GARCIA (ESCOLA DE MEDICINA, PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL), LEONARDO ARAÚJO PINTO (CENTRO INFANT, INSTITUTO DE PESQUISAS BIOMÉDICAS, PUCRS)*

O desenvolvimento de drogas que melhoram a função CFTR em certas mutações tem mostrado resultados que podem contribuir para o aumento da expectativa de vida dos pacientes com Fibrose Cística (FC). Assim, o objetivo deste estudo foi o de determinar a distribuição das mutações do gene CFTR em um grupo de crianças e adolescentes acompanhados em um centro multidisciplinar e especializado no tratamento de Fibrose Cística no Hospital São Lucas da PUCRS (HSL-PUCRS), bem como descrever os pacientes os quais seriam candidatos à utilização dessas terapias mutação-específicas. Trata-se de um estudo transversal descritivo que incluiu pacientes acompanhados em um centro de referência em Fibrose Cística, com diagnóstico clínico da doença e com ambos os alelos identificados com mutações causadoras de FC. Assim, foi incluso um total de 92 pacientes. Analisando a amostra, foram identificadas como mais frequentes as mutações F508del, R1162X, G542X e N1303K, o que corresponde às mutações de maior incidência no estado do Rio Grande do Sul. Em relação aos pacientes com indicação para o uso de moduladores de CFTR, identificou-se que 69,9% são candidatos ao uso de Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (Trifakta), 44,6% ao uso de Tezacaftor/Ivacaftor (Symdeko) e 35,9% ao uso de Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi). Para o uso de Ivacaftor (Kalydeco), de acordo com a aprovação da agência brasileira, apenas 2 pacientes (2,2%) são candidatos, enquanto, de acordo com a FDA, 10 pacientes seriam candidatos (10,9%). Além disso, as mutações de classe I e II, as quais são relacionadas a uma maior severidade da doença, foram identificadas em 135 dos 184 alelos (73,3%). Concluiu-se, portanto, que mais de 2/3 dos pacientes inclusos nesse estudo são candidatos ao uso de terapia com moduladores de CFTR.

#### **PE-148 - PROTOCOLOS DE MANEJO EM PACIENTES COM MUTAÇÃO NO PROTO-ONCOGENE RET: SITUAÇÃO DO SISTEMA DE SAÚDE PÚBLICO BRASILEIRO**

*KARINA FERRETTI ZAKRZEWSKI (FAG), MARCOS VELÉRIO ZSCHORNACK (FAG), DIEGO HENRIQUE ANDRADE DE OLIVEIRA (FAG)*

A medicina de precisão vem sendo aprimorada e tornou-se um complemento indispensável à abordagem propedêutica, exames radiológicos e laboratoriais, no caso de doenças hereditárias oncológicas. O diagnóstico torna-se mais objetivo possibilitando a estratificação de membros da família e a intervenção mais precisa no curso da doença. Neste trabalho, foi estudada uma família com mutação hereditária conhecida do proto-oncogene RET e apresentação clínica de Carcinoma Medular de Tireoide (CMT) associado à Síndrome Neoplásica Endócrina Múltipla 2A (NEM 2A). O CMT pode ocorrer tanto na forma esporádica (75%) como na forma familiar (20% a 25%) com padrão de herança autossômica dominante. A forma familiar ocorre como parte da NEM 2A ou 2B, ou apresenta-se como CMT isolado mais raramente. Esse câncer tireoidiano é o mais difícil de diagnosticar e tratar. Sabe-se que pelo menos 50% dos pacientes terão metástases em linfonodos cervicais, sendo que a data do diagnóstico e da intervenção pode impedir esse desfecho. Os membros foram submetidos à testagem genética do RET, em alguns casos tardiamente, devido à falta de adequação pelas diretrizes e pelos protocolos do SUS e à falta de profissionais médicos geneticistas para auxiliar nessa avaliação. A família deste estudo faz parte de uma população de mais de 30 mil cidadãos brasileiros que poderiam ser tratados com mais precisão, caso a testagem genética fosse parte da avaliação de mutação dentro da família. Temos como exemplo um indivíduo submetido à tireoidectomia devido a suspeitas radiológicas, cujo teste genético realizado pós intervenção resultou negativo. Em outros membros mais jovens da família foi identificada a mutação e sinais radiológicos, portanto, submetidos à cirurgia profilática antes do desenvolvimento do CMT. O estudo

demonstra que a aplicação desse conhecimento, por meio de protocolos bem estabelecidos, implica a melhora do rastreio, precisão do diagnóstico e definição do momento de intervenção no curso da doença.

#### **PE-149 - RECURRENT HYPOGLICEMIAS IN 18P DELETION SYNDROME – WHEN SUSPECT HORMONAL DEFICIENCY?**

*KALLIANNA PAULA DUARTE GAMELEIRA (CENTRO DE REFERÊNCIA EM DOENÇAS RARAS DO DISTRITO FEDERAL/HOSPITAL DE APOIO DE BRASÍLIA), JULIANA VASCONCELLOS THOMAS (CENTRO DE REFERÊNCIA EM DOENÇAS RARAS DO DISTRITO FEDERAL/HOSPITAL DE APOIO DE BRASÍLIA)*

**Introduction:** 18p Deletion Syndrome is a rare defect caused by a deletion of all or part of the short arm of the chromosome 18. The incidence is estimated at about 1:40.000 live-born infants. Hypopituitarism has been associated in this syndrome in 13% of the cases. Neonatal hypoglycemia is an ordinary symptom in children with hypopituitarism. **Case Description:** A 6,8 years old girl was referred to the paediatric endocrinologist for recurrent hypoglycemias. She was a daughter of a non consanguineous couple, without any prenatal risk factors, normal weight and length at birth. The craniofacial abnormalities were diagnosed at birth. She had hypoglycemic episode in precoce neonatal period associated with convulsive crises. It was observed either hepatosplenomegaly and cholestasis. She had 4 others hospitalizations for hypoglycemic convulsive crises and in none of them the hypoglycemia was investigated. It was noticed short stature, a poor weight gain specially after the first year of life and a compromised neurodevelopment. The parents neglected the Genetics doctor's appointments and the 18p Deletion Syndrome diagnosis was postponed until 6 years and 5 months – karyotype 46,XX Del (18)(p). The paediatric endocrinologist performed the properly investigation evidencing GH, ACTH and TSH deficiencies.

**Clinical discussion:** The case presents a girl with recurrent hypoglycemia associated to important short stature, craniofacial abnormalities without the properly investigation. The 18q Deletion Syndrome dysmorphic features are not specific and can be found in other genetic syndromes but the association with recurrent hypoglycaemia and a short stature leads to a GH deficiency suspicion. Hormonal deficiencies are rare but in children with hypoglycemia must be investigated.

**Conclusion:** The neonatologists must be aware of serious hypoglycemias in dysmorphic children and the emergency rooms paediatricians also should be more careful in hypoglycemias with short stature and dysmorphias.

#### **PE-150 - FROM CONGENITAL CLUBFOOT TO NAIL-PATELLA SYNDROME: A CASE REPORT**

*RHÉLRISON BRAGANÇA CARNEIRO (CENTRO UNIVERSITÁRIO EDUCARE - UNIFACIMED), ISABELY PEREIRA SANCHES (CENTRO UNIVERSITÁRIO EDUCARE - UNIFACIMED), ARTHUR MENDES VALENTIM (CENTRO UNIVERSITÁRIO EDUCARE - UNIFACIMED), ALEXIA OLIVEIRA CARVALHAES (CENTRO UNIVERSITÁRIO EDUCARE - UNIFACIMED), MARIANA KELY DINIZ GOMES DE LIMA (CENTRO UNIVERSITÁRIO EDUCARE - UNIFACIMED), MAIKY JOSÉ DE OLIVEIRA (CENTRO UNIVERSITÁRIO EDUCARE - UNIFACIMED)*

**Introduction:** Nail-patella syndrome (NPS) is a rare multisystem genetic disease inherited in an autosomal-dominant fashion that affects mesoderm and ectoderm derived tissues. The estimated incidence of this syndrome in the North American population is approximately 4.5 out of 1 million inhabitants. **Case Report:** A 4-year-old female patient, weighing 15 kilograms, 100 centimeters tall, diagnosed at birth with congenital clubfoot (CC) was sent to the orthopedics reference center. The physical examination showed, in addition to the findings of CC, bilateral dysplasia of the patellae, unguis dystrophy with longitudinal clefts on the fingernails, triangular lunula, loss of skin creases overlying the distal interphalangeal joints, swan neck deformity, and elbow pterygium. The same characteristics were observed in the mother who revealed similar cases in the family. After investigation, the child was diagnosed with NPS and continues treatment for CC. **Discussion:** NPS is a fully penetrant autosomal dominant genetic disease with variable expressivity, caused by loss of function in the transcription factor of the LMX1B gene, located in the 9q34 chromosome which regulates protein-coding genes associated with the actin cytoskeleton. This condition is expressed by the diagnostic tetrad of unguis dystrophy, hypoplasia of the patellae, elbows, and pelvis. Nail and patella dystrophy, classic findings, are present in 93% and 95% of the cases, respectively. The triangular lunula is pathognomonic for NPS. Some individuals may develop focal glomerulosclerosis and open angle glaucoma throughout the course of the disease. Despite not having established the connection between NPS and CC, the syndrome is known for causing multiple skeletal abnormalities. **Conclusion:** The NPS is a genetic disease that, despite its rarity, can easily be diagnosed. It is noteworthy that the early diagnosis in children is important to optimize the treatment and allow a reduction in morbidity and mortality.

## **PE-151 - AVALIAÇÃO DE UM PAINEL CLÍNICO DE NGS EM UM SERVIÇO DE REFERÊNCIA PARA DOENÇAS RARAS NO RIO DE JANEIRO – BRASIL**

*JUAN LLERENA JR (IFF-FIOCRUZ), NATANA RABELO (IFF-FIOCRUZ), MARIA EDUARDA GOMES (IFF-FIOCRUZ), ISABELLE MORAES (IFF-FIOCRUZ), CARLOS ROBERTO FONSECA (IFF-FIOCRUZ), ELENICE BASTOS (IFF-FIOCRUZ), DAFNE HOROVITZ (IFF-FIOCRUZ), ANNELIESE BARTH (IFF-FIOCRUZ), PATRÍCIA CORREIA (IFF-FIOCRUZ), SAYONARA GONZALEZ (IFF-FIOCRUZ)*

Apresentamos os primeiros resultados da otimização da técnica de NGS utilizando um painel clínico (6.700 genes - Trusight One Expanded - Illumina). Os primeiros 91 pacientes foram selecionados e classificados através do Human Phenotype Ontology (HPO) visando ampliar o potencial diagnóstico da técnica. 50 pacientes receberam seu diagnóstico definitivo e 14 apresentaram novas variantes ainda em validação quanto à patogenicidade (ACMG, 2021). Em 27 casos serão necessárias novas investigações, incluindo reavaliação clínica. A experiência utilizando o painel customizado superou as expectativas permitindo explorar diferentes cenários: (1) síndromes raras - doença de Salla (SLC17A5), síndrome de Fuhrmann/Al-Awadi/Raas-Rothschild/Schinzel (WNT7A), doença glomúvenosa (GLMN), distrofia muscular de Ullrich (COL6A3), síndrome de Cantú (ABCC9), vitreoretinopatia degenerativa AR (LRP5), distrofia muscular distroglicanopatia tipo C (FKTN), leucodistrofia com calcificações e AVC múltiplos (COL4A1), dentre outras, (2) mudança do manejo clínico - suspeita de xeroderma pigmentosa que resultou em síndrome com baixa probabilidade a tumores apesar da sensibilidade aumentada a UV (OMIM 614640) (UVSSA), (3) nas rasopatias: monitoramento para risco a específicos tumores, mudança de diagnóstico - Noonan para Coffin-Siris (ARID1B), identificação de uma nova variante (LZTR1), e, um caso de duplo heterozigoto dominante (PTPN11, NF1), (4) propor mecanismo atípicos de herança - herança digênica numa família com fenótipo de Ellis Van Creveld em três irmãos (DYNC2H1, C21orf2), síndrome cartilagem-cabelo e glaucoma com dupla mutação recessiva (RMRP, CYP1B1), (5) reversão gênica por recombinação somática na anemia de Fanconi (Grupos A, E, F, L), (6) resolução de problemas técnicos no Sanger por anelamento inadequado dos primers por polimorfismo (Tanatofórico I e Doença Glomúvenosa), e, (7) diferentes fontes de tecido do DNA - a partir de biópsia pulmonar mantida em nitrogênio líquido (displasia alvéolo capilar negativo para FOXF1, FOXC2 e FOXL1). A dinâmica e cooperação das equipes clínica e genômica foram essenciais em todas as etapas.

## **PE-152 - EXPLORANDO O PAPEL DOS LNCRNAS NA DOENÇA DE ALZHEIMER**

*FELIPE VASQUEZ (FMRP-USP), WILLIAN CASTILLO (FMRP-USP), SILVANA GIULLIATI (FMRP-USP)*

A Doença de Alzheimer (DA) é um distúrbio neurodegenerativo progressivo e crônico, sendo uma doença multifatorial, que limita as opções farmacológicas pelas múltiplas vias envolvidas na patogênese. Até o momento não há terapias efetivas para DA. Estudos mostraram que long non-coding RNAs (lncRNAs), estão envolvidos na patogênese de DA. Mais de 300 lncRNAs apresentam expressão desregulada em pacientes com DA. Por esse motivo, eles têm sido descritos como possíveis biomarcadores e possíveis alvos terapêuticos. Dentre os lncRNAs com expressão desregulada, quatro foram escolhidos para estudo, sendo BACE1-AS, 51A, 17A e NDM29. Os lncRNAs escolhidos possuem ligação direta e indireta com a formação de peptídeos A946,, principal componente da patogênese de DA, e estão superexpressos em cérebros com DA. Entretanto, para que novas terapias possam ser propostas, o entendimento de suas estruturas e relação com seus alvos devem ser muito bem compreendidos. O objetivo é utilizar métodos computacionais para a predição de estruturas terciárias dos lncRNAs, fornecendo informações relevantes para que o processo de busca por terapias possa ser levado adiante. Por meio de duas ferramentas, Mfold para predição das estruturas secundárias e 3dRNA para predição da estrutura terciária, foi possível obter as estruturas dos lncRNAs estudados. Foram modeladas 66 estruturas secundárias e as estruturas escolhidas para representar os RNAs foram as estruturas com menor valor de energia livre mínima. Para as estruturas terciárias, foram obtidas 10 para cada lncRNA, as escolhidas para representar as estruturas terciárias dos RNAs são as que possuem o menor valor de energia livre mínima e também as que possuem estruturas homólogas a estrutura secundária. As estruturas modeladas podem determinar um avanço na área, possibilitando a entendimento de seus mecanismos moleculares e interações com drogas farmacológicas, o que pode abrir caminhos para o diagnóstico precoce e a criação de novas terapias.

## **PE-153 - MOLECULAR MECHANISMS OF AUTISM IN A RARE 8P23.1 DUPLICATION SYNDROME**

*MAYTZA MAYNDRA CORRÊA (HOSPITAL INFANTIL JESER AMARANTE FARIA), THIAGO CORRÊA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), MARINO MILOCA RODRIGUES (HOSPITAL INFANTIL JESER AMARANTE FARIA), GISELE ROZONE DE LUCA (HOSPITAL JOANA DE GUSMÃO), LOUISE LAPAGESSE DE CAMARGO PINTO (HOSPITAL JOANA DE GUSMÃO)*

The 8p23.1 duplication is a rare syndrome characterized by mild facial dysmorphism, behavioral abnormality, intellectual disability, congenital heart disease, and autism spectrum disorder (ASD). Our patient presented mild dysmorphism on the face with a prominent front, hypotonia, cardiac anomalies, socialization difficulties, delayed speech, and motor development. The current 8p23.1 duplication syndrome pathogenesis model indicates to be a condition caused by few genes resulting from the duplicated region and their interactions, but the molecular mechanisms that contribute to the pathophysiology of ASD in the syndrome are unclear. Therefore, chromosome microarray (CMA) and systems biology methods were applied to analyze the impact of chromosome rearrangement in 8p23.1 on the presence of ASD. Our results include at least four genes (BLK, GATA4, PINX1, TNKS) from the duplicated region directly connected with proteins previously associated with ASD and significant pathways that can cause neurological disorders in humans when disturbed. Many terms, such as DCC mediated attractive signaling, nephrin interactions, and Wnt signaling pathway are known to play a fundamental role in axon guidance. We identified candidate genes highly expressed in the regions altered in the ASD involved cognitive functions such as the hippocampus, cerebral cortex, amygdala, and basal ganglion. Moreover, in the tissue-specific network, we found interactions between TNKS, described for contributing to ASD in 8p23.1 duplication, and genes with high scores to ASD. Therefore, we point out that the identification of functional relationships between TNKS and many genes previously associated with ASD in cellular networks may indicate perturbations encompassing these components highly expressed in the nervous system involved in significant biological processes, and suggesting a relevant contribution to the genetic basis of ASD in 8p23.1 duplication syndrome.

#### **PE-154 - SÍNDROME DE ANDERMANN: RELATO DE CASO DE UMA SÍNDROME RARA**

*ELLAINÉ DÓRIS FERNANDES CARVALHO (UNICHRISTUS), ARETHA REGIA CRUZ ALBANO (UNICHRISTUS), ISABELLA FERNANDES CARVALHO (UNICHRISTUS), EDSON LOPES DA PONTE (UNICHRISTUS), TATIANA PASCHOALETTE RODRIGUES BACHUR (UECE), MARIA DENISE FERNANDES CARVALHO (UECE)*

Introdução: A Síndrome de Andermann (AS) é uma doença rara autossômica recessiva causada por variantes patogênicas no gene SLC12A6 que codifica o co-transportador de cloreto de potássio KCC3, acarretando uma neuropatia sensorial e motora progressiva de início precoce com agenesia variável do corpo caloso. A síndrome é frequente na população franco-canadense na região de Quebec devido a um efeito fundador, mas é muito rara fora do Canadá. No Brasil, apenas dois casos foram relatados. Descreveremos uma paciente com diagnóstico clínico e molecular de AS.

Relato do caso: M.H.S, 4 anos, sexo feminino, filha de pais consanguíneos. Ao exame clínico apresenta atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, dismorfismos faciais, hipotonia, fraqueza muscular de predomínio proximal, arreflexia, miofasciculações em língua e escoliose. A ressonância cerebral demonstrou agenesia total do corpo caloso. Foi detectada atividade epileptiforme em eletroencefalograma. Apresentou eletroneuromiografia compatível com comprometimento da ponta anterior e polissonografia denotando síndrome de apnéia do sono. O estudo molecular para Atrofia Muscular Espinhal (AME) foi normal. O exoma demonstrou uma variante em homozigose no gene SLC12A6 confirmando a AS.

Discussão: Na literatura, a AS foi raramente relatada, mas pode ser subdiagnosticada ou ter diagnóstico incorreto com paralisia cerebral ou outras doenças neuromusculares, sendo o principal diagnóstico diferencial a AME, cujas principais características clínicas diferenciais em relação à essa outra condição muscular são: presença de dismorfismos faciais típicos e agenesia do corpo caloso.

Conclusão: Salientamos a importância do conhecimento da AS, visto que ela poderá ser diagnosticada através do exame clínico associado a alguns exames complementares como eletroneuromiografia e ressonância magnética, mesmo sem a disponibilidade dos exames moleculares. O diagnóstico correto é fundamental a fim de um adequado aconselhamento genético, tratamento e busca de novas estratégias terapêuticas para essa condição genética.

#### **PE-155 - EXPLORATION OF THE IN SILICO ACTIVITY OF ALKALOIDS PRESENT IN CALIPHURIA SUBEDENTATA WITH RECEPTORS ACHE, BCHE, GSK-3946, AND PPAR947,**

*RAUNI BORGES MARQUES (UNIVERSITY OF SÃO PAULO), WILLIAM ORLANDO CASTILLO-ORDÓÑEZ (UNIVERSITY OF CAUCA), SILVANA GIULIATTI (UNIVERSITY OF SÃO PAULO)*

Alzheimer's disease (AD) is a multifactorial chronic progressive neurodegenerative disease characterized by drastic memory loss, behavioral changes and decline in cognitive function. Existing therapies are used as a symptomatic treatment. The enzymes acetylcholinesterase (AChE) and butyrylcholinesterase (BChE) are glycoproteins that have the ability to degrade acetylcholine (ACh). Among the many aberrant signalling pathways in AD, very important targets such as the enzyme glycogen synthase kinase 3 beta (GSK3946,) have been shown to have an important role in the process of activating the tau protein through phosphorylation. It is also known that PPAR947, agonists reduce pathologies related to amyloid plaques of proteins and tau, inhibit neuroinflammation and improve memory in patients with mild to moderate AD. The objective of this work is to evaluate the interactions between the alkaloids present in *Caliphurria subedentata* with the receptors AChE, BChE, GSK3946, and PPARy. The tertiary structures of the AChE, BChE, GSK3946, and PPAR947, have already been resolved and are deposited in the Protein Data Bank database (<https://www.rcsb.org/>), and were obtained in pdb file format. The chemical structures of the alkaloids were obtained from public repository PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>). The selected alkaloids were Galantamine, Ly-corine, Homolycorine, Trisphaeridine, Haemanthamine and 3-Epimacronine. In addition, the Galantamine molecule was used as a control among AChE and BChE receptors. For the GSK3946, receptor, the ATP molecule was used as a control since the ATP binding site in the GSK-3946, molecule is considered the most used in rational drug design. For the PPARy, the molecule Pioglitazone is used. The results obtained in this study indicated that, for AChE, BChE, GSK3946, and PPARy, the molecules Lycorine and Homolycorine stood out in relation to the control.

### **PE-156 - PERFIL GENÔMICO DOS EPENDIMOMAS DA INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA: IDENTIFICAÇÃO DE ALTERAÇÕES GENÉTICAS PARA DETERMINAÇÃO PROGNÓSTICA E TERAPÊUTICA**

*DÉBORA CABRAL DE CARVALHO CORRÊA (INSTITUTO DE ONCOLOGIA PEDIÁTRICA-GRAACC/UNIFESP), INDHIRA DIAS OLIVEIRA (INSTITUTO DE ONCOLOGIA PEDIÁTRICA-GRAACC/UNIFESP), FRANCINE TESSER-GAMBA (INSTITUTO DE ONCOLOGIA PEDIÁTRICA-GRAACC/UNIFESP), MARIA TERESA DE SEIXAS ALVES (INSTITUTO DE ONCOLOGIA PEDIÁTRICA-GRAACC/UNIFESP), NASJLA SABA-SILVA (INSTITUTO DE ONCOLOGIA PEDIÁTRICA-GRAACC/UNIFESP), ANDREIA MARIA CAPELLANO (INSTITUTO DE ONCOLOGIA PEDIÁTRICA-GRAACC/UNIFESP), PATRÍCIA DASTOLI (INSTITUTO DE ONCOLOGIA PEDIÁTRICA-GRAACC/UNIFESP), SÉRGIO CAVALHEIRO (INSTITUTO DE ONCOLOGIA PEDIÁTRICA-GRAACC/UNIFESP), ANTÔNIO SERGIO PETRILLI (INSTITUTO DE ONCOLOGIA PEDIÁTRICA-GRAACC/UNIFESP), SILVIA REGINA CAMINADA DE TOLEDO (INSTITUTO DE ONCOLOGIA PEDIÁTRICA-GRAACC/UNIFESP)*

**Introdução e Objetivo:** O ependimoma (EPN) é o terceiro grupo de tumor cerebral mais comum em crianças e adolescentes e apesar dos avanços no seu tratamento, 40% dos tumores são incuráveis. Um painel genético baseado no sequenciamento de nova geração (NGS) e desenvolvido exclusivamente para as principais neoplasias pediátricas é essencial na determinação prognóstica e terapêutica dos EPN, uma vez que este tumor compreende diversos subgrupos moleculares com características únicas. Assim, este trabalho teve como objetivo detectar e investigar alterações genéticas, com potencial marcador prognóstico e alvo terapêutico nos EPN da infância e adolescência, utilizando a estratégia de NGS.

**Métodos:** Foram selecionadas 61 amostras de EPN classificadas de acordo com a localização tumoral: 42 de fossa posterior (PF), 14 supratentorial (ST) e cinco de medula espinal (SP). As amostras foram submetidas ao NGS para a identificação de variantes genéticas através do painel OncoPrint Childhood Cancer Research Assay (OCCRA).

**Resultados:** Variantes genéticas de origem somática foram identificadas em 24 das 61 (39,3%) amostras sequenciadas, sendo a maioria de PF (62,5%). Foram observados 14 genes alterados e 20 variantes genéticas, das quais as SNVs foram responsáveis por 50,0% dos casos. Mais de 90,0% de todas as variantes detectadas são classificadas como patogênicas ou provavelmente patogênicas. As variantes mais comumente identificadas envolvem os genes CIC, JAK2 e ASXL1, e ainda não haviam sido descritas em amostras de EPN. Ainda, as curvas de sobrevida global mostraram uma diferença estatística significativa entre os subgrupos de EPN ( $X^2=9,51$ ,  $p<0,0086$ ), sendo que os pacientes com PF-EPN apresentaram uma menor taxa de sobrevida global (33,3%) quando comparados aos pacientes com ST-EPN (78,6%) ( $p<0,007$ ).

**Conclusão:** O perfil genômico pelo painel OCCRA revelou alterações moleculares que ainda não haviam sido descritas em EPN, destacando a importância clínica na identificação de novas variantes genéticas para a determinação prognóstica e terapêutica desses pacientes.

## **PE-157 - RARE SIMPSON-GOLABI-BEHMEL SYNDROME X-LINKED REVEALED BY CHROMOSOMAL MICROARRAY (CMA).**

*TIAGO FERNANDO CHAVES (UFSC), LUIZA OCAMPOS CID FERNANDES (UFSC), LOUISE LAPAGESSE DE CAMARGO PINTO (HOSPITAL INFANTIL JOANA DE GUSMÃO), MARISTELA OCAMPOS (LABORATÓRIO NEUROGENE), INGRID TREMEL BARBATO (LABORATÓRIO NEUROGENE), GISELE ROZONE DE LUCA (HOSPITAL INFANTIL JOANA DE GUSMÃO), YARA COSTA NETTO MUNIZ (UFSC), ANGELICA FRANCESCA MARIS (HOSPITAL INFANTIL JOANA DE GUSMÃO)*

Background: The rare Simpson-Golabi-Behmel syndrome (SGBS, OMIM312870) is characterized by prenatal and postnatal macrosomia, craniofacial dysmorphism and a wide spectrum of skeletal anomalies, such as spinal fusion, scoliosis, rib anomalies, congenital hip dislocation, large hands and post-axial polydactyly. Other findings include: supernumerary nipples, diastasis reti/umbilical hernia, congenital heart defects, genitourinary/gastrointestinal abnormalities. Affected individuals have increased risk for embryonic neoplasia and may have intellectual disabilities, with or without neuro-structural changes. SGBS is associated with mutations with loss of function in GLYPICAN-3 (GPC3, OMIM\*300037). We report the genetic findings of a boy with a 797 Kpb deletion on chromosome Xq26.2 (arr[hg19]Xq26.2(132,496,731-133,293,329)x0) detected by chromosomal microarray (CMA), involving the GPC3 gene and exon 1 of GPC4.

Case Presentation: The boy, son of non-consanguineous parents, referred for consultation with the geneticist at 46 days of age due to alteration of the immunoreactive trypsin, presented: macrosomia, macroglossia, abdominal distension, scaphocephaly, diastasis of rectus, malar hypoplasia, shallow nasal bridge, retroverted ears and nystagmus. At 3 months of age, he was hospitalized for investigation of genetic syndrome when was detected: ureteropelvic stenosis in the right kidney, mild supratentorial ventricular ectasia and thinning of the corpus callosum, an important hydrocele in the left testis and a slight hydrocele in the right and distention of intestinal loops. In his 6th month, presenting ADNPM, genetic alterations were investigated. The CMA result revealed a pathogenic microdeletion of 797 Kpb in Xq26.2, involving the GPC3 gene and exon 1 of the GPC4 gene.

Discussion and Conclusions: The GPC3 and GPC4 genes are members of the glypican family, proteoglycans that bind to the exocyttoplasmic surface and participate in the regulation of growth factor signaling, being highly expressed in embryonic mesoderms, prone to excessive growth in SGBS. We report a pathogenic hemizygotic microdeletion of the GPC3 gene, leading to phenotypes characteristic of Simpson-Golabi-Behmel syndrome.

## **PE-158 - VIRTUAL SCREENING DE PEQUENAS MOLÉCULAS NATURAIS CONTRA A RAB10 PARA O TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER**

*LEVY ALVES (UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), WILLIAN ORLANDO CASTILLO ORDOÑEZ (UNIVERSIDADE DE CAUCA), SILVANA GIULIATTI (UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO)*

A doença de Alzheimer (DA) é uma enfermidade neurodegenerativa, poligênica e multifatorial associada ao envelhecimento. Apesar dos avanços nos investimentos, diagnósticos e tratamento, até o momento não há cura eficaz para essa doença. Diversos alvos enzimáticos foram e ainda são estudados na tentativa de descobrir novos medicamentos para o tratamento da DA. No entanto, as Rab GTPases ainda são relativamente inexploradas. Estudos recentes indicam que o knockdown da Rab10 reduz a produção de peptídeos beta amilóides de 42 aminoácidos (A946,42) no parênquima cerebral, tornando-a um alvo promissor para o tratamento da DA. A fim de identificar potenciais inibidores da Rab10, utilizamos a técnica de virtual screening baseado em estrutura (VSBE) considerando um subconjunto de 80763 compostos naturais com propriedades druglike do ZINC Database. A estrutura da Rab10 (PDB ID: 5SZJ, 2,66 Å) foi baixada do Protein Data Bank (PDB) e o programa Modeller foi usado para preencher os átomos ausentes do cristal. O programa Autodock Vina foi usado para o estudo do VSBE, onde foi realizado três etapas sequenciais com o objetivo de filtrar potenciais inibidores contra a Rab10. A exaustividade da simulação da primeira, segunda e terceira etapa, foi 10, 20 e 70, respectivamente. As energias de ligação dos nucleotídeos GDP e de GTP foram usadas como controle. Desse modo, foi possível pré-selecionar 46 compostos com energia de ligação 8804, -11 Kcal/mol. As propriedades ADME destes compostos foram avaliadas por meio do uso do programa SwissADME, onde foi possível identificar 4 potenciais inibidores com farmacocinética desejável. Nossos resultados sugerem que compostos derivados de benzodioxol e benzopirona podem possuir características farmacológicas favoráveis de potenciais inibidores competitivos contra a Rab10.

## **PE-159 - MECANISMOS EPIGENÉTICOS DA CALIPHRURIA SUBEDENTATA E GALANTAMINE PARA A DIFERENCIAÇÃO NEURAL DAS CÉLULAS SH-SY5Y COMO MODELO PARA ALZHEIMER**

*SILVANA GIULIATTI (UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), LEVY BUENO ALVES (UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), NOHELIA CAJAS (UNIVERSIDADE DE CAUCA), WILLIAN ORLANDO CASTILLO ORDOÑEZ (UNIVERSIDADE DE CAUCA)*

A Doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa definida por alterações genéticas e epigenéticas. A natureza dinâmica das marcas epigenéticas e sua participação em processos como maturação, plasticidade neural, envelhecimento e reprogramação de genes as tornam importantes alvos para serem investigadas em etiologias complexas como Alzheimer. Há uma correlação entre DA e hipometilação das regiões promotoras dos genes PSEN1, PSEN2 e BACE. As modificações das histonas são reguladas pelas enzimas histona acetiltransferase (HATs) que relaxam a cromatina adicionando grupos acetil e histona desacetilase (HDACs), que removem grupos acetil. O equilíbrio entre HATs e HDACs é um evento chave no controle do crescimento e diferenciação neuronal. A expressão de HDAC2, HDAC3 e HDAC7 está associada às regiões do cérebro implicadas na memória e no aprendizado. Alcalóides pertencentes à família Amaryllidaceae têm atividade anticolinérgica e capacidade de regular os danos ao DNA e a morte neuronal. Estudos mostraram que o extrato de *C. subdentata* e seus alcalóides modulam a través da inibição da AChE e antígeno toxicidade a morte neuronal induzida pelo peptídeo beta amilóide (A946, (1-42). Assim, investigamos *in vitro* e *in silico* possíveis mecanismos epigenéticos pelos quais o extrato de *C. subdentata* e seus alcalóides regulam a diferenciação e a sobrevivência neural contra a neurotoxicidade induzida pelo A946,(1-42 em células SH-SY5Y. Resultados *in vitro* mostraram que o extrato não alterou os padrões de metilação. Embora pequenas mudanças na metilação dos promotores do DNA em células vulneráveis possam não ser detectadas homogeneamente, elas podem ser suficientes para a progressão da doença. Análises *in silico* mostraram que a interação HDCA2 e HDCA3 apresentam maior afinidade com Ismine e HDCA7 com Maritidine, mostrando estabilidade dos alcalóides nos sítios ativos. Possivelmente os mecanismos epigenéticos do extrato estejam mais associados à regulação de histonas do que à metilação

## **PE-160 - SUSCETIBILIDADE GENÉTICA PARA DEPRESSÃO: POLIMORFISMO RS53576 NO GENE DOS RECEPTORES DA OCITOCINA (OXTR).**

*JOSÉ ARLINDO OLIVEIRA NETO (UFCG), MARIA DANTAS NUNES BEZERRA (UFCG), SARAH LAÍS SILVA DE FREITAS (UFCG), GEORGE HAMILTON GOMES ALVES (UFCG), ARTHUR ALVES COSTA CORDEIRO (UFCG), JÚLIA SIMÕES DE OLIVEIRA (UFCG), RODRIGO ASSIS MACHADO DE ARAÚJO (UFCG)*

Introdução: Ocitocina é um hormônio peptídico, produzido pelo hipotálamo, que participa na formação de processos emocionais e de cognição social. Estudos tentam confirmar uma forte relação entre a variante rs53576 do gene OXTR e a depressão, doença psiquiátrica bastante comum e de caráter multifatorial. Objetivo: Verificar o impacto genético do polimorfismo rs53576 do gene OXTR em pessoas com depressão. Metodologia: Nas bases de dados Biblioteca Nacional dos Estados Unidos (PubMed), Scielo e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), utilizou-se dos descritores “polymorphism rs53576”, “oxytocin receptor gene (OXTR)”, “depression” e do operador booleano “and”. Foram incluídos os estudos em língua inglesa ou portuguesa, no intervalo de tempo de 12 anos e excluídos artigos duplicados, que não atenderam ao objetivo e que utilizaram animais. Resultados: Após análise dos 14 estudos selecionados, pode-se confirmar que gene OXTR, possui três representações (G/G, G/A e A/A), sendo o alelo G mais relacionado com a sociabilidade e a empatia, e o alelo A mais relacionado com situações de disfunção social. Em 9 estudos, pacientes com a presença de pelo menos um alelo A (G/A ou A/A), apresentaram relação íntima com a presença de distúrbios depressivos. É essencial destacar a idade precoce do aparecimento dos sintomas de depressão nesses indivíduos, além da relação com o histórico de depressão materna ou com problemas durante a infância. Nos demais trabalhos, ou não foi possível confirmar relação entre depressão e polimorfismo, ou o resultado foi paradoxal, pois a presença de depressão nos pacientes homocigotos para G foi mais significativa, situação inesperada. Conclusão: É sugestivo pensar que a variante rs53576 do gene OXTR (alelo A), tenha relação íntima com o desenvolvimento de depressão, porém, para confirmação, faz-se necessário que mais estudos sejam formulados na área, possibilitando uma melhor abordagem e uma melhor conduta para com esses pacientes.

## **PE-161 - SÍNDROME DE DOWN E A COVID 19: ASSOCIAÇÃO FISIOPATOLÓGICA POTENCIALMENTE GRAVE.**

*MARIA DANTAS NUNES BEZERRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE-UFCG), JOSÉ ARLINDO OLIVEIRA NETO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE-UFCG), SARAH LAÍS SILVA DE FREITAS (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE-UFCG), GEORGE HAMILTON GOMES ALVES (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE-UFCG), ARTHUR ALVES COSTA CORDEIRO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE-UFCG), JÚLIA SIMÕES DE*

Introdução: A Síndrome de Down (SD) é a aneuploidia mais comum, decorrente da trissomia do cromossomo 21, de translocações ou de mosaicismos. Indivíduos com esse distúrbio genético cursam com atraso no desenvolvimento, características dismórficas típicas, sobrepeso e obesidade, problemas cardiopulmonares congênitos, problemas gastrointestinais e um sistema imunológico disfuncional. Dessa forma, com destaque ao último problema exposto, o presente estudo enfoca as complicações advindas da associação do SARS-CoV-2 e de pessoas com SD. Objetivo: Analisar e evidenciar a gravidade do quadro de indivíduos com Síndrome de Down que tiveram COVID-19. Metodologia: A pesquisa foi realizada nas bases de dados Scielo e PubMed, utilizando os descritores “Down Syndrome”, “COVID-19” e o operador booleano “and”. Foram excluídos os artigos duplicados e os com ausência do objetivo proposto e incluídos trabalhos nas línguas portuguesa e inglesa, publicados desde 2020, que avaliavam as complicações nos indivíduos com SD que contraíram o coronavírus. Resultados: De acordo com os 14 estudos incluídos, pacientes com SD, principalmente na fase adulta, apresentam um aumento das citocinas circulantes pró-inflamatórias e uma hiperativação da sinalização imunológica, especialmente, do IFN. Isso ocorre devido a superexpressão de genes que estabelecem papéis no controle imunológico. Somado a isso, o SARS-CoV-2 apresenta um conjunto de estratégias anti-IFN e usa uma enzima humana codificada pelo gene TPMRSS2, que também se encontra com maior expressão no cromossomo 21. Dessa forma, essas alterações, somadas a outras comorbidades também presentes, desempenham papel central na gravidade e no aumento da mortalidade da doença pelo Novo Coronavírus (2019-nCoV) em pacientes com Down, induzindo uma resposta inflamatória e imune excessiva, que não fornecerá proteção contra o vírus e levará a um severo desfecho. Conclusão: Constatou-se que a combinação fisiopatológica, de indivíduos com SD que contraíram o coronavírus, culmina com um desfecho potencialmente grave e com índice de morbimortalidade maior que a população comum.

#### **PE-162 - CASE REPORT OF AN INDIVIDUAL WITH CHROMOSOME 9P DELETION SYNDROME**

GABRIELA GONDIM MOURA (UFMT), GEORGES BADIN HOFMEISTER (UFMT), KARINA ARAGÃO FERRAZ (UFMT), LUÍSA BERTOLDI AGUILAR (UFMT), MILENA YUMI COMETTI OZAKI (UFMT), BRUNO BATISTA SANTANA VALADARES (UFMT), IRVELY LUANA MUNIZ SANTOS (UFMT), BIANCA BORSATTO GALERA (UFMT), GLÁUCIA CHIYOKO AKUTAGAVA MARTINS (UFMT), MARCIAL FRANCIS GALERA (UFMT)

Introduction: Chromosome 9p deletion syndrome (OMIM 158170) consists in a rare structural chromosomal abnormality. In addition to intellectual disability, common clinical features include trigonocephaly, prominent forehead, malformed external ears, hypertelorism, and hypertonia.

Case report: Male patient was born from a pregnancy of consanguineous parents. Parents reported a prior miscarriage. Patient was born at 36 weeks by caesarean section (weight 2.88 kg, height 44cm). Four days after delivery, the patient underwent corrective surgery to repair an omphalocele. Karyotype analysis showed a deletion in the short arm of chromosome 9 [46,XY,del(9)(p22)] and since then, the patient is in a regular follow-up schedule. During the first 24 months, the patient presented age-inappropriate global development, presenting delay to walk and talk, in addition to distinctive facial features, presenting ocular hypertelorism and prominent forehead. Currently, the patient is 31 months old, and has learned to walk, weighs 11.55 kg, and speaks few words. Based on the Denver Scale, speech delay was observed. The patient is also on a periodic follow-up schedule with an ophthalmologist due to severe myopia.

Discussion: The prominent forehead and hypertelorism combined with age-inappropriate global developmental delay are consistent with the chromosome 9p deletion syndrome. The omphalocele is an important differential of this case, as it is not among the most common features. However, the combined presentation of chromosome 9p deletion syndrome with omphalocele is not unprecedented.

Conclusion: Due to the global developmental delay caused by the chromosome 9p22 deletion, the patient is currently in a regular medical follow-up schedule. In this case, the anamnesis and careful physical examination were fundamental for diagnosis and identification this unusual deletion.

#### **PE-163 - SOTOS SYNDROME REVEALED BY CHROMOSOMAL MICROARRAY (CMA).**

LUÍZA OCAMPOS CID FERNANDES (LABORATÓRIO DE POLIMORFISMOS GENÉTICOS (LAPOGE), UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA), TIAGO FERNANDO CHAVES (LABORATÓRIO DE POLIMORFISMOS GENÉTICOS (LAPOGE), UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA), LOUISE LAPAGESSE DE CAMARGO PINTO (HOSPITAL INFANTIL JOANA DE GUSMÃO), MARISTELA OCAMPOS (LABORATÓRIO NEUROGENE), INGRID TREMEL BARBATO (LABORATÓRIO

*NEUROGENE), GISELE ROZON DE LUCA (HOSPITAL INFANTIL JOANA DE GUSMÃO), YARA COSTA NETTO MUNIZ (LABORATÓRIO DE POLIMORFISMOS GENÉTICOS (LAPOGE), UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA), ANGELICA FRANCESCA MARIS (HOSPITAL INFANTIL JOANA DE GUSMÃO)*

Background: In Sotos syndrome (OMIM 117550), there are three main characteristics: facial dysmorphia (broad, prominent forehead shaped like dolichocephalic head, sparse frontotemporal hair, cleft palate, malar flush, long / narrow face, long chin), cognitive impairment, such as learning disability (delayed initial development, intellectual disability) and premature overgrowth (height and/or head circumference 8805,2 SD above average). Other features include cardiac anomalies, advanced bone age, joint hyperlaxity with or without planus feet, kidney anomalies, cranial abnormalities, scoliosis, seizures, maternal eclampsia, neonatal complications and behavioral impairments. The diagnosis is established by the identification of a heterozygous pathogenic variant in the NSD1 gene or a deletion in haploinsufficiency, because the gene is dose sensitive.

Case Presentation: A girl referred by the endocrinologist for genetic investigation of Sotos Syndrome at 6 months and 18 days old due to adrenal insufficiency.

In physical examination, she presented frontal boss, anteriorized right ear, acromegaly of hands and feet, flexible and bilateral flat valgus foot and direct positional posterior plagiocephaly. In addition, it was noted growth above the 95th percentile and delayed neuropsychomotor development with impaired speech and language (difficulty in speech, only simple sentences, difficulty understanding) and malformation of the heart valve and systolic murmur. The patient, currently ~ 6 years old, started walking after the 2nd year of life. The chromosomal microarray (CMA) revealed a 2.023 Kpb deletion on chromosome 5 (arr[hg19]5q35.2q35.3(175,416,095-177,439,550)x1), involving 27 OMIMs genes, including NSD1.

Discussion and Conclusions: The NSD1 gene (OMIM \* 606681) participates in epigenetics, binding close to promoter elements to regulate transcription through interactions with RNA polymerase II and methylation of H3K36 (methylation of Histone 3 lysine), important for normal embryonic development. We report the genetic diagnosis of Sotos syndrome by detecting the deletion of one of the copies of the NSD1 gene revealed by CMA.

#### **PE-164 - CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH TTR MUTATIONS AND POLYNEUROPATHY MANIFESTATIONS OF HEREDITARY TRANSTHYRETIN AMYLOIDOSIS: INSIGHTS FROM A GENETIC TESTING PROGRAM**

*SAMI KHELLA (UNIVERSITY OF PENNSYLVANIA), KEYUR SHAH (VCU HEALTH SYSTEM), DIEGO DELGADO (TORONTO GENERAL HOSPITAL), CATHERINE MARTI (PIEDMONT HEART INSTITUTE), ANDREW KELLER (PENNSYLVANIA STATE UNIVERSITY COLLEGE OF MEDICINE), JOHN JEFFERIES (METHODIST UNIVERSITY OF TENNESSEE CARDIOVASCULAR INSTITUTE), MEGHAN TOWNE (AMBRY GENETICS), ARVIND NARAYANA (AKCEA THERAPEUTICS), KEMI OLUGEMO (AKCEA THERAPEUTICS), DEILYS GONZALEZ VAZQUEZ (PTC FARMACÊUTICA DO BRASIL, LTDA)*

Background: hATTR is a progressive and fatal disease caused by mutations in the transthyretin gene (TTR) that result in the deposition of misfolded TTR protein in major organs and systems, leading to multisystem dysfunction. Patients often experience a mixed phenotype of both cardiomyopathy and polyneuropathy. Early diagnosis, which can be facilitated with genetic testing, is key to achieve optimal patient outcomes.

Objective: To characterize the clinical profile of patients suspected of having hereditary transthyretin amyloidosis (hATTR or ATTRv [variant]) with polyneuropathy.

Design/Methods: This analysis utilized data from patients enrolled in the hATTR Compass program, a confidential genetic testing program offered in the United States (including Puerto Rico) and Canada for patients suspected of having hATTR with polyneuropathy or with a family history of hATTR.

Results: Of 718 patients with a confirmed pathogenic TTR mutation, 345 had 8805,1 symptom consistent with polyneuropathy. The mean age of these symptomatic patients was 69 years, most were male (59%) and African American (70%). A minority of patients reported a family history of hATTR (18%). Cardiologists and neurologists referred 65% and 8% of symptomatic patients, respectively. Patients who reported on pre-diagnosis experience (10%) saw an average of 2.4 doctors before their genetic testing visit. Patients presented with a variety of symptoms/manifestations including heart disease (53%), sensory dysfunction (44%), bilateral carpal tunnel syndrome (26%), motor dysfunction (26%), and autonomic dysfunction (24%). Of note, patients with the p.F53L mutation, generally considered a predominantly neurologic phenotype mutation, presented with heart disease.

Conclusion: Diagnosis of hATTR amyloidosis is challenging, as many patients see multiple doctors before being diagnosed and many do not have a known family history of hATTR. Patients with hATTR often present with polyneuropathy and cardiomyopathy symptoms. Recognition of hATTR symptoms and performing genetic testing facilitates diagnosis of this debilitating and fatal disease.

#### **PE-165 - AGONISTAS ADRENÉRGICOS E A SÍNDROME DE TOURETTE: UMA ANÁLISE SOBRE A CLONIDINA.**

*GEORGE HAMILTON GOMES ALVES (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE), MARIA DANTAS NUNES BEZERRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE), JOSÉ ARLINDO OLIVEIRA NETO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE), SARAH LAÍS SILVA FREITAS (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE), ARTHUR ALVES COSTA CORDEIRO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE), RODRIGO ASSIS MACHADO DE ARAÚJO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE)*

Introdução: A Síndrome de Tourette (ST) é um distúrbio neuropsíquico caracterizado pela presença de tiques, atos involuntários e repetidos, que afetam a socialização e trazem máculas ao bem-estar psíquico dos pacientes. A aplicação de agonistas adrenérgicos, sobretudo a clonidina, geralmente utilizada como anti-hipertensivo, tem se mostrado uma promissora alternativa medicamentosa ao tratamento da ST, contudo, sua eficácia e seu potencial para efeitos adversos (EAs) têm sido questionados. Objetivo: Analisar e discutir a viabilidade da clonidina para o tratamento da Síndrome de Tourette. Metodologia: Foi feita uma busca na base de dados PubMed, norteadas pelos descritores "Tourette's syndrome" e "clonidine", além do operador booleano "and", para a realização deste estudo. Foram encontrados quatorze artigos no intervalo de tempo de doze anos, na língua inglesa, dos quais foram excluídos os artigos que não atendiam ao objetivo solicitado. Resultados: Em dois estudos envolvendo crianças com ST foi constatada uma eficiência de cerca de 81,34% da clonidina na melhora dos tiques, utilizando como parâmetro a Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS), além da presença de EAs em apenas 2,07% dos pacientes, sendo esses efeitos considerados leves (diminuição da P.A. e tontura). Nos demais estudos foram reveladas uma melhora significativa no Total Tic Score médio da YGTSS no início e após tratamento com clonidina (25,2 x 21,8) e um bom perfil de tolerância à clonidina no tratamento de adultos portadores da ST, com efeitos adversos considerados leves e relativamente pouco frequentes, relacionados exclusivamente a altas doses iniciais da medicação. Conclusão: A clonidina mostrou-se relevantemente eficiente e com baixo risco de efeitos adversos na população com ST, sendo estes raros e, quando notados, considerados leves, tornando-se, assim, uma alternativa promissora à melhoria de vida dos pacientes.

#### **PE-166 - POLIMORFISMO -1306 C>T DO GENE MMP-2 COMO MARCADOR MOLECULAR PROGNÓSTICO DO CARCINOMA EPIDERMÓIDE DE CABEÇA E PESCOÇO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

*MARIA CLARA DE ARAÚJO JALES (UFRN), MARCELO DOS SANTOS (UFRN), LEONARDO THIAGO DUARTE BARRETO NOBRE (UFRN), RAFAEL BARROS GOMES DA CÂMARA (UFRN)*

Pouco se sabe sobre em que medida determinados polimorfismos de nucleotídeos únicos têm a capacidade de afetar a suscetibilidade dos indivíduos para o desenvolvimento do câncer de células escamosas. Objetivo: Revisar sistematicamente os estudos clínicos sobre a influência de polimorfismos do gene da metaloproteinase de matriz-2 no risco para o desenvolvimento do carcinoma epidermoide de cabeça e pescoço. Método: Procedeu-se com uma seleção de artigos científicos através do acesso às bases de dados MEDLINE via (PubMed e Scielo) e Lilacs, mediante os estudos encontrados após a combinação de palavras-chave. A qualidade metodológica dos artigos foi avaliada por meio da Newcastle-Ottawa scale. Resultados: Sete trabalhos investigaram a relação entre o risco de desenvolvimento de câncer de cabeça e pescoço e polimorfismos relacionados à proteinase de matriz-2, dentre os quais: -1306 C>T e -735 C>T. O tamanho das amostras variou de 377 a 1744 participantes. Conclusão: O polimorfismo -1306 C>T do gene MMP-2 está associado a uma maior suscetibilidade para o desenvolvimento do carcinoma epidermoide de cavidade oral e do carcinoma epidermoide de cabeça e pescoço, embora ainda não exista um consenso na literatura que explique a diferente participação dos alelos em neoplasias semelhantes, fazendo-se elementar uma metanálise que venha a elucidar as divergências entre os estudos.

## **PE-167 - IN SILICO ANALYSIS OF HIF1-HRE INTERACTION AT THE -964G/A SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISM OF THE HLA-G PROMOTER REGION**

*CINTHIA CAROLINE ALVES (DEPARTMENT OF GENETICS, RIBEIRÃO PRETO MEDICAL SCHOOL, UNIVERSITY OF SÃO PAULO), EDUARDO ANTÔNIO DONADI (DEPARTMENT OF MEDICINE, RIBEIRÃO PRETO MEDICAL SCHOOL, UNIVERSITY OF SÃO PAULO), SILVANA GIULIATTI (DEPARTMENT OF GENETICS, RIBEIRÃO PRETO MEDICAL SCHOOL, UNIVERSITY OF SÃO PAULO)*

Human Antigen Leukocyte-G (HLA-G) gene encodes an immune checkpoint molecule that has restricted tissue expression in physiological conditions, however, the gene may be induced in hypoxic conditions by the interaction with the hypoxia inducible factor-1 (HIF1). Hypoxia regulatory elements (HRE) located in the HLA-G promoter region (-966 and -962 nucleotides) and exon 2 are the major HIF1 target sites. The G allele of the -964 G>A transversion induces higher HLA-G expression when compared to the A allele in hypoxic conditions. Since HLA-G variability may influence the HIF1-HRE binding, we analyzed this complex interaction at the atomistic level considering both -964 G and A alleles, using computational approaches. Mouse HIF2 dimer crystal (Protein Data Bank ID: 4ZPK, 3.6Å-<https://www.rcsb.org/>) that belongs to the same HIF1 protein family was used as template to perform homology modelling of human HIF1 quaternary structure, which encompasses residues 15-349 to HIF1a subunit and 87 to 470 to HIF1b subunit (UniProt ID: Q16665 and P27540, respectively-<https://www.uniprot.org/>), using MODELLERv9.14. The most similar template structural model was evaluated according to protein stereochemical quality (PROCHECK). Two 3D DNA structures were built from 5'GCRTG'3 HRE sequence containing the -964G or -964A allele at "R" position using x3DNA. Protein-DNA docking was performed using HADDOCKv2.4, and complex intermolecular interactions were computed by DNAproDB. HIF1 most template similar model generated by homology modeling showed the lowest RMSD of 0.396Å after template alignment in comparison to other models, and it presented 87.2% of the residues in the core region of phi-psi torsion angles, while template presented 80.10%. When HIF1 binds to HRE containing -964A allele, 6 hydrogen bonds (HBonds) and 1 Van der Waals (vdW) contact stabilized the complex, while with -964G allele, 8 HBonds and 2 vdW contacts were identified, then, HIF1 binds in a more stable and specific manner in the HRE with G allele.

## **PE-168 - TERAPIA GÊNICA NA DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE: EFICÁCIA DO ETEPLIRSEN NO RETARDO DO DECLÍNIO RESPIRATÓRIO E NO AUMENTO DA LONGEVIDADE.**

*ARTHUR ALVES COSTA CORDEIRO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE - UFCG), MARIA DANTAS NUNES BEZERRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE - UFCG), JOSÉ ARLINDO DE OLIVEIRA NETO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE - UFCG), SARAH LAÍS SILVA FREITAS (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE - UFCG), RODRIGO ASSIS MACHADO DE ARAÚJO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE - UFCG), GEORGE HAMILTON GOMES ALVES (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE - UFCG)*

Introdução: A mais comum distrofia muscular progressiva (1 a cada 3000 nascidos) e mais grave é a distrofia de Duchenne, de herança recessiva ligada ao X – uma mutação, comumente deleção de um ou mais exons, no gene DMD que codifica a distrofina -, apresentando perda da força muscular devido à degeneração das fibras. Nesse sentido, os indivíduos portadores da distrofia de Duchenne acabam por falecer precocemente devido à falência da musculatura respiratória. Objetivo: Analisar a eficácia da terapia gênica com o medicamento Eteplirsén, atuante por skipping do exon 51, no declínio respiratório dos pacientes com distrofia de Duchenne. Metodologia: Nas bases de dados PUBMED, SciELO e LILACS, utilizou-se dos descritores “duchenne dystrophy”, “exon skipping”, “Eteplirsén” e do operador booleano “and”. Incluíram-se estudos em língua inglesa ou portuguesa, no intervalo de tempo de 10 anos, excluindo-se artigos duplicados ou que não atenderam ao objetivo. Resultados: De acordo com os 7 estudos incluídos, a terapia gênica (atuante por combinações de oligonucleotídeos antissense e regiões alvo do gene da DMD), responsável por pular na grade de leitura as regiões deletadas responsáveis pela proteína disfuncional, é capaz de diminuir o declínio respiratório. O Eteplirsén, atuante no exon 51 (deletado em 13 a 15% dos casos), mostrou-se estatisticamente significativo em comparação ao placebo na manutenção dos níveis espirométricos, reduzindo as quedas da capacidade vital forçada e das pressões máximas expiratória e inspiratória – indicadores da força diafragmática-, além de apresentar redução na queda dos resultados no teste de caminhada de seis minutos. Por fim, por biópsia muscular, constatou-se que o Eteplirsén foi capaz de elevar os níveis de distrofina na musculatura dos pacientes. Conclusão: Constata-se que a terapia gênica é promissora no tratamento da distrofia de Duchenne, visto a diminuição das quedas dos indicadores espirométricos e o aumento dos níveis de distrofina com o Eteplirsén.

### **PE-169 - PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E INCIDÊNCIA DO CÂNCER DE PELE EM TERESINA-PI**

*ISADORA DE MORAIS ARAÚJO (UNIFACID WYDEN), GIOVANA RODRIGUES SANTOS (UNIFACID WYDEN), ISABELLA MELO SOARES (UNIFACID WYDEN), LETÍCIA MARTINS SENA (UNIFACID WYDEN)*

Introdução: O câncer de pele configura-se como a neoplasia mais incidente no Estado brasileiro e, concomitantemente, o segundo mais ocorrente no município de Teresina – PI. Pode ser classificada em: câncer de pele não melanoma, sendo carcinoma basocelular ou carcinoma epidermóide e, câncer de pele melanoma. Um dos principais fatores de risco é a exposição prolongada aos raios ultravioletas. Como Teresina, situa-se na zona intertropical e possui uma proximidade maior com a linha do equador, a quantidade de radiação solar emitida propicia o surgimento e ampliação da incidência do número de casos. Objetivo: avaliar a incidência dos casos de câncer de pele do Sistema de Informações de Câncer (SISCAN), no município de Teresina-PI. Métodos: Trata-se de um estudo epidemiológico descritivo, transversal e quantitativo. As informações foram coletadas nas plataformas Observatório de Oncologia, DATASUS e INCA. Os dados coletados correspondem ao recorte temporal de 2013 a 2021 e os casos se referem a pacientes da cidade de Teresina. As variáveis do estudo correspondem: o tipo de câncer, UF, cidade de Teresina, óbitos, sexo e faixa etária. Resultados: Dentre os cânceres, o não melanoma representa 14,12% quando comparado aos demais. Quanto aos óbitos, predominou-se a faixa etária de 60 a 69 anos (23,19%), destacando o sexo feminino (56%) nesse intervalo etático e a radioterapia é o tratamento mais utilizado (58,79%). Conclusão: A análise dos dados nos permite concluir que o câncer de pele não melanoma é uma das neoplasias com maior incidência em Teresina. Assim, urge que sejam implementadas políticas públicas eficazes para atenuar tal agravo.

### **PE-170 - TUMOR DESMOIDE ESPORÁDICO EM JOVEM COM VARIANTE SOMÁTICA EM CTNNB1 E HIPEREXPRESSÃO CKIT TRATADO COM IMATINIBE - RELATO DE CASO**

*JOSE CLAUDIO CASALI DA ROCHA (CGEN - CENTRO DE GENÉTICA), JULIANA MARIA PEREIRA PADILHA (UNIVERSIDADE POSITIVO), RICARDO MENDES SILVEIRA (UNIVERSIDADE POSITIVO), JHULLY EACHILEY MARTA DA SILVA (UNIVERSIDADE POSITIVO)*

Introdução: Tumores desmoides são proliferações fibroblásticas benignas raras, localmente agressivas, que surgem em tecidos moles. Dividem-se em: hereditários, com mutação germinativa no gene APC, e esporádicos, com mutação somática no gene CTNNB1, ambos caracterizados por hiperexpressão do marcador cKIT (CD117). Mesmo sem potencial metastático, apresentam altas taxas de recorrência. Relato do caso: Paciente feminina, 31 anos, diagnosticada com tumor desmoide aderido ao assoalho pélvico. Devido à extensão locorregional do tumor, a primeira cirurgia limitou-se à biópsia, sendo detectada mutação no CTNNB1, amplificação do receptor de androgênio e hiperexpressão dos marcadores CD117 (cKIT) e beta-CATENINA (CTNNB1). Na segunda, ressecou-se parcialmente o tumor, descomprimindo estruturas nobres. Iniciou-se, então, tratamento com tamoxifeno, sendo interrompido devido a alterações menstruais severas e ausência de mudança no tumor residual. Assim, realizou-se nova cirurgia, com extensa remoção do tumor, incluindo retirada e reposicionamento de partes do sistema geniturinário. O sequenciamento do gene APC descartou alterações pontuais ou de número de cópias. Atualmente, apresenta dor neuropática intensa de difícil controle. Outra cirurgia traria alto risco de mutilação permanente. Discussão: Estudos clínicos com Mesilato de Imatinibe demonstraram indução da parada de progressão sustentada em tumores que hiperexpressam cKIT associados a mutação no CTNNB1. Assim, visto a escassez de outras evidências e a ausência de outra opção terapêutica – salvo cirurgia mutiladora e possivelmente não curativa –, o Imatinibe possui potencial benéfico para a paciente, possibilitando a redução do tumor a ponto de torná-lo ressecável cirurgicamente sem os riscos atuais. Conclusão: Considerando as características do tumor, o desfecho das condutas realizadas e as possibilidades terapêuticas restantes, o Imatinibe oferece uma chance de tratamento eficaz e com dignidade à paciente, ainda que não haja indicação formal na bula. Assim, iniciou-se tratamento com Imatinibe, visando possível reversão do quadro, melhora da dor e controle da doença. Os resultados ainda não foram avaliados.

### **PE-171 - MALFORMAÇÕES CONGÊNITAS DO SISTEMA NERVOSO, DE 2009 A 2019 NO BRASIL**

*RAYSA FONTES MARTINS (UNIVERSIDADE IGUAÇU), ALYNE CABRAL DA CUNHA (UNIVERSIDADE IGUAÇU), SABRINA SILVA DE ANDRADE (UNIVERSIDADE IGUAÇU), PEDRO NUNES BOECHAT (UNIVERSIDADE IGUAÇU), JULIANA FERREIRA DA SILVA (UNIVERSIDADE IGUAÇU)*

Introdução: Malformações congênitas representam as anomalias funcionais ou estruturais que ocorrem durante o desenvolvimento fetal devido fatores congênitos, podendo advir por causa genética, ambiental ou desconhecida. Quando se trata das Malformações do Sistema Nervoso (MCSN) destaca-se a microcefalia, espinha-bífida,

encefalocele, hidrocefalia congênita, outras malformações do encéfalo e da medula espinhal. Este tipo de malformação está presente em aproximadamente 3% dos recém-nascidos e são responsáveis por 20% dos óbitos no período neonatal, sendo considerada como a segunda maior causa de mortalidade infantil no Brasil. Objetivos: Estudar a epidemiologia das malformações do sistema nervoso em nascidos vivos no período entre 2009 a 2019, no Brasil. Metodologia: Trata-se de um estudo transversal fundamentado em dados coletados no Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC) do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS). A amostra é composta por nascidos vivos com MCSN no Brasil, ao longo de 10 anos e foi selecionada a partir da plataforma de Informações de Saúde (TABNET). As variáveis identificadas foram o sexo e a região ao nascer. Resultados: No período avaliado, foram registrados 32.529 nascidos vivos com MCSN e os maiores números de ocorrência foi na região Sudeste (13.242), seguido da região Nordeste (10.360), Sul (3.807), Norte (3.018) e Centro-Oeste (2.102). No entanto, foi mais prevalente o número de MCSN em todo o Brasil nos anos de 2014 e 2016 com 4.110 e 4.820 casos, respectivamente. Houve uma ocorrência de 16.466 casos no sexo feminino, 15.661 no sexo masculino e 693 ignorados. Conclusão: O índice de nascidos vivos com MCSN no Brasil é alto. Sendo, portanto, esses achados imprescindíveis para o planejamento e investimento na assistência pré-natal adequada e específica, indispensáveis na busca da diminuição da incidência destas MC, na redução da morbidade e na melhora dos índices de sobrevivência da população acometida.

### **PE-172 - REDES SOCIAIS ALIADAS À EXTENSÃO UNIVERSITÁRIA COMO FERRAMENTA PARA ESCLARECIMENTO DE DÚVIDAS SOBRE DOENÇAS GENÉTICAS**

*EDIMAR PEREIRA NUNES (UNILA), HEITOR JOSÉ NEGRI DARIVA (UNILA), MARIA CLAUDIA GROSS (UNILA)*

Doenças genéticas afetam parcela considerável da população brasileira e a maioria destes pacientes carece de alguma forma de acompanhamento devido a desinformação, dificuldade de diagnóstico e encaminhamento para especialistas e também deficiência de serviços de genética clínica, os quais estão concentrados nas universidades. Diante deste contexto, uma ação de extensão da Universidade Federal da Integração Latino-Americana foi desenvolvida visando a disponibilização de informações de qualidade e esclarecimentos de dúvidas sobre doenças genéticas usando como ferramentas a rede social Facebook, a qual é amplamente utilizada por toda sociedade. Para tanto, em 2018 foi criada no Facebook a página “Dúvidas sobre doenças genéticas? Pergunte que eu respondo”, sendo realizadas publicações semanais com conteúdos científicos atualizados utilizando linguagem popular e também permitindo a interações com seguidores. Atualmente a página conta com mais de 1200 seguidores, sendo a maioria brasileiros, do sexo feminino (66%) e faixa etária prevalente de 25 a 34 anos. Durante o ano de 2020 foram realizadas mais de 55 publicações, que versaram sobre os mais variados assuntos envolvendo a genética. Várias perguntas foram recebidas, com temas simples e complexos, tais como: “O que é doença genética? Quando acontecem defeitos genéticos no DNA? Qual a diferença entre genes, DNA e cromossomos? O que se forma na junção de dois cromossomos? Como posso realizar um exame de cariótipo? Quem tem doença de Gaucher pode ter filhos? Há tratamento para protoporfiria eritropoiética? Uma mutação missense MUTYH enquadra a pessoa em grupo de risco de Covid-19?”. As dúvidas foram esclarecidas na página em tempo médio de 2h, sempre após ampla discussão entre discentes e docentes, utilizando como embasamento literatura científica pertinente e atualizada. Portanto, esta ação tem permitido a interação universidade-sociedade, ampliando o acesso de conhecimentos científicos à população geral, sendo uma forma efetiva de universalizar e expandir o saber em genética para todos.

### **PE-173 - CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA DAS FISSURAS LABIOPALATAIS NÃO SINDRÔMICAS EM PACIENTES COM FAMÍLIAS MULTIPLEX**

*DÉBORA CRISTINA ALVES CAIXETA FEITOSA (PUCPR), ROBERTO HIROCHI HERAI (PUCPR), SALMO RASKIN (), ELAINE LUSTOSA (), LIYA REGINA MIKAMI (), TAYNÁ PADILHA MIRANDA ()*

Introdução: As fissuras labiopalatais (FL/P) constituem os exemplos mais prevalentes de anomalias craniofaciais no ser humano. Trata-se de FL/P não sindrômica (FLP/NS) quando o paciente não apresenta outra anormalidade, o que ocorre na maioria dos casos. Embora o risco de fissuras labiopalatais demonstre agregação familiar, ele não segue rigorosamente as leis de herança de Mendel, mesmo em famílias multiplex. Numerosos fatores vêm sendo associados à gênese das FLP/NS. Neste contexto, achados clínicos podem levar a descobertas a respeito de sua etiologia. Objetivos: Caracterizar clinicamente pacientes com FLP/NS inseridos em casos multiplex. Métodos: Foram recrutadas famílias multiplex com FLP/NS que possuam paciente já atendido no centro de referência terciário CAIF (Centro de Atendimento Integrado ao Fissurado Labiopalatal), em Curitiba – PR. Os pacientes foram entrevistados para análise clínica. Resultados: O estudo incluiu 17 indivíduos com dois tipos de FLP/NS: fissura labiopalatal (FLP) e fissura labial

(FL), e classificadas sob três variáveis: pré-transforame unilateral, transforame unilateral e transforame bilateral. A prevalência sobreveio no sexo masculino, cuja apresentação mais frequente foi a transforame unilateral. Dos 17 participantes, 70,5% asseguraram que a gestação foi acompanhada em pré-natal, contudo 29,41% confirmaram a adesão à suplementação com ácido fólico. Quanto à exposição a agentes químicos, a maioria dos relatos do período gestacional da amostra deste estudo negou exposição ao tabagismo (70,58%) ou ao etilismo (82,35%). Uma genitora de um paciente informou uso de anti-convulsivante, enquanto 5 genitoras de pacientes usaram anti-eméticos durante a gestação. A relação consanguínea parental foi relatada por um indivíduo. Conclusão: A avaliação clínica e epidemiológica contribui para a análise dos fatores envolvidos no desenvolvimento das FLP/NS em casos multiplex. Muitas dessas possíveis causas necessitam de pesquisas adicionais para evidenciar seu mecanismo de atuação. A relação causal estabelecida, bem como a compreensão da patogênese das FLP/NS proporcionam embasamento para orientação preventiva no período perigestacional.

#### **PE-174 - INVESTIGAÇÃO DE ASSOCIAÇÃO DE POLIMORFISMOS NOS GENES DA ROTA SEROTONINÉRGICA E GLUTAMATÉRGICA COM O TRANSTORNO DO ESPECTRO DO AUTISTA**

*ANDREZA JULIANA MOREIRA DA COSTA (LABORATÓRIO DE ERROS INATOS DO METABOLISMO, INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS (UFPA)), MARCELLA VIEIRA BARROSO MONTENEGRO (LABORATÓRIO DE ERROS INATOS DO METABOLISMO, INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS (UFPA)), LUIZ CARLOS SANTANA DA SILVA (LABORATÓRIO DE ERROS INATOS DO METABOLISMO, INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS (UFPA)), CARLOS EDUARDO DE MELO AMARAL (FUNDAÇÃO CENTRO DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA (HEMOPA))*

O Transtorno do Espectro do Autista (TEA) é uma desordem do neurodesenvolvimento caracterizada por possuir etiologia complexa e manifestações clínicas que afetam os aspectos sociais, comunicativos e comportamentais. Os neurotransmissores serotonina e glutamato têm sido relacionados à sintomatologia do transtorno. Este estudo tem como objetivo verificar a possibilidade de associação de polimorfismos nos genes da rota serotoninérgica (5-HTTLPR no gene SLC6A4, e G861C no gene HTR1B) e glutamatérgica (rs3213607, rs2227281, rs2227283, rs2235076, rs4839797, rs2518261 no gene do glutamato GRIK2) com o TEA. Foram analisadas as frequências genotípicas e alélicas dos polimorfismos, assim como combinações haplotípicas desses genes por meio do pareamento dos seus polimorfismos e então verificado as suas frequências em 40 indivíduos com TEA e 44 pessoas no grupo controle. As frequências foram feitas por contagem simples e se utilizou a estatística descritiva para análise dos dados. Não houve grandes variações entre as frequências genotípicas e alélicas. No entanto, a frequência para 5HTTLPR bialélico e trialélico para o genótipo SS mostrou-se maior nos pacientes com TEA. No que se refere aos SNPs do gene GRIK2 foi observado que o SNP rs4839797 não apresentou pacientes com o genótipo TT, o SNP rs2518261 teve a maior frequência para CC, o SNP rs2227281 apresentou a maior frequência do genótipo heterozigoto com 47,5%, o SNP rs2227283 não apresentou representantes para o genótipo AA em nenhum dos dois grupos analisados, o SNP rs3213607 teve o genótipo CC mais predominante nos pacientes, o SNP rs2235076 não apresentaram os genótipos GA e AA nos pacientes. Nesse estudo, não foi possível observar associação dos três genes analisados com TEA. Esse trabalho é pioneiro e fornece uma perspectiva das possibilidades da atuação desses genes em conjunto na rota serotoninérgica e glutamatérgica envolvida na etiologia de distúrbios neurológicos.

#### **PE-175 - INCIDÊNCIA DE ÓBITOS POR MALFORMAÇÕES CONGÊNITAS DO APARELHO CIRCULATÓRIO NO BRASIL, ENTRE 2010-2019**

*ALYNE CABRAL DA CUNHA (UNIVERSIDADE IGUAÇU), RAYSA FONTES MARTINS (UNIVERSIDADE IGUAÇU), SABRINA SILVA DE ANDRADE (UNIVERSIDADE IGUAÇU), PEDRO NUNES BOECHAT (UNIVERSIDADE IGUAÇU), FABIO LUIZ FULLY TEIXEIRA (UNIVERSIDADE IGUAÇU)*

Introdução: As malformações congênitas (MC) são alterações na estrutura, funcionamento fisiológico ou no metabolismo de células, tecidos e/ou órgãos, que surgem durante a gestação. Possuindo diversas etiologias, tais como, alterações genéticas, distúrbios cromossômicos, influência ambiental e complicações gestacionais. Em 2015, as MC foram a 2ª maior causa de morte no mundo em menores de 1 ano. Sendo a malformação do aparelho circulatório responsável por 43% desses óbitos, apesar de sua classificação como causa de morte evitável. Objetivos: estudar as malformações congênitas do aparelho circulatório (MAC) no Brasil, no período de 2009-2019. Metodologia: Estudo descritivo das taxas de mortalidade por MAC em nascidos vivos no Brasil, no período de 2009-2019. Os dados referentes as malformações congênitas do aparelho circulatório foram obtidas no site do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS). Resultados: neste período, ocorreram 16.401 mortes por

malformações congênitas e anomalias cromossômicas, desses, 8.998 óbitos por MAC. Sendo o sudeste com o maior número de óbitos 3.577, seguido do nordeste 2.277, sul com 1.670, centro-oeste 801 e norte com 673. Quanto ao sexo, feminino 4199, masculinos 4.799, nenhum registro ignorado. Todos menores que 1 ano. Conclusão: Dentre as MC do período estudado, as do aparelho circulatório representam a maior causa de morte. Sua divergente incidência nas regiões norte e sudeste resultam de uma má distribuição de recursos pelo sistema de saúde, gerando uma deficiência diagnóstica em regiões como norte do Brasil. Melhorias na estratégia de saúde e maior atenção ao recém-nascido devem ser realizadas para diminuir essa causa de morte evitável.

#### **PE-176 - ANÁLISE CONFORMACIONAL DAS ISOFORMAS HLA-E \*01:01 E \*01:03 POR SIMULAÇÕES DE DINÂMICA MOLECULAR**

*ANA LUISA RODRIGUES DE ÁVILA (UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), LEVY BUENO ALVES (UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), SILVANA GIULIATTI (UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO)*

O HLA-E é um antígeno da classe Ib do Complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC), cuja função é apresentar peptídeos derivados de patógenos e de outros antígenos leucocitários humanos (HLA) para células NK e T CD8+. Cerca de 99% da população humana mundial possui duas isoformas funcionais deste antígeno: HLA-E \*01:03 e HLA-E \*01:01, as quais diferem pela troca de uma glicina no alelo E\*01:03 por uma arginina no alelo E\*01:01 na posição 107 de suas sequências peptídicas. Tal mutação resulta em alterações conformacionais nestas variantes, influenciando na interação do complexo peptídeo-HLA-E com seus receptores. A fim de compreender as variações conformacionais nestas isoformas de HLA-E, utilizamos simulações de dinâmica molecular (DM) para analisar movimentos atômicos de cada domínio do complexo HLA-E-peptídeo. Identificamos resíduos de aminoácidos localizados na fenda de ligação peptídica possivelmente associados à mudança conformacional do HLA-E por apresentarem diferentes níveis de flexibilidade nas trajetórias de DM analisadas. Sendo assim, por meio de nossa abordagem *in silico* foi possível observar leves diferenças conformacionais nas isoformas estudadas. O alelo mutante E\*01:01 mostrou resíduos razoavelmente mais flexíveis localizados na fenda de ligação em relação ao alelo selvagem, estando em concordância com a menor estabilidade do alelo mutante como especificado pela literatura. Sabe-se que tais isoformas possuem função importante na gestação e estão relacionadas a infecções virais e bacterianas, doenças autoimunes e tumores, de forma que a compreensão estrutural e funcional destes alelos é de atual importância clínica. Nosso estudo pode fornecer informações estruturais relevantes para o desenvolvimento de vacinas, terapias e medicamentos para a prevenção e cura de doenças. Além disso, os resultados sugerem que simulações de DM podem ser utilizadas em pesquisas que envolvem investigações sobre o efeito de mutações pontuais.

#### **PE-177 - SÍNDROME DA BANDA AMNIÓTICA: UM RELATO DE CASO**

*SABRINA SILVA DE ANDRADE (UNIVERSIDADE IGUAÇU), RAYSA FONTES MARTINS (UNIVERSIDADE IGUAÇU), ANTÔNIO JACOMINI DA SILVA SOBRAL (UNIVERSIDADE IGUAÇU), MARIA CLARA TEIXEIRA PINTO (UNIVERSIDADE IGUAÇU), MARIANA VIANA SANTOS (UNIVERSIDADE IGUAÇU), LOREN ESCOCARD LOPES (UNIVERSIDADE IGUAÇU), ALEXANDRE PEREIRA DA SILVA FILHO (UNIVERSIDADE IGUAÇU), ALYNE CABRAL DA CUNHA (UNIVERSIDADE IGUAÇU), PEDRO NUNES BOECHAT (UNIVERSIDADE IGUAÇU), JULIANA FERREIRA DA SILVA (UNIVERSIDADE IGUAÇU)*

Introdução: A síndrome da banda amniótica é caracterizada por um conjunto de defeitos congênitos causados pelo aprisionamento de partes fetais em bandas amnióticas fibrosas. Suas manifestações clínicas podem variar de simples anéis de constrição em dedos e artelhos a defeitos corporais desfigurantes. Relato do caso: M. C. P., sexo feminino, filha única do casal não-consanguíneo, com ultrassom pré-natal evidenciado malformação congênita na 33ª semana gestacional. Nascida de parto cesáreo, à termo, adequada para idade gestacional, com perímetro cefálico T30cm. O exame morfológico revelou alterações faciais e craniais, como: agenesia parcial da calota craniana e de ossos da face, ausência de palato, turricefalia, agenesia parcial de corpo caloso, aumento da distância interorbitária, espessamento cortical difuso e bilateral acompanhado de paquigiria, interdigitação do parênquima cerebral e ampliação do corno temporal esquerdo. Discussão e conclusão: A síndrome das bandas amnióticas não apresenta uma etiologia e fisiopatologia ainda esclarecidas. Além disso, não se observa dois casos perfeitamente idênticos, assim como não existe uma única manifestação, com inclusão das bridas amnióticas, que ocorra obrigatoriamente em todos os casos. O diagnóstico é por vezes desafiador, devendo o obstetra e o neonatologista estarem atentos para esta possibilidade, visto que feito corretamente, é fundamental para o aconselhamento da família. Por outro lado, o prognóstico destas crianças depende da extensão das lesões e da natureza dos órgãos comprometidos. Quando há acometimento grave do sistema nervoso central, o óbito ocorre precocemente. Nos raros casos em que estas crianças sobrevivem por tempo prolongado as sequelas são graves, necessitando, assim, de cuidados especiais.

#### **PE-178 - VALIDAÇÃO DO TESTE DE TRIAGEM NEONATAL PARA ATROFIA MUSCULAR ESPINHAL (AME)**

*ADRIANO BONALDI (GENEONE DASA), VIVIANE NAKANO (GENEONE DASA), PRISCILLA M. MONFREDINI (GENEONE DASA), PAULO M. PIERRY (GENEONE DASA), EDUARDO PERRONE (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO), MICHELE P. MIGLIAVACCA (GENEONE DASA), FERNANDA MILANEZI (GENEONE DASA)*

Introdução: a atrofia muscular espinhal (AME) é uma doença neuromuscular grave e progressiva, de herança recessiva. A AME é causada pela ausência de cópias funcionais do gene SMN1 (5q13.2), sendo a deleção em homozigose observada em 95-98% dos casos. Mutações pontuais e deleções parciais são menos frequentes. O diagnóstico molecular precoce é essencial para o paciente se beneficiar do tratamento direcionado, que pode impedir o desenvolvimento ou retardar a progressão da doença.

Objetivo: validar o teste de triagem neonatal para AME por PCR em tempo real.

Métodos: foram selecionadas 43 amostras de indivíduos com número de cópias de SMN1 e SMN2 previamente determinado por MLPA (PO60 probemix) sendo: 36 pacientes provenientes de laboratório de genética privado e sete amostras de doação voluntária de indivíduos saudáveis. Utilizou-se o kit SALSA MC002 SMA Newborn Screen (MRC-Holland), que detecta sequência específica do éxon 7 de SMN1 e SMN2 por ligação de sonda fluorescente e detecção por melting. Seis tipos de amostras foram avaliados: DNA extraído de sangue total, swab bucal (seco), líquido amniótico, vilosidades coriônicas, coto umbilical e sangue em papel filtro FTA (Copan, Whatman e Intercientífica).

Resultados: picos de melting específicos para amplificação dos genes SMN1 (Tm=64/65oC), SMN2 (Tm=57/58oC) e para o controle de quantidade Q-fragment (Tm=50/52oC) foram detectados. Todos os resultados, incluindo 10 positivos (0 cópias de SMN1) e 33 negativos (1 ou mais cópias de SMN1), foram concordantes com os de MLPA. A sensibilidade, especificidade, VPP e VPN foram de 100%. Observou-se concordância nos ensaios de reprodutibilidade interteste e intrateste, e na comparação com diferentes tipos de amostra (sangue/FTA, n=9 e sangue/swab, n=2). Todos os tipos de amostra apresentaram ótima performance, com exceção do FTA Copan que apresentou baixa intensidade de sinal.

Conclusão: este estudo validou o teste de triagem neonatal para AME em diferentes materiais e será oferecido em escala nacional.

#### **PE-179 - ASSOCIAÇÃO DE VARIAÇÕES NO NÚMERO DE CÓPIAS DOS PSEUDOGENES ADAM3A E ADAM5 COM O RISCO E PROGNÓSTICO DO CÂNCER DE OROFARINGE**

*JULIANA CARRON (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS), CAROLINE TORRICELLI (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS), JANET KELLER SILVA (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS), RENATA PELLEGRINO (CHILDREN'S HOSPITAL OF PHILADELPHIA), YICHUAN LIU (CHILDREN'S HOSPITAL OF PHILADELPHIA), CARMEN SILVIA PASSOS LIMA (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS), GUSTAVO JACOB LOURENÇO (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS)*

Introdução: Em um estudo piloto, por meio da genotipagem em larga escala, identificamos mais de duas mil variações no número de cópias (CNVs) de DNA herdadas associadas ao maior risco de surgimento do carcinoma de orofaringe (CCEOF). A CNV dos pseudogenes ADAM3A e ADAM5 (8p11.22, tamanho: 226.047pb) foi considerada de maior interesse entre elas para validação dos resultados.

Objetivos: Avaliar a influência da CNV (8p11.22) dos pseudogenes ADAM3A e ADAM5 no risco e no prognóstico do CCEOF.

Métodos: O DNA de 152 pacientes com CCEOF e 155 controles foi analisado pela qPCR. A busca de interação pseudogene-miRNA-mRNA foi realizada por meio dos bancos de dados miRWalk e BLAST. A expressão do ADAM9, alvo de interação dos pseudogenes, foi avaliada pela qPCR. As diferenças entre os grupos foram calculadas por meio da regressão logística e teste t. Os tempos de sobrevida foram calculados por meio dos testes de Kaplan-Meier e Cox e do banco de dados Kaplan-Meier Plotter.

Resultados: O ganho de mais que 2 cópias dos pseudogenes ADAM3A e ADAM5 foi mais frequente em pacientes do que em controles (16,5% vs. 4,5%, p= 0,001). Indivíduos com mais de 2 cópias apresentaram 8,58 mais chances de desenvolver o CCEOF do que os outros. Observamos que o pseudogene ADAM5 e o gene ADAM9 compartilham uma sequência homóloga da região 3'-UTR, alvo do microRNA miR-122b-5p. Indivíduos com mais de 2 cópias dos pseudogenes apresentaram maior nível de expressão do ADAM9. Além disso, pacientes com 1 cópia dos pseudogenes apresentaram pior sobrevida livre de evento (recidiva ou óbito) (25,0% vs. 52,1%, p= 0,01) e pacientes com maior expressão do miR-122b-5p apresentaram pior sobrevida global (25,0% vs. 52,1%, p= 0,01).

Conclusões: Nossos resultados sugerem que a CNV herdada dos pseudogenes ADAM3A e ADAM5 pode influenciar a ocorrência e o prognóstico do CCEOF possivelmente por uma interação pseudogene-microRNA-mRNA.

### **PE-180 - ANÁLISE DE ASSOCIAÇÃO E INTERAÇÃO GÊNICA DE GENES DO EIXO HIPOTALÂMICO-PITUITÁRIO-ADRENAL COM DEPRESSÃO E SUICÍDIO.**

*SHERLIANE CARLA PEREIRA (UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), DANIELA ALVES PEREIRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS), LETÍCIA PERTICARRARA FERREZIN (UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), FERNANDA VIANA FIGARO-DRUMOND (UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), ITIANA CASTRO MENEZES (UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), CRISTIANE VON WERNE BAES (UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), FERNANDA BORCHERS COELI-LACCHINI (UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), MARCELO RIZZATTI LUIZON (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS), MARIO FRANCISCO PEREIRA JURUENA (UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), RICCARDO LACCHINI (UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO)*

Introdução: A desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) pode ser fator de risco para o desenvolvimento da depressão. Estudamos os seguintes genes e polimorfismos: HSD11B1 (rs11119328, rs11811440), NR3C1 (rs41423247), NR3C2 (rs5522, rs2070951) e MDR1 (rs1045642, rs1128503), que são responsáveis pela conversão de cortisona em cortisol, receptores glicocorticóides e mineralocorticóides e uma bomba de efluxo que transporta cortisol, respectivamente. Objetivos: Avaliar se a associação e a interação gênica de genes do eixo cortisol estão associados ao risco de depressão, à gravidade dos sintomas e ao comportamento suicida. Métodos: Foram incluídos no estudo 140 depressivos e 100 controles. Todos os sujeitos foram submetidos a uma avaliação psicométrica com a Escala MINI, Escala GRID-HAMD-21, Questionário de Trauma Infantil (CTQ) e Escala de Ideação Suicida de Beck (BSI). Resultados: Observamos associação significativa do polimorfismo rs2070951 com a redução da gravidade dos sintomas depressivos (HAMD) (946,= -2,00, p = 0,049\*) e risco de ideação suicida (BSI) (946,= -2,17, p = 0,018\*). Ademais, observamos associação do polimorfismo rs1128503 com o risco reduzido de pelo menos uma tentativa de suicídio (OD: 0,08, p = 0,00\*) e redução do número de tentativas de suicídio (946,= -0,78, p= 0,00\*). Finalmente, o melhor modelo de interação gênica foi entre os polimorfismos rs1128503 e rs2070951 na presença de estresse precoce, o qual foi estatisticamente significativo (p= 0,001). Observamos que a combinação do genótipo GA do polimorfismo rs1128503 com o GC do rs2070951 na presença de estresse precoce foi considerada de alto risco e mais frequente em depressivos. Conclusão: Os polimorfismos dos genes envolvidos no eixo HPA podem ser biomarcadores para detectar indivíduos geneticamente vulneráveis a desenvolver depressão e a cometer suicídio. Agradecimentos: CAPES, FAPESP e CNPq.

### **PE-181 - PERCEPTION AND KNOWLEDGE OF EPIGENETICS AMONG BRAZILIAN ONCOLOGISTS**

*EMANUELLA DUTRA GONÇALVES (JUNDIAÍ MEDICAL SCHOOL (FMJ)), BEATRIZ CANTIERI ALMEIDA (JUNDIAÍ MEDICAL SCHOOL (FMJ)), MARIA HELENA DE SOUSA (JUNDIAÍ MEDICAL SCHOOL (FMJ)), MARÍLIA JESUS BATISTA DE BRITO MOTA (JUNDIAÍ MEDICAL SCHOOL (FMJ)), MARIA JOSÉ MARTINS DUARTE OSIS (JUNDIAÍ MEDICAL SCHOOL (FMJ)), ALINE CRISTIANE PLANELLO (JUNDIAÍ MEDICAL SCHOOL (FMJ))*

Background: Epigenetics is defined as changes in gene expression that occur independently of changes in the DNA. It is increasingly recognized as a major characteristic of human cancers and a novelty in clinical oncology, which makes the assessment of oncologists' knowledge of epigenetics imperative. Aims: To develop and validate a questionnaire to assess the perception and knowledge of epigenetics among Brazilian oncologists. Methods: We developed a web-based questionnaire of 27 items on a 5-point Likert scale. The instrument was validated, pre-tested, and delivered to Brazilian oncologists. Results: We evaluated 56 oncologists. The overall questionnaire presented a satisfactory construct validity. Most participants were aware of epigenetics' role in cancer and the environmental function on its regulation. However, 45% did not agree that epigenetic changes are reversible. In general, oncologists did not have the subject covered in their residency program, nor did they see it addressed in medical conferences. Therefore, all participants agreed that epigenetics should be addressed more prominently within medical learning. Time since graduation  $\geq$  20 years was associated with a more positive perception about "Relevance of epigenetics' education and updating" factor (p = 0.024), participants with specialization as the highest degree level had expressed a better "Self-reported knowledge on epigenetics" (p = 0.020) and "Perspective on cancer epigenetics future directions" factors (p = 0.020), while the participants that held either master's or Ph.D. scored higher concerning the "Attitudes on clinical epigenetics" factor (p = 0.019). Conclusion: The questionnaire was reliable and consistent. The study shows a lack of knowledge and education on epigenetics, even so, the participants are interested in the subject's clinical learning. Our results might support the development of effective epigenetics education strategies in order to improve oncologists' expertise.

### **PE-182 - MUTAÇÃO HOLANDESA MUTYH Y179C EM 10 FAMÍLIAS DO SERIDÓ POTIGUAR**

*JESSICA DAYANNA LANDIVAR COUTINHO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO NORTE), ANA RAFAELA DE SOUZA TIMÓTEO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO NORTE), YTHALO HUGO DA SILVA SANTOS (LIGA NORTE RIOGRANDENSE CONTRA O CÂNCER), TIRZAH BRAZ PETTA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO NORTE, LIGA NORTE RIOGRANDENSE CONTRA O CÂNCER)*

Em 2002, uma nova síndrome autossômica recessiva, envolvendo o gene MUTYH, foi descrita na literatura, sendo assim denominada polipose associada a MUTYH (MAP) (OMIM: 604933). As mutações c.536A>G (p.Y179C) e c.1187G>A (p.G396D) estão presentes em 80% dos portadores de MAP com ascendência europeia. Neste estudo, identificamos a frequência da mutação MUTYH\_c.536A>G estabelecida durante a colonização holandesa entre 1630 a 1654, na região do Seridó, Rio Grande do Norte. Para isso, realizamos sequenciamento capilar buscando identificar a variante c.536A>G em 10 famílias, totalizando 157 indivíduos. Identificamos 63 portadores da variante, sendo 2,5% em homozigose e 37,6% em heterozigose. A mutação monoalélica e bialélica esteve presente em 50% e 20% dos pacientes acometidos por polipose colônica, respectivamente (P=0,012). Observamos que 42,5% dos probandos são portadores da mutação monoalélica e 0,8% da mutação bialélica são assintomáticos. A variante estudada apresenta uma frequência de 0.0002, conforme o banco de dados 1000Genome, no entanto, na população do estudo pode-se observar que essa frequência é 0.24, devido a presença de mutação fundadora, isolamento geográfico e tradição de casamentos consanguíneos nesta região. Os resultados contribuem para a literatura clínica sobre esta síndrome e ainda para os pacientes que se beneficiam de aconselhamento genético.

### **PE-183 - REFINAMENTO DE GENES MODIFICADORES DO FENÓTIPO EM UM MODELO MURINO PARA A SÍNDROME DE MARFAN**

*RAYSSA DE CARVALHO ROBERTO (INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS DA USP), GUSTAVO RIBEIRO FERNANDES (INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS DA USP), LYGIA DA VEIGA PEREIRA CARRAMASCHI (INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS DA USP)*

A Síndrome de Marfan (SMF) é uma condição genética de caráter autossômico dominante, de penetrância completa, causada por variantes patogênicas no gene FBN1, que codifica a proteína fibrilina-1, principal componente estrutural das microfibrilas que compõe tecidos elásticos e não elásticos. Apresenta incidência de 1 em aproximadamente 5.000 indivíduos, onde cerca de 25% dos casos são esporádicos.

Os sistemas mais afetados pela síndrome são: ocular com ectopia lentis, deslocamento da retina, miopia, glaucoma e catarata, cardiovascular com refluxo mitral, dilatação da raiz da aorta, prolapso da válvula mitral e dissecção da aorta, e ósseo com crescimento excessivo dos ossos tubulares, ocasionando altura acima da média, hiperextensibilidade articular, escoliose, aracnodactilia e deformidades na região anterior do tórax. No entanto, a SMF apresenta grande variabilidade clínica inter e intrafamiliar, indicando a existência de genes modificadores do fenótipo.

Alguns loci modificadores com genes interessantes foram mapeados em humanos e em um modelo animal para a SMF, o camundongo mgloxPneo. O objetivo desse projeto foi refinar a quantidade de loci já mapeados em um conjunto de animais mgloxPneo genotipados com um painel de SNPs extenso.

O mapeamento dos QTLs foi realizado no ambiente estatístico R utilizando-se as bibliotecas apropriadas. Foram identificados 6 QTLs: nos cromossomos 2, 3 e 17 para o fenótipo esquelético e 4, 6 e 9 para o fenótipo cardiovascular. Os QTLs dos cromossomos 3, 4 e 9 já haviam sido identificados previamente para esses fenótipos, entretanto o QTL do cromossomo 6 havia sido identificado apenas para o fenótipo esquelético, indicando a importância desse locus também para o fenótipo cardiovascular.

Em conclusão, confirmamos regiões candidatas a conterem genes modificadores da SMF e identificamos mais um locus associado com fenótipo cardiovascular. Genes ali contidos serão investigados quanto ao seu papel nos respectivos sistemas afetados na SMF.

### **PE-184 - AVALIAÇÃO DE PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO E CORRELAÇÃO COM O DESENVOLVIMENTO DE NEOPLASIAS MALIGNAS EM PACIENTES COM NEUROFIBROMATOSE DO TIPO 1**

*MARINA GABRIELA DA SILVA LINS (FACULDADE DE MEDICINA DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO), MARIAH CRISTINA ANTUNES DO NASCIMENTO (FACULDADE DE MEDICINA DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO), ANA PAULA SIMEDAN VILA (FACULDADE DE MEDICINA DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO), JULIANA GARCIA DE OLIVEIRA-CUCOLO (FACULDADE DE MEDICINA DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO), MÁRCIA MARIA URBANIN CASTANHOLE-NUNES (FACULDADE DE MEDICINA DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO), ÉRIKA CRISTINA PAVARINO (FACULDADE DE MEDICINA DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO), ENY MARIA GOLONI-BERTOLLO (FACULDADE DE MEDICINA DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO)*

**Introdução:** Neurofibromatose do tipo 1 (NF1) é uma das doenças autossômicas dominantes mais frequentes, caracterizada por alterações de pele, olhos, ossos e sistema nervoso. Desenvolvimento de neoplasia maligna (NM) é a complicação mais grave da doença. **Objetivos:** Avaliar a frequência de NM e perfil clínico epidemiológico em pacientes com NF1. **Métodos:** Informações clínicas e epidemiológicas de 211 pacientes foram obtidas do prontuário eletrônico de um hospital escola do noroeste do Estado de São Paulo. Utilizou-se como busca o CID-Q85-0, avaliação clínica de consultas e exames. **Resultados:** Os pacientes apresentam média de idade de 28,77 anos (5 meses - 79 anos), predominantemente do gênero feminino (54,98%), solteiros (76,78%) e etnia branca (89,57%), provenientes do estado de São Paulo (99,52%) e atendidos pelo Sistema Único de Saúde (83,89%), com baixa escolaridade (29,86% ensino fundamental incompleto, 17,54% ensino médio completo e 15,17% analfabetos). Neurofibromas estavam presentes em 71,09% dos pacientes, dentre os quais 26% também exibiram neurofibroma plexiforme, tipo mais propenso à malignização, evidenciando baixa prevalência de neurofibromas justificada pela pouca idade dos pacientes, já que estas lesões costumam surgir na adolescência, manchas café-com leite estavam presentes em 84,36% e efélides axilares e/ou inguinais, em 53,08%. A frequência de lesões ósseas foi de 46,92% (5,05% de pseudoartrose), alteração ocular observada em 38,39% (64,20% de nódulos de Lisch e 8,64% glioma óptico). História familiar evidenciada em 41,23%. Macrocefalia presente em 2,37% dos casos, deficiência intelectual ausente em 67,30%. Embora revelada baixa de taxa de malignização (17 pacientes, 8,06%), o número ainda é maior que o observado na população geral. Desses 17 pacientes, 3 (17,65%) tiveram óbito. **Conclusão:** O desenvolvimento de NM se dá mais cedo que a população geral, revelando a importância do acompanhamento clínico prematuro. O presente trabalho contribui para maior esclarecimento acerca do diagnóstico, prognóstico e desfecho clínico de pacientes com NF1.

#### **PE-185 - DESENVOLVIMENTO DE UM APLICATIVO PARA CONSULTA DA QUANTIDADE DE FENILALANINA EM ALIMENTOS BRASILEIROS**

*LARISSA LIRA DOS SANTOS (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), BRUNA BENTO DOS SANTOS (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), VANEISSE C. L. MONTEIRO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), JÉSSICA TAMARA JACOBY (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), SORAIA POLONI (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), IDA VANESSA DOEDERLEIN SCHWARTZ (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL)*

**Introdução:** a Fenilcetonúria (PKU) é um erro inato do metabolismo que leva ao aumento da Fenilalanina (Phe) plasmática a níveis tóxicos, sendo necessária a restrição dietética deste aminoácido. As tabelas de composição de alimentos são fundamentais no fornecimento de informações sobre a ingestão de nutrientes desta população. Pensando nisso, a Anvisa lançou ferramentas para consulta da quantidade de Phe em alimentos produzidos e comercializados no Brasil. No entanto, a usabilidade destes recursos se mostrou abaixo do esperado, conforme mostrado em um estudo prévio deste grupo de pesquisa. **Objetivo:** Desenvolver um aplicativo (App) para consulta da quantidade de Phe em alimentos brasileiros, que amplie a utilização dos dados disponíveis nas ferramentas da Anvisa. **Métodos:** Estudo aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa local (protocolo: 19-0208). Reunimos uma equipe formada por profissionais e estudantes da área da saúde, programador e representante de pacientes com PKU. Nesta fase do projeto, o grupo discutiu e determinou as funcionalidades do App. Será implementado um site responsivo com estilização Bootstrap em Ruby on Rails e aplicativo Android com Nativescript. **Resultados:** O App apresentará 4 funcionalidades: (1) contagem da ingestão de quilocalorias e nutrientes (carboidratos, proteínas, lipídios e Phe), assim como as informações nutricionais de fórmulas industrializadas para dietas com restrição de Phe comercializadas no Brasil, (2) campos para inclusão de informações pessoais, como peso, altura, níveis de Phe e prescrição dietética, (3) exportação dos dados para PDF e (4) campo para feedback dos usuários. O App contará com sistema para a proteção de dados, conforme estabelecidos por diretrizes nacionais e internacionais. A usabilidade e satisfação dos usuários será medida pela System Usability Scale. **Conclusão:** Espera-se disponibilizar um meio fácil, abrangente e eficaz para consulta de Phe em alimentos, auxiliar na prescrição da dieta por profissionais da saúde e no manejo da dieta pelos pacientes ou cuidadores.

#### **PE-186 - NEW ASSOCIATION OF LOSS OF FUNCTION MUTATIONS IN FLII GENE WITH COGNITIVE IMPAIRMENT AND GLOBAL DEVELOPMENTAL DELAY**

*VANESSA ZANETTE (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), RIIICARDO LEHTONEN (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), MARA LUCIA SCHMITZ FERREIRA SANTOS (HOSPITAL PEQUENO PRÍNCIPE), CRISTIANE BENINCÁ (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)*

Introduction: FLII gene encodes for the Flightless-1 Homolog, a gelsolin-like actin binding domain protein playing a role in cytoskeleton regulation and estrogen hormone signaling. Knockout models show embryonic lethality (mice) and inability to fly due to neurological problems (*D. melanogaster*). FLII is not associated with monogenic diseases, but it is localized in the microdeletions critical zone (17p11.2) associated with Smith-Magenis Syndrome (OMIM: 182290), also caused by point mutations in the RAI1 gene with autosomal dominant inheritance.

Case report: Patients are male siblings of 10 and 12 years old, with cognitive impairment, autism spectrum disorder features, epilepsy, and immunodeficiency. They show hypoplasia of spinal cord and eczema with global regression after vaccination, and decreased memory response to vaccines. Molecularly, fragile X mental retardation test, exome sequencing and sequencing of immunodeficiency related genes were performed. Exome was analyzed searching for loss of function (LoF) or possibly pathogenic variants shared by both patients, revealing two rare mutations in FLII gene: rs529765136 (p.Cys700fs) and rs765905665 (p.Ile777Leu). Segregation of these variants in direct family members revealed the presence of both in cis and an autosomal dominant inheritance. The mutations were found in the mother and maternal grandmother with behavioral issues, cognitive impairment, early-onset dementia (grandmother) with gliosis and hyperdontia (mother).

Discussion: Besides the fact that FLII is not associated with monogenic disorders, two patients were recently reported in the Decipher database with stopgain and frameshift heterozygous mutations in this gene, indicating uncertain significance for the associated variants. Patients are reported to have abnormalities of the head or neck and ears, as well as nervous, skeletal, and digestive systems.

Conclusion: Considering the important participation of FLII in embryonic development, we conclude that loss of function mutations in this gene should be considered as a potential cause of neurological problems associated to an autosomal dominant inheritance with incomplete penetrance.

#### **PE-187 - SUSCETIBILIDADE GENÉTICA À INFECÇÃO PELO SARS-COV-2: DESTAQUES PARA A INFLUÊNCIA DAS VARIANTES DE ACE2 E TMPRSS2**

*JORGE LUIZ CERQUEIRA DE GUSMÃO FILHO (FACULDADE PERNAMBUCANA DE SAÚDE (FPS)), ARTUR MACEDO CIRNE DE SIMAS (FACULDADE PERNAMBUCANA DE SAÚDE (FPS)), DANIEL CABRAL RIBEIRO DA SILVA (FACULDADE PERNAMBUCANA DE SAÚDE (FPS)), DIEGO GUERRA MELO ROMAGUERA (FACULDADE PERNAMBUCANA DE SAÚDE (FPS)), GABRIEL DE ANDRADE SOARES CASTRO (FACULDADE PERNAMBUCANA DE SAÚDE (FPS)), HANNA VITORIA BATISTA LEAL (FACULDADE PERNAMBUCANA DE SAÚDE (FPS)), MATHEUS DE ANDRADE MAGALHÃES (FACULDADE PERNAMBUCANA DE SAÚDE (FPS)), SAULO PAZ DE FREITAS DOMINGOS FILHO (FACULDADE PERNAMBUCANA DE SAÚDE (FPS)), VICTOR LUCENA FIGUEIREDO (FACULDADE PERNAMBUCANA DE SAÚDE (FPS))*

INTRODUÇÃO: Em 2020, o Covid-19 se tornou uma pandemia que atingiu mais de 200 países, exigindo um grande esforço global para o seu combate. A partir de estudos, hipóteses foram levantadas sobre uma possível suscetibilidade genética dos pacientes à doença. Com isso, foi observado que proteínas transmembrana como ACE2 e TMPRSS2 poderiam influenciar na dinâmica viral. OBJETIVOS: O objetivo deste estudo foi promover uma revisão bibliográfica acerca da suscetibilidade genética para Covid-19, determinando os princípios da fisiologia envolvida nas interações entre SARS-CoV-2, ACE2 e TMPRSS2, assim como a influência de variantes destas proteínas na suscetibilidade à infecção. MÉTODOS: A metodologia utilizada constitui uma revisão bibliográfica nas bases de dados da PubMed e da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), com o uso das palavras-chave “Covid-19”, “Suscetibilidade Genética”, “Enzima Conversora de Angiotensina” e “Serina Proteases”. Priorizaram-se estudos publicados entre 2020 e 2021, sendo encontrados 91 artigos que atenderam aos critérios, dos quais 14 foram selecionados para redação do artigo final. RESULTADOS: Foram constatados em alguns dos estudos que eventos de menor expressão e de superexpressão das proteínas ACE2 e TMPRSS2 podem influenciar na suscetibilidade do paciente à doença. Além disso, alguns polimorfismos genéticos dessas proteínas são citados como possíveis modeladores da suscetibilidade e da resistência do indivíduo. Dada a interação das proteínas com o vírus, foi sugerido que fármacos que atuam nesses receptores poderiam ser opções terapêuticas para o Covid-19. CONCLUSÃO: A conclusão do estudo é que a presença de polimorfismos nos genes que codificam as proteínas ACE2 e TMPRSS2 podem resultar em maior ou menor grau de suscetibilidade à infecção pelo SARS-CoV-2. Apesar disso, discussões acerca das variantes gênicas dessas proteínas ainda geram grandes debates. Dessa forma, a uniformização das informações é importante para chegar em conclusões sobre a influência genética na modificação da dinâmica viral e em novas opções terapêuticas.

#### **PE-188 - NOVAS VARIANTES PATOGÊNICAS EM MED13L: RELATO DE UM CASO FAMILIAL E UM CASO ISOLADO**

*LAURA MACHADO LARA CARVALHO (CENTRO DE ESTUDOS DO GENOMA HUMANO E CÉLULAS-TRONCO - UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), SILVIA SOUZA DA COSTA (CENTRO DE ESTUDOS DO GENOMA HUMANO E CÉLULAS-TRONCO - UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), FRANCINE CAMPAGNARI (ST GENETICS - USA), ARTHUR KAUFMAN (DEPARTAMENTO DE PSIQUIATRIA, FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), DÉBORA ROMEO BERTOLA (CENTRO DE ESTUDOS DO GENOMA HUMANO E CÉLULAS-TRONCO - UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), ISRAEL TOJAL DA SILVA (AC CAMARGO CANCER CENTER), ANA CRISTINA VICTORINO KREPISCHI (CENTRO DE ESTUDOS DO GENOMA HUMANO E CÉLULAS-TRONCO - UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), CELIA PRISZKULNIK KOIFFMANN (CENTRO DE ESTUDOS DO GENOMA HUMANO E CÉLULAS-TRONCO - UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), CARLA ROSENBERG (CENTRO DE ESTUDOS DO GENOMA HUMANO E CÉLULAS-TRONCO - UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO)*

**Introdução:** Variantes dos tipos CNV, SNV e indel no gene MED13L podem causar uma síndrome de herança autossômica dominante caracterizada por deficiência intelectual/atraso no desenvolvimento e dismorfismos faciais. **Relato do caso:** Em análise de exoma completo de dois casos de deficiência intelectual com atraso de fala e dismorfismos faciais, identificamos duas variantes patogênicas no gene MED13L: MED13L(NM\_015335.5):c.4417C>T e MED13L(NM\_015335.5):c.2318delC. A primeira variante foi detectada em dois de 11 irmãos, filhos de casal não consanguíneo e sem histórico de perdas gestacionais. Apenas estes dois irmãos têm fenótipo compatível com a síndrome de MED13L e os demais familiares são aparentemente neurotípicos. A segunda variante foi confirmada como sendo de novo (exoma do trio paciente/genitores) em uma paciente que é a primeira filha de um casal não consanguíneo e não há casos semelhantes na família.

**Discussão:** Ambas variantes são patogênicas segundo critérios ACMG (American College of Medical Genetics and Genomics). A recorrência da mutação em MED13L no caso familiar e o fenótipo aparentemente normal dos genitores sugere mosaicismos gonadais em um deles, uma vez que não estão descritos casos de penetrância incompleta nessa síndrome.

**Conclusão:** Descrevemos duas variantes não previamente relatadas, sendo uma delas detectada no primeiro caso familiar envolvendo variante nonsense de MED13L.

#### **PE-189 - REGULAÇÃO DO KRAS POR MEIO DO MIR-140-5P EM CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO**

*LUDIMILA LEITE MARZOCHI (UNESP), CAROLINE IZAK CUZZIOL (FAMERP), MÁRCIA MARIA URBANIN CASTANHOLE-NUNES (FAMERP), ÉRIKA CRISTINA PAVARINO (FAMERP), ENY MARIA GOLONI-BERTOLLO (FAMERP)*

**Introdução:** O câncer de cabeça e pescoço (CCP) inclui tumores malignos que afetam diversas regiões como boca, laringe, nasofaringe e tireoide, e por isso, torna-se difícil o diagnóstico precoce e prognóstico da doença. Mutações e alterações na expressão do Kirsten Ras Oncogene Homólogo (KRAS) levam ao aumento na capacidade de proliferação, resistência, sobrevivência das células tumorais e angiogênese, modificações estas que desempenham papel primordial na iniciação e progressão do câncer. Os miRNAs são pequenas moléculas de RNA reguladores não-codificantes os quais podem regular a expressão pós transcricional de múltiplos genes alvos. As funções reguladoras desempenhadas pelos miRNAs nas vias de sinalização da célula e sua desregulação, demonstram que estas pequenas moléculas podem exercer um papel importante no desenvolvimento e progressão do câncer. Assim, uma possível confirmação da relação entre o gene KRAS e do miR-140-5p na regulação de sua expressão pode trazer importantes benefícios no tratamento e no diagnóstico precoce da doença. **Objetivo:** avaliar se o miR-140-5p está envolvido na regulação do gene KRAS em linhagem de CCP. **Materiais e Métodos:** As células da linhagem HN13 foram cultivadas até atingirem a confluência necessária para a transfecção com o mirVana™ miR-140-5p mimics, utilizando Lipofectamina RNAiMax. Foram realizados três experimentos independentes, com posterior extração de RNA sendo submetido ao PCR em tempo real para análise da expressão gênica e de miRNAs. **Resultados:** Após a transfecção, os níveis de expressão do miR-140-5p estavam aumentados (RQ=9267), em relação ao controle negativo (RQ=1) e a expressão do gene KRAS foi diminuída nas células transfectadas em cerca de 30% (RQ=0,69) em relação ao grupo controle (RQ=1). **Conclusão:** A mimetização do miR-140-5p leva a diminuição dos níveis de expressão do oncogene KRAS nas células de CCP. Portanto, é possível que este miRNA regule a expressão deste gene.

#### **PE-190 - A DISCUSSÃO DE CASOS CLÍNICOS COMO FERRAMENTA FACILITADORA PARA O CONHECIMENTO E A CONSTRUÇÃO DA CONDUTA PROFISSIONAL ACERCA DE SÍNDROMES GENÉTICAS**

*GIORDANNO SANTANA MAZZA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO DELTA DO PARNAÍBA (UFDPAR)), SOFIA CARNEIRO DA CUNHA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO DELTA DO PARNAÍBA (UFDPAR)), YAGO PEREIRA TRÉVIA COUTINHO*

*(UNIVERSIDADE FEDERAL DO DELTA DO PARNAÍBA (UFDPAR)), SABRINA BRITO RAMOS (UNIVERSIDADE FEDERAL DO DELTA DO PARNAÍBA (UFDPAR)), MARIELA SOUSA DE MEDEIROS (UNIVERSIDADE FEDERAL DO DELTA DO PARNAÍBA (UFDPAR)), BRENO SERAFIM PEREIRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO DELTA DO PARNAÍBA (UFDPAR)), GUSTAVO OLIVEIRA MONTEIRO ALVES (UNIVERSIDADE FEDERAL DO DELTA DO PARNAÍBA (UFDPAR)), JÉSSICA MARIA DE JESUS FERREIRA DA SILVA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO DELTA DO PARNAÍBA (UFDPAR)), MARIA DE JESUS PEREIRA GOMES (UNIVERSIDADE FEDERAL DO DELTA DO PARNAÍBA (UFDPAR)), LUCIANA ROCHA FAUSTINO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO DELTA DO PARNAÍBA (UFDPAR))*

Introdução: Apesar do grande avanço da Genética nas últimas décadas, as doenças genéticas, apontadas como um importante problema de saúde pública, ainda são pouco estudadas e de atenção deficiente no SUS. Objetivos: O presente estudo buscou identificar as possíveis contribuições de discussão de casos clínicos na expansão do conhecimento em Genética Médica de acadêmicos e profissionais das Ciências da Saúde e das Ciências Biológicas. Para isso, o Núcleo de Extensão em Genética Médica (NUGEM) realizou semanalmente, via plataformas online, a discussão de casos clínicos. Métodos: Os participantes foram divididos em duplas ou trios, os quais ficaram responsáveis pela coordenação de discussão de diferentes casos clínicos dividida em dois encontros (apresentação e fechamento). As discussões foram estruturadas com base no método Aprendizagem Baseada em Problemas (PBL), que consiste em apresentação do caso, exposição dos termos desconhecidos, chuva de ideias, problematização, elaboração de objetivos de estudo e conclusão do caso. No final de cada encontro de fechamento, era apresentado um mapa mental da síndrome abordada no caso. Resultados: A discussão dos casos clínicos promoveu o debate e incentivou o raciocínio crítico e clínico dos participantes. No decorrer dos encontros foi notório o aprofundamento progressivo dos assuntos abordados, como também a reflexão sobre a influência das síndromes nos âmbitos familiar, social e profissional. Além disso, o estudo dos casos, ao promover o conhecimento dos participantes, incentivou a produção e a propagação de conteúdos científicos e informativos nas redes sociais. Conclusão: Portanto, conclui-se que a discussão de casos clínicos é uma ferramenta facilitadora na aprendizagem e na construção de uma conduta reflexiva, promovendo a expansão do conhecimento em Genética Médica dos participantes e capacitando-os a disseminar informações com embasamento científico para a comunidade externa, via mídias sociais ou outros meios.

#### **PE-191 - DISEASE CHARACTERISTICS, EARLY EFFECTIVENESS, AND SAFETY OF VESTRONIDASE ALFA FOR THE TREATMENT OF MUCOPOLYSACCHARIDOSIS VII ASSESSED IN A NOVEL, LONGITUDINAL, MULTICENTER DISEASE MONITORING PROGRAM (DMP)**

*ROBERTO GIUGLIANI (DEP GENETICS UFRGS, MED GENET SERV HCPA, AND INAGEMP), ANTONIO GONZALEZ-MENESES (HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DEL ROCIO), MAURIZIO SCARPA (HELIOS DR HORST SCHMIDT KLINIKEN GMBH), ROBERT HOSTUTLER (ULTRAGENYX PHARMACEUTICAL INC), LIN ZHANG (ULTRAGENYX PHARMACEUTICAL INC), BETSY MALKUS (ULTRAGENYX PHARMACEUTICAL INC), ANTONIO NINO RAMIREZ (ULTRAGENYX PHARMACEUTICAL INC), DEBORAH MARSDEN (ULTRAGENYX PHARMACEUTICAL INC), HEATHER LAU (NEW YORK UNIVERSITY SCHOOL OF MEDICINE)*

Mucopolysaccharidosis VII (MPS VII) is an ultra-rare, autosomal recessive, debilitating, progressive lysosomal storage disease caused by beta-glucuronidase (GUS) enzyme deficiency. Vestronidase alfa (recombinant human GUS) enzyme replacement therapy is approved in the United States, Europe, and Latin America for the treatment of MPS VII.

The DMP is an ongoing, multicenter observational study collecting standardized real-world data from patients with MPS VII (N~35) treated with vestronidase alfa or with any other management approach. Investigational sites are centers with expertise in treatment of mucopolysaccharidosis. Data will be collected for up to 10 years and include demographics, clinical history, clinical characteristics, cognition, mobility, skeletal disease, pulmonary function, patient/caregiver-reported health-related quality of life, and long-term vestronidase alfa safety and effectiveness. Data are monitored and recorded in compliance with Good Clinical Practice guidelines. Annual individual patient reports will be provided to respective patients and caregivers.

As of 31 May 2020, 16 patients are enrolled: 11 prescribed vestronidase alfa and five not treated with vestronidase alfa. Median (min, max) age at MPS VII diagnosis was 4.1 (0.1, 12.0) years. Six patients (38%) had a history of non immune hydrops fetalis. Four patients who reached one year of treatment in the DMP had a mean (SD) decrease of 1.18 (0.35) g GAG/g creatinine in dermatan sulfate uGAG excretion from the parent (clinical) study baseline (88% reduction). Three serious adverse events (SAEs) unrelated to vestronidase alfa occurred: recurrent cervical spinal stenosis, corneal opacity, and parainfluenza virus infection. One SAE, intermittent hypotension, was assessed as an infusion-associated reaction to vestronidase alfa. All SAEs were consistent with the known safety profile of vestronidase alfa. No deaths were reported.

Reductions in uGAG demonstrate ongoing effectiveness of vestronidase alfa at DMP Year 1. No new safety concerns were identified, and all patients continue on study. Enrollment is ongoing.

### **PE-192 - SERVIÇO DE INFORMAÇÕES SOBRE ERROS INATOS DO METABOLISMO (SIEM): HÁ MAIS DE 20 ANOS AUXILIANDO NO DIAGNÓSTICO E MANEJO DE DOENÇAS GENÉTICO-METABÓLICAS**

*ALESSANDRA ROHENKOL DE SOUZA CARDOSO (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), ANDRYELE ZAFFARI MACHADO (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), FRANCISCA MOURA STREBEL (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), LILIA FARRET REFOSCO (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), CÉLIO RAFAELLI (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), CLÁUDIO MAGALHÃES DACIER LOBATO (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), ROBERTO GIUGLIANI (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), CAROLINA FISCHINGER MOURA DE SOUZA (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE)*

Introdução: o SIEM (fundado em 2001) tem por objetivo ser uma ferramenta gratuita, de fácil acesso (telefone 0800, e-mail, website) para suporte aos profissionais da saúde, auxiliando no diagnóstico e manejo de pacientes com suspeita de EIM. As condições genético-metabólicas são, em sua maioria, patologias graves, de difícil reconhecimento, mas com alto potencial de tratamento. Contudo, para se ter a possibilidade de um desfecho favorável, o diagnóstico deve ser precoce. Objetivos: Revisão dos dados registrados de 2001 a 2021. Método: Estudo transversal através do banco de dados EpiData. Resultados: 4.249 registros, sendo 67% das regiões sul e sudeste, 25% do nordeste, 3,2% do norte e 2,6% do centro-oeste (ainda 0,5% da LATAM e 1,7% não informaram). Em 91% dos casos os consultantes buscavam apoio para diagnóstico e conduta inicial, e em 3,6% auxílio à conduta com diagnóstico já estabelecido. O contato inicial foi feito por pediatras/neonatólogos (37%), neuropediatras (22%), geneticistas (20%) ou por outros profissionais (21%). Excluindo-se as solicitações de informação, 9,2% confirmaram EIM, 15,9% tiveram diagnóstico não-metabólico, em 27,7% a investigação ficou incompleta, 33,3% estão ainda em investigação e em 13,9% houve perda de seguimento. Dos 373 casos com diagnóstico de EIM, a área do metabolismo envolvida foi aminoácidos e peptídeos (40%), lisossomos (18%), energia (11%), ácidos graxos e cetonas (6%), carboidratos (11%), peroxissomos (5%) e miscelânea (13%). Conclusão: Apesar dos esforços do SIEM, ainda hoje percebemos que os profissionais da saúde encontram dificuldades na identificação de EIM, na condução da investigação racional e no estabelecimento do tratamento apropriado. O SIEM enfatiza a necessidade do diagnóstico racional baseado em sinais e sintomas clínicos do paciente. Certamente a genômica, quando mais acessível, também poderá contribuir na conclusão de casos complexos. Destacamos o papel relevante do SIEM para a entendermos a epidemiologia desse importante grupo de doenças genéticas no Brasil.

### **PE-193 - METHOD FOR ESTIMATING DISEASE FREQUENCY IN LONG CHAIN FATTY ACID OXIDATION DISORDERS AND FORECASTING FUTURE TRENDS IN LATIN AMERICA**

*ELIZA KRUGER (ULTRAGENYX PHARMACEUTICAL INC), DEBORAH MARSDEN (ULTRAGENYX PHARMACEUTICAL INC), NINA THOMAS (ULTRAGENYX PHARMACEUTICAL INC), PAUL MCNIVEN (HUMANUMERIC LLC), TATIELE NALIN (ULTRAGENYX BRASIL FARMACÊUTICA LTDA), DANIEL GARCIA (ULTRAGENYX BRASIL FARMACÊUTICA LTDA)*

Introduction: Long-chain fatty acid oxidation disorders (LC-FAOD) are a group of rare genetic disorders stemming from inborn errors of metabolism. LC-FAOD are chronic diseases that present across a broad clinical spectrum, punctuated by episodes of acute, life-threatening, unpredictable and precipitous decompensation, regardless of current status or subtype. In countries without newborn screening (NBS), LC-FAOD are diagnosed symptomatically, with asymptomatic or pre-symptomatic individuals going unidentified.

Objectives: Estimating overall prevalence pre-NBS and where NBS of LC-FAOD sub-types has yet to be established is difficult. This study describes an epidemiological model developed to estimate overall prevalence of LC-FAOD, applied to Latin America (LATAM).

Methods: A targeted literature review identified studies reporting LC-FAOD incidence, NBS, prevalence, disease severity, and mortality. Incidence rate was calculated as confirmed positive LC-FAOD cases divided by total number of live births. Incidence-derived prevalence was determined as a combination of calculated incidence, survival estimates, and diagnosis rates. To apply the diagnostic rate to LATAM countries, the diagnostic criteria, rates of misdiagnosis, delayed diagnosis, or incomplete diagnosis were assumed to be the same as in other regions. For older, pre-NBS cohorts, cumulative probability of diagnosis by a given age was assumed. All metrics were incorporated into the model to simulate changes in prevalence over time.

Results: LC-FAOD incidence was 0.002%. In LATAM in 2020 and 2030, the model estimated 4,770 and 4,904 patients with LC-FAOD, respectively. Of these, 1,962 (42%) and 2,233 (46%) were predicted to be positively diagnosed based on clinical suspicion, respectively.

Conclusion: The present model represents a method of estimating incidence and prevalence of rare diseases where existing research is limited. Implementation of LC-FAOD NBS throughout LATAM would increase diagnosis rates and reduce mortality. The primary limitation of this approach were limited data inputs, particularly the lack of country-specific incidence, prevalence and clinical diagnosis base rate in LATAM.

#### **PE-194 - INFLUÊNCIA DE VARIANTES GENÉTICAS NA OTOTOXICIDADE INDUZIDA POR CISPLATINA EM PACIENTES COM CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS DE CABEÇA E PESCOÇO**

*BRUNA FERNANDES CARVALHO (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS), ERICKA FRANCISLAINE DIAS COSTA (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS), LUCIANE CALONGA (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS), CARLOS TAKAHIRO CHONE (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS), JOSÉ AUGUSTO RINCK-JUNIOR (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS), GUSTAVO JACOB LOURENÇO (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS), CARMEN SILVIA PASSOS LIMA (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS)*

Introdução: A ototoxicidade causada por cisplatina (CDDP) pode gerar perda auditiva irreversível em pacientes com carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço (CCECP) mas, a ototoxicidade observada em pacientes submetidos às mesmas doses do agente não é a mesma. Uma possível explicação, tem como base o fato de que as proteínas envolvidas no metabolismo da CDDP são codificadas por genes polimórficos.

Objetivos: Analisar a influência de variantes de nucleotídeo único (SNVs) na modulação da ototoxicidade em pacientes com CCECP tratados com CDDP associada à radioterapia.

Métodos: Os genótipos dos 109 pacientes com CCECP foram identificados por meio da reação em cadeia da polimerase multiplex (PCR) e digestão enzimática e PCR em tempo real. Os limiares auditivos foram medidos por meio da audiometria tonal liminar por via aérea antes do início do tratamento e 30 dias após o término da terapia. Diferenças entre os grupos foram analisadas por meio do teste de Fisher ou qui-quadrado e regressão logística.

Resultados: Pacientes com o genótipo GSTM1 null + XPC c.2815AA tiveram risco 8,19 maior de apresentar ototoxicidade moderada ou grave (G3-G4) do que pacientes com outros genótipos. Pacientes com o GSTP1 c.313AG ou GG combinado com XPC c.2815AA, XPD c.934AA e EXO1 c.1762AA tiveram riscos 32,22, 19,44 e 12,08 maiores de apresentar ototoxicidade G3-G4 em comparação com os demais. Observamos ainda que indivíduos com o genótipo XPC c.2815AA combinado com FASL c.-844CC ou CT e EXO1 c.1762GA ou AA combinado com P53 c.215CC tiveram respectivamente, riscos 22,29 e 20,97 maiores de apresentar ototoxicidade grau 3 ou 4 do que os demais.

Conclusão: Nossos resultados sugerem, pela primeira vez, que SNVs em genes envolvidos com o metabolismo da CDDP podem alterar o risco de ototoxicidade moderada e acentuada em pacientes com CCECP tratados com CDDP associada à radioterapia.

#### **PE-195 - AVALIAÇÃO DA SOBREVIDA EM PACIENTES COM ADENOCARCINOMA DE PULMÃO AVANÇADO SUBMETIDOS A TERAPIA ALVO EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA DO NORDESTE BRASILEIRO.**

*LETÍCIA MACEDO NICÁCIO ANDRADE (UNIVERSIDADE DE FORTALEZA), ISABELLE JOYCE DE LIMA SILVA FERNANDES (INSTITUTO DO CÂNCER DO CEARÁ), MARIA DO PERPÉTUO SOCORRO SALDANHA CUNHA (INSTITUTO DO CÂNCER DO CEARÁ), PAULO GOBERLÂNDIO DE BARROS SILVA (INSTITUTO DO CÂNCER DO CEARÁ)*

Introdução: No câncer de pulmão, disparidades sócio-econômicas além de especificidades genéticas determinam a escolha do tratamento, podendo ser personalizado ou não. Sabe-se que a terapia alvo oferece benefícios na qualidade e no tempo de sobrevida. Entretanto, considerando o alto custo e a inacessibilidade dos testes genéticos é necessário que seja investigado em pacientes com tumores avançados e usuários do Sistema Único de Saúde o desfecho do uso da terapia alvo a fim de embasar mudanças de políticas públicas que visem garantir acesso ampliado à terapia individualizada.

Objetivo: Avaliar o status de mutação do gene EGFR correlacionando-o com parâmetros clínico-epidemiológicos, com a resposta ao tratamento e com a sobrevida dos pacientes com adenocarcinoma de pulmão .

Métodos: Análise retrospectiva de pacientes com adenocarcinoma de pulmão atendidos nos anos de 2014 a 2020 em um centro de referência do nordeste brasileiro. Os dados foram obtidos a partir de informações contidas em prontuários.

Resultados: Foram avaliados 432 pacientes, desses, 108 apresentaram mutação em EGFR, sendo essas: 63 deleções do éxon 19, 35 mutações em L858R, uma mutação em L861Q, três em G719X, cinco inserções do éxon 20 e uma mutação S768I. O estadiamento T4, N2, M1 foi o mais prevalente. Quanto ao tratamento, 266 de 338 pacientes foram submetidos à quimioterapia. 42 dos 108 pacientes com mutação no EGFR usaram a terapia alvo com gefitinibe. Não houve diferença na sobrevida global dos pacientes considerando a mutação no EGFR ou o uso de gefitinibe. Esse dado que se contrapõe à literatura, podendo ser devido ao elevado grau de estadiamento em que os pacientes foram diagnosticados e iniciaram tratamento.

Conclusão: O estudo demonstrou a prevalência da mutação do tipo deleção no éxon 19. O alto grau de estadiamento da doença no momento do diagnóstico pode estar relacionado à similaridade da sobrevida daqueles que receberam quimioterapia tradicional ou terapia alvo.

#### **PE-196 - SEQUENCIAMENTO DO EXOMA CLÍNICO EM PACIENTES COM RASOPATIAS NO SERVIÇO DE REFERÊNCIA PARA DOENÇAS RARAS IFF/FIOCRUZ**

*NATANA CHAVES RABELO (IFF/FIOCRUZ), MARIA EDUARDA GOMES (IFF/FIOCRUZ), ISABELLE DE OLIVEIRA MORAES (IFF/FIOCRUZ), JULIANA CANTAGALI PFISTERER (IFF/FIOCRUZ), SARAH FARIÑA ALHEIROS (IFF/FIOCRUZ), CARLOS ROBERTO FONSECA (IFF/FIOCRUZ), JUAN LLERENA JR. (IFF/FIOCRUZ), SAYONARA GONZALEZ (IFF/FIOCRUZ)*

As RASopatias são doenças do desenvolvimento resultantes de mutações na linhagem germinativa em genes que codificam proteínas da via RAS/MAPK. Com padrão de herança autossômico dominante, heterogeneidade clínica e genética e maior predisposição ao câncer, o estudo molecular nos indivíduos afetados é complexo e de extrema importância para a definição diagnóstica e melhor prognóstico. O presente trabalho fez parte da implementação da rotina de NGS no Centro de Genética Médica do Instituto Fernandes Figueira (IFF/Fiocruz), habilitado como um dos Serviços de Referência em Doenças Raras no Brasil. Foram analisados 26 indivíduos com suspeita clínica de alguma RASopatia, cujo sequenciamento incluiu 6.700 genes relacionados às doenças mendelianas (painel de exoma clínico - CES- TruSight One Expanded [Illumina]). O kit NextSeq500 v2 MIDOUTPUT 300 foi utilizado para o sequenciamento na plataforma NextSeq500. Foi utilizada a plataforma Varstation para o processamento e análise de variantes, através do pipeline disponibilizado: mapeamento com BWA-MEM MarkDuplicates e IndelRealigner, chamada de variantes com Haplotypecaller e UnifiedGenotyper. Os filtros para análise de variantes foram: genes associados às RASopatias, em regiões codificantes ou de splicing, frequência populacional <1%, cobertura >10x. O filtro para genes relacionados às RASopatias foi retirado para os casos negativos. Todas as variantes foram confirmadas por Sanger. Através do exoma clínico expandido foi possível identificar variantes patogênicas em oito diferentes genes relacionados às RASopatias: PTPN11[5], SOS1[2], LZTR1[2], NF1[2], SCHOC2[1], RIT1[1], RAF1[1], KRAS[1] e, ainda, um caso duplo heterozigoto NF1+PTPN11. Dos 10 casos restantes, cinco apresentaram variantes patogênicas em genes não relacionados às RASopatias. Apesar do reduzido número amostral, os resultados refletem a heterogeneidade genética bem descrita no contexto das RASopatias e inclui, ainda, um caso pouco frequente de dupla heterozigose. A taxa de resultados conclusivos foi acima de 80%, o que demonstra que o CES foi uma alternativa bastante eficaz para o diagnóstico molecular neste grupo de doenças.

#### **PE-197 - MICRODELEÇÃO DE 11Q23 EM NEUROBLASTOMA IDENTIFICADA POR REANÁLISE BIOINFORMÁTICA DE EXOMA SOMÁTICO: RELATO DE CASO**

*ANDRESSA ELOISA VALENGO (INSTITUTO DE PESQUISA PELÉ PEQUENO PRÍNCIPE E FACULDADES PEQUENO PRÍNCIPE), GUSTAVO GÓES DA COSTA (HOSPITAL PEQUENO PRÍNCIPE), JOSELITO GETZ (HOSPITAL PEQUENO PRÍNCIPE), FABIANA POERNER (HOSPITAL PEQUENO PRÍNCIPE), SARA CRISTINA LOBO ALVES (INSTITUTO DE PESQUISA PELÉ PEQUENO PRÍNCIPE E FACULDADES PEQUENO PRÍNCIPE), LIANA ALVES DE OLIVEIRA (INSTITUTO DE PESQUISA PELÉ PEQUENO PRÍNCIPE E FACULDADES PEQUENO PRÍNCIPE), ELIZABETH SCHNEIDER GUGELMIN (HOSPITAL PEQUENO PRÍNCIPE), LUIZ FERNANDO BLEGGI TORRES (DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA MÉDICA, UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), FLORA MITIE WATANABE (HOSPITAL PEQUENO PRÍNCIPE), ROBERTO ROSATI (INSTITUTO DE PESQUISA PELÉ PEQUENO PRÍNCIPE E FACULDADES PEQUENO PRÍNCIPE)*

Introdução: O neuroblastoma é a terceira neoplasia maligna mais comum na infância e adolescência. A classificação em grupos de risco considera, entre outros, dados moleculares, como amplificação do gene MYCN e deleção em 11q. Deleções de 11q são tipicamente amplas e associadas a mau prognóstico.

Relato de caso: Paciente masculino, apresentou neuroblastoma congênito de grau IV-S. Imuno-histoquímica: cromogranina e CD57 positivos, LCA e CD99 negativos, Ki67 60%. Tratado com cirurgia e quimioterapia (protocolo SIOP-PODC). Aos 18 meses apresentou recaída em loja renal esquerda. A hibridização in situ por fluorescência (FISH)

descartou amplificação de MYCN. O painel de genes “Oncomine Childhood Cancer Research Assay” não identificou marcadores de significado clínico forte. O paciente foi tratado com cirurgia e quimioterapia SIOP-PODC de alto risco, mas infelizmente foi a óbito. Dados de exoma somático (Ion Torrent) foram reanalisados com software CNVfinder para identificação de alterações de número de cópias (CNA), detectando regiões de ganho em 5p-5q13 e 19q e microdeleção em 11q23 entre os genes KMT2A e FOXR1 (a região não inclui ATM). As alterações em 11q23 e 19q foram confirmadas por FISH, com sondas KMT2A e 19q13, identificando perda seletiva da região 3’ do locus KMT2A sugestiva de translocação. Estão sendo realizados testes de RT-PCR para a fusão KMT2A-FOXR1 e análise de transcriptoma total.

Discussão: A região de microdeleção identificada em 11q23 é remanescente de raros casos de neuroblastoma descritos em literatura com fusão KMT2A-FOXR1 e desfecho ruim. Fatores de transcrição da família ‘forkhead-box’ como FOXR1 promovem processos de oncogênese e resistência a terapias em uma ampla gama de neoplasias.

Conclusão: O algoritmo CNVfinder permitiu a detecção de microdeleção em 11q23 associada a mau prognóstico, potencialmente relacionada ao desfecho desfavorável do caso, que está sendo investigada molecularmente. A inclusão da avaliação de 11q23 em neuroblastoma poderá permitir a identificação de casos similares.

#### **PE-198 - EPHA2 AND PBX1 MEDIATE FGFR2 SIGNALING AND MODULATE TAMOXIFEN RESPONSIVENESS IN ESTROGEN RECEPTOR POSITIVE BREAST CANCERS**

*RAFAELA NASSER VEIGA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), KELIN GONÇALVES DE OLIVEIRA (LUND UNIVERSITY), ISABELA TIEMY PEREIRA (INSTITUTO CARLOS CHAGAS, FIOCRUZ-PR), BRUNO DALLAGIOVANNA (INSTITUTO CARLOS CHAGAS, FIOCRUZ-PR), JAQUELINE CARVALHO DE OLIVEIRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), MAURO ANTÔNIO ALVES CASTRO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), DANIELA FIORI GRADIA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)*

Cancer is a group of genetic diseases that leads to a lack of control in cell proliferation. In Brazil, breast cancer (BC) is the most common type of cancer in women (excluding non-melanoma skin cancer) and with the highest mortality rate. Considering breast carcinomas subtypes, those that express the estrogen receptor (luminal A and B) account for at least two thirds of all cases. Although there are target-specific treatments for these tumors, many patients develop resistance to therapy. Fibroblast growth factor receptor 2 (FGFR2) has often been associated with BC, especially estrogen-responsive tumors, but for a better understanding of this regulatory pathway, many transducers still need to be elucidated. The present study investigated, through in silico analysis, which proteins are involved in the interaction network between FGFR2 and estrogen receptor, and which may affect the therapeutic response. The aim was to guide the selection of transducers that will be experimentally investigated through functional analysis in luminal A and B BC cell lines. The gene expression of 434 FGFR2-interacting proteins in mammary tissues was evaluated against a panel of experimental data in BC cell lines submitted to FGFR2 stimulation experiments. From 52 genes that showed response to the stimuli, eight consistently responded to FGFR2 silencing and presented modulatory activity on transcription factors associated with breast cancer risk. Analysis on database of patient-derived xenografts have identified, among the eight candidate genes, EPHA2 and PBX1 as possible modulators in the treatment of luminal breast cancers based on hormone therapy. To evaluate the role of EphA2 and PBX1 in the carcinogenic context, CRISPR/Cas9 technology is being employed to establish luminal A and B BC cell lines with EPHA2 and PBX1 knocked out. The functional assays results may validate EphA2 and PBX1 as potential targets for combined therapies of luminal breast cancers.

#### **PE-199 - POLIMORFISMOS NO GENE MECP2 E SUSCEPTIBILIDADE À SÍNDROME DE RETT**

*FERNANDA JOSÉ RODRÍGUEZ RAMOS (UFPA), RAIMUNDA HELENA FERREIRA FEIO (UHBFS-UFPA), BEATRIZ PINHEIRO DAS NEVES (UFPA), AMANDA PINHEIRO FARIAS (UFPA), LUIZ CARLOS SANTANA DA SILVA (UFPA), ANTONETTE ELHUSNY SOUTO (UHBFS-UFPA), ISABEL NEVES DE SOUZA (UFPA), BARBARA DO NASCIMENTO BORGES (UFPA), MARIA HELENA THOMAZ MAIA (UFPA)*

Introdução: O gene MECP2 codifica a proteína 2 de ligação a ilhas CpG metiladas, está localizado no cromossomo Xq28 e desempenha um papel crítico na regulação transcricional epigenética de genes sensíveis à metilação. Mutações no MECP2 tem sido associadas à Síndrome de Rett (RTT), transtornos do neurodesenvolvimento, deficiência intelectual associada ao cromossomo X. Assim também, tem sido descrito que variantes comuns no MECP2 conferem risco de autismo, transtornos psiquiátricos e lúpus eritematoso sistêmico. Objetivo: Identificar variantes nos éxons 3 e 4 do gene MECP2 em pacientes com RTT e seus pais que confirmam suscetibilidade à Síndrome ou influenciem a severidade. Métodos: todos os pacientes cumpriram os critérios diagnóstico de RTT de acordo com a escala de severidade clínica de Kerr, foram coletadas 39 amostras de sangue periférico para isolamento de DNA por Kit comercial dos indivíduos

afetados com RTT (n= 16) e seus pais (n=23), para posterior sequenciamento dos éxons 3 e 4 pelo método de Sanger. As variantes encontradas foram validadas no dbSNP e os resultados foram comparados a dados do projeto 1000 genomas utilizando os testes T de student e Odds ratio. Resultados: foram identificados os polimorfismos rs3027928, rs2071569, rs61748397, só o alelo G do polimorfismo rs3027928 apresentou uma frequência alélica significativamente menor em comparação aos dados do 1000 genomas (p= 0,0385) tanto no grupo de pacientes quanto nos pais, porém pacientes com o alelo selvagem G do rs3027928 amostraram uma severidade clínica menor (OR 20.9, p< 0.0001) Conclusão: O alelo G do polimorfismo rs3027928 apresenta uma menor frequência nos pacientes com o RTT, pacientes com esse alelo teriam um potencial efeito atenuante na severidade clínica da síndrome, porém seriam necessários estudos de associação utilizando uma população pareada para que os resultados possam ser melhor analisados.

#### **PE-200 - PAPEL DO POLIMORFISMO RS187238 NO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO**

*DANTON MAGRI (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA), LUCIANO SANTOS PINTO GUIMARÃES (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA), ILÁDA RAINHA DE SOUZA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA), TICIANA DELLA JUSTINA FARIAS (UNIVERSITY OF COLORADO), JULIANA DAL-RI LINDENAU (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA)*

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune sistêmica caracterizada pela produção de autoanticorpos, formação e deposição de imunocomplexos, inflamação em diversos órgãos e dano tecidual. Cerca de 90 lócus foram associados à doença, muitos destes são polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) e têm um papel na suscetibilidade ao LES e/ou em sua patogenicidade. A Interleucina-18 é uma citocina pleiotrópica pró-inflamatória codificada pelo gene IL18 e o SNP -137G/C (rs187238), na região promotora deste gene, vem sendo estudada em diversas populações, com resultados divergentes. Nesse sentido, o objetivo do trabalho foi testar a associação desse SNP na suscetibilidade ao LES e em suas condições clínicas em uma população brasileira. A amostra foi composta por 153 pacientes que responderam questionários acerca dos sintomas que apresentavam. Dados hematológicos e de reconhecidos marcadores inflamatórios foram obtidos nos prontuários dos pacientes. Além disso, foram avaliados 147 indivíduos controles sem evidência da patologia em estudo, nem histórico familiar. A genotipagem foi realizada por PCR alelo-específica, seguida por eletroforese em gel de agarose. Para analisar a suscetibilidade ao LES foi realizado o teste de regressão logística e os aspectos clínicos foram testados através de regressão de Poisson. Foi encontrada uma associação positiva entre o genótipo \*C\_ para o SNP rs187238 e o desenvolvimento de LES, sendo esse genótipo associado a um aumento de 127% nas chances de aparecimento da doença. Em relação aos aspectos clínicos foi observada associação do genótipo \*C\_ com fotossensibilidade, rash malar e fenômeno de Raynaud. Tal genótipo confere ainda 27,2% mais chance aos seus portadores de manifestarem as características clínicas mencionadas, quando analisadas em conjunto. A partir disso, percebe-se que esse polimorfismo está diretamente ligado ao desenvolvimento de LES na população brasileira, interferindo também em seus aspectos clínicos.

#### **PE-201 - EFEITO PLEIOTRÓPICO DO POLIMORFISMO RS1800630 C>A (-863) DA REGIÃO REGULADORA DE TNF SOBRE A PREDISPOSIÇÃO A DOENÇAS**

*LARISSA SCHNEIDER (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), VALÉRIA BUMILLER-BINI (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), ANGELICA BEATE WINTER BOLDT (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)*

Introdução: O polimorfismo de nucleotídeo único (SNP) rs1800630 C>A (-863) situa-se em uma região altamente polimórfica, formando extensos haplótipos com alelos de HLA de classe I e II (6p21.3), na região promotora do fator de necrose tumoral alfa (TNF), cujo produto é uma citocina envolvida na regulação de diversos processos celulares.

Objetivo: Identificar padrões de associação do rs1800630 C>A com a suscetibilidade a doenças, devido a mecanismos epigenéticos de regulação da resposta imunológica.

Métodos: Identificou-se 410 estudos nas bases de dados PubMed, Scopus e Science Direct, com as palavras-chave: “rs1800630”, “863C>A”, “TNF-alpha 863C>A” e “TNFA 863C>A”. Destes, foram excluídos estudos que não do tipo caso-controle com rs1800630\*C>A, cujos controles não estivessem pareados com pacientes para idade, sexo e etnia e com distribuição genotípica em desequilíbrio de Hardy-Weinberg, selecionando 85 artigos para análise.

Resultados: O alelo rs1800630\*A está associado com a menor expressão de TNF, assim como menores níveis de seu produto proteico. Está relacionado ainda com proteção e susceptibilidade a 18 e 36 diferentes doenças, respectivamente. Portadores do alelo rs1800630\*A apresentam maior suscetibilidade a neoplasias (8/14 artigos), especialmente ao linfoma não-Hodgkin (2/2), e a doenças autoimunes (6/10), assim como a tuberculose pulmonar (2/2) e diabetes tipo 2 (3/5). Por fim, em pesquisa na plataforma de busca “Genehopper” e bancos genômicos

associados, constatou-se que o rs180063\*A está associado à alteração de expressão de 31 genes (além do TNF), treze dos quais expressos no sangue e em células de defesa.

Conclusão: A variante tem efeito pleiotrópico importante, evidente pelo grande número de diferentes doenças às quais está associada. Embora as associações tenham sido classicamente explicadas pelo efeito na expressão de TNF, destaca-se o possível efeito de mais de 30 outros genes, cuja expressão é possivelmente modulada por este mesmo polimorfismo, e a necessidade de estudos funcionais para avaliá-los.

#### **PE-202 - EXPANSÃO DE PRÉ-MUTAÇÃO DO GENE FMR1 DURANTE TRANSMISSÃO PATERNA**

*DÉBORA DE'NADAI DALVI (LABORATÓRIO GENOMA), DAIANY VALIM PEDRO (LABORATÓRIO GENOMA), ANGELA MARIA SPAGNOL PERRONE (LABORATÓRIO GENOMA), DÉA MARTINS DA SILVA (LABORATÓRIO GENOMA), TEREZINHA SARQUIS CINTRA (LABORATÓRIO GENOMA)*

A Síndrome do X-Frágil possui origem genética e é considerada a causa mais frequente de deficiência mental herdada. Relato de caso: Paciente do sexo masculino com 1 ano e 7 meses, apresentando atraso de desenvolvimento neuropsicomotor, principalmente na fala. Propedêutica: Ao exame físico foi observada face triangular, orelhas grandes, peso e estatura normais. Histórico familiar: 01 irmão de 3 anos e 4 meses com quadro clínico semelhante, pais não consanguíneos. Resultados: O cariótipo do propósito e do irmão é normal (46,XY), a pesquisa para Síndrome do X-frágil pela técnica de PCR identificou a presença de alelos com mutação completa no gene FMR1 em ambos. Os resultados foram confirmados pela técnica de Southern blotting que identificou mutações completas com aproximadamente 1267 repetições CGG no propósito e 733 repetições no irmão. O estudo molecular da mãe evidenciou a presença de um alelo pré-mutado (aproximadamente 95 repetições). Com objetivo do aconselhamento genético familiar foi solicitado estudo molecular da avó materna identificando alelos normais de 25 e 26 repetições e do avô materno identificando um alelo com pré-mutação (77 repetições). Conclusão: Este estudo reforça importância de investigação familiar para diagnóstico e Aconselhamento Genético em indivíduos do sexo masculino, uma vez que foi observada expansão do alelo pré-mutado do pai para sua filha, fato considerado raro na literatura.

#### **PE-203 - TREATMENT WITH VOLANESORSEN (VLN) REDUCED TRIGLYCERIDES AND PANCREATITIS IN PATIENTS WITH FAMILIAL CHYLOMICRONEMIA SYNDROME (FCS) AND SEVERE HYPERTRIGLYCERIDEMIA (SHTG) VS PLACEBO: RESULTS OF THE APPROACH AND COMPASS STUDIES**

*FABÍOLA MARIA VICENTE (PTC THERAPEUTICS), VERONICA ALEXANDER (IONIS PHARMACEUTICALS), IOANNA GOUNIBERTHOLD (POLYCLINIC FOR ENDOCRINOLOGY), ERIC BRUCKERT (INSTITUT E3M ET IHU CARDIOMÉTABOLIQUE ), RICHARD S GEARY (IONIS PHARMACEUTICALS), DANIEL GAUDET (UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL)*

Introduction: FCS is a rare genetic disease characterized by severe chylomicronemia, sHTG and consequent risk of potentially fatal recurrent and acute pancreatitis (AP). HTG-induced AP has a more severe course, causing worse outcomes.

Methods: APPROACH randomized 67 FCS patients (66 dosed), fasting TGs 8805,750 mg/dL, 1:1 to 52 weeks of weekly VLN (300mg) or placebo (PBO). COMPASS randomized 114 sHTG patients (113 dosed), fasting TGs 8805,500 mg/dL, 2:1 to VLN or PBO weekly for 26 weeks (dosing adjustments allowed at 3 months). Endpoints included % reduction in serum TGs at 13 weeks and TX-emergent pancreatitis.

Results: Combined COMPASS APPROACH results showed a significant reduction ( $p=0.0185$ ) in pancreatitis events (1event/1 patient - VLN, 9 events/6 patients - PBO). Patients in APPROACH with 8805,2 pancreatitis events in 5 years (pre-randomization) suffered no attacks during study TX-period ( $p=0.02$ ). In APPROACH, VLN-group ( $n=33$ ) month 3 TGs decreased by 77% and increased by 18% in PBO-group ( $n=33$ ) ( $p<0.0001$ ). In COMPASS, VLN decreased TGs 71% ( $p<0.0001$ ) ( $n=75$ ) after 3 months, compared with 1% decrease in PBO ( $n=38$ ). The most common AE with VLN was injection site reactions (average% injections w/8805,1 LCRIS: 12% FCS/24% sHTG). Declines in platelet counts led to 5 early terminations in APPROACH, 2 had platelets  $<25,000/\mu\text{l}$ , platelet counts recovered to normal after VLN was stopped. COMPASS had no serious platelet events, but 1 potentially related SAE reported as serum sickness occurred 2 weeks after the last study dose.

Conclusions: VLN treatment reduced TGs and consequent AP risk in FCS and sHTG patients.

## **PE-204 - INVESTIGAÇÃO DO POLIMORFISMO RS1800468 DO GENE TGF-B EM MULHERES COM SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS.**

*ERIKA MIYUKI EGASHIRA (UFTM), ALESSANDRA BERNADETE TROVÓ DE MARQUI (UFTM), SARAH CRISTINA SATO VAZ TANAKA (UFTM), MARLY APARECIDA SPADOTTO BALARIN (UFTM), MARCO FÁBIO PRATA LIMA (UFTM), ELISABETE APARECIDA MANTOVANI RODRIGUES DE RESENDE (UFTM), MARIANA KEFÁLAS OLIVEIRA GOMES (UFTM), MARIANGELA TORREGLOSA RUIZ CINTRA (UFTM)*

**Introdução:** A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é uma das causas mais frequentes de infertilidade que afeta mulheres durante sua vida reprodutiva. Sua etiopatogênese ainda não é bem compreendida, entretanto existem evidências de interação como fatores genéticos e ambientais. O gene TGF-B (Transforming Growth Factor Beta) participa no controle da proliferação e diferenciação celular, especificamente, na diferenciação do folículo ovariano e maturação dos oócitos. Assim, o polimorfismo rs1800468, deste gene pode ser um possível biomarcador na etiologia da SOP.

**Objetivos:** Investigar a frequência do polimorfismo rs1800468 do gene TGF-B em pacientes com SOP e grupo controle, e associação com a SOP.

**Métodos:** Neste estudo caso-controle foram incluídas 132 mulheres (74 pacientes com SOP e 58 controles). O DNA genômico foi extraído a partir de sangue periférico e as genotipagens realizadas por meio de primers e sondas de hidrólise TaqMan pela reação em cadeia da polimerase (PCR) em tempo real. A análise estatística foi realizada por meio do teste do qui quadrado.

**Resultados:** As frequências genotípicas não foram diferentes entre pacientes e controles ( $\chi^2 = 0,0007$ ,  $P = 0,98$ ). Os genótipos GG e GA apresentaram a frequência de 85% e 15%. A frequência do alelo G foi 0,57 e do alelo A 0,43 e também não diferiu entre os grupos.

**Conclusão:** No presente estudo, a frequência do polimorfismo rs1800468 do gene TGF-B não difere entre pacientes e controles e esta variante não está associada à SOP na população estudada.

## **PE-205 - FREQUENCY OF CARRIERS OF RARE RECESSIVE MENDELIAN DISEASES IN A BRAZILIAN COHORT OF RARE DISEASES**

*CAIO ROBLEDO D ANGIOLI COSTA QUAIO (FLEURY), CHRISTINE HSIAOYUN CHUNG (FLEURY), SANDRO FELIX PERAZZIO (FLEURY), AURELIO PIMENTA DUTRA (FLEURY), CAROLINE MONACO MOREIRA (FLEURY), WAGNER ANTONIO DA ROSA BARATELA (FLEURY), CHONG AE KIM (INSTITUTO DA CRIANÇA DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS, FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO)*

**Introduction and objective:** Several Mendelian disorders follow a recessive inheritance pattern. Epidemiological information of many inherited disorders is completely insufficient and inconclusive. Lack of epidemiologic studies is particularly true for developing countries. We aim to estimate carrier frequencies of rare recessive Mendelian diseases in a cohort of Brazilian patients with clinical suspicion of genetic disorder referred to exome sequencing (ES).

**Methods:** In order to characterize frequencies of rare disease-causing alleles of recessive conditions, we reviewed the molecular findings of ES from 320 symptomatic patients who had carrier status for recessive diseases actively searched.

**Results:** A total of 433 rare variants (average of 1.347 reported variants/patient, Median=1, SD=1.184, maximum=5) were reported in 277 different genes from 228 patients (71.25%). Almost half (48.8%) were carriers of at least one heterozygous disease-causing variant for rare metabolic disorders, while 25.9% for epilepsy, 18.1% for mental retardation, 15.6% for skeletal disorders, 10.9% for immune disorders, 9.1% for hearing loss, 7.5% for retinitis pigmentosa, 7.5% for ciliopathies, 4.4% for cancer, 3.1% for muscular diseases and 20.6% for other conditions.

Based on lists of genes from five different clinical laboratories that offer carrier screening tests, we estimated that an average of 67.7% (range: 57.3%-77.6%) of the disease-causing variants found in this study would not have been detected by carrier screening panels. Using the Hardy-Weinberg equation, we roughly estimated recessive disease frequencies ( $q^2$ ) considering the respective carrier frequencies ( $2pq$ ) observed in our study and the approximation of  $p \sim 1$ : the combined frequencies of autosomal recessive diseases were estimated to be 30.37/10,000 (or  $\sim 0.3\%$ ).

**Conclusion:** This study shows a potential clinical utility of applying ES to unravel carrier status, which may be a possible strategy to evaluate clinical and social burden of recessive diseases in populational levels.

#### **PE-206 - TIME OF VENTILATION IN LATE-ONSET POMPE DISEASE: PARTIAL RESULTS FROM A SYSTEMATIC REVIEW.**

*ANA PAULA PEDROSO JUNGES (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), ALÍCIA DORNELES DORNELLES (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), TIAGO DA VEIGA PEREIRA (UNIVERSITY OF LEICESTER), BARBARA KRUG (HOSPITAL ALEMÃO OSWALDO CRUZ), CANDICE GONÇALVES (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), HALITON ALVES DE OLIVEIRA JUNIOR (HOSPITAL ALEMÃO OSWALDO CRUZ), IDA VANESSA DOEDERLEIN SCHWARTZ (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE)*

Introduction: Pompe Disease (PD) is a deficiency of acid alpha-glucosidase, with progressive glycogen accumulation in tissues. Previous systematic reviews (SR) on late-onset PD (LOPD) haven't evaluated important endpoints for enzyme replacement therapy (ERT), thus creating the need for reassessing clinical outcomes. Objective: To evaluate efficacy of alpha-glucosidase on Time of Ventilation (TOV) for LOPD patients. Methods: We systematically searched PubMed and Embase for prospective clinical studies that included 5 or more patients, published until August 2020, evaluating ERT for LOPD. Outcomes of interest were defined a priori including TOV. We present partial results of meta-analysis done only for TOV so far, in accordance with PRISMA guidelines. Results: In LOPD, a total of 1543 articles were identified and only 25 were included that evaluated outcomes of interest. TOV was evaluated in 6 studies and 2/6 were systematic reviews, therefore, its results were not included in the meta-analysis. There were no significant differences in TOV [mean change -2.64 (95% CI -5.28, 0.00)]. Discussion: Our results add information over previously published meta-analysis on ERT, once inclusion of observational prospective studies made it possible to evaluate through meta-analysis the impact of ERT on TOV. This is the first study to assess the effectiveness of therapy in TOV. Our results show that ERT stabilizes the number of hours on mechanical ventilation in patients with Pompe Disease.

#### **PE-207 - THE FOUNDER EFFECT OF RARE GENETIC VARIANTS IN CANCER PREVALENCE AMONG BRAZILIAN MENNONITES**

*JACQUELINE JUSTINO NABHEN (HUMAN MOLECULAR GENETICS LABORATORY, GENETICS DEPARTMENT, FEDERAL UNIVERSITY OF PARANÁ), GABRIELA TULIO STRUCK (HUMAN MOLECULAR GENETICS LABORATORY, GENETICS DEPARTMENT, FEDERAL UNIVERSITY OF PARANÁ), VIKTORIA WEIHERMANN (HUMAN MOLECULAR GENETICS LABORATORY, GENETICS DEPARTMENT, FEDERAL UNIVERSITY OF PARANÁ), SARAH ALÍCIA GARCIA STIER (HUMAN MOLECULAR GENETICS LABORATORY, GENETICS DEPARTMENT, FEDERAL UNIVERSITY OF PARANÁ), FLÁVIA ELISA GUERIOS (HUMAN MOLECULAR GENETICS LABORATORY, GENETICS DEPARTMENT, FEDERAL UNIVERSITY OF PARANÁ), LUANA CAROLINE OLIVEIRA (HUMAN MOLECULAR GENETICS LABORATORY, GENETICS DEPARTMENT, FEDERAL UNIVERSITY OF PARANÁ), CAROLINE GRISBACH MEISSNER (HUMAN MOLECULAR GENETICS LABORATORY, GENETICS DEPARTMENT, FEDERAL UNIVERSITY OF PARANÁ), FABIANA LEÃO LOPES (HUMAN GENETICS BRANCH, NATIONAL INSTITUTE OF MENTAL HEALTH, BETHESDA, USA), FRANCIS J MACMAHON (HUMAN GENETICS BRANCH, NATIONAL INSTITUTE OF MENTAL HEALTH, BETHESDA, USA), ANGELICA BEATE WINTER BOLDT (HUMAN MOLECULAR GENETICS LABORATORY, GENETICS DEPARTMENT, FEDERAL UNIVERSITY OF PARANÁ)*

Introduction: Rare genetic variants associated with cancer are more easily identified in isolated communities than in the general population. Mennonites are a Christian European group that underwent three bottleneck events and lived in closed communities for 25 generations.

AIM: To evaluate the genetic epidemiology of cancer among Brazilian Mennonites.

Methods: We interviewed 504 Mennonites and 141 non-Mennonites from three Brazilian settlements, and sequenced 139 using the Illumina HiSeq platform. We selected variants with Polyphen-2 score  $\geq 0.80$  and CADD  $\geq 20$ , passing Hardy-Weinberg equilibrium ( $p < 10^{-6}$ ) and call rates  $> 99\%$  in 12 cancer-affected and 87 unaffected Mennonites without first-degree affected relatives. A total of 27304 missense and 50 start lost variants were evaluated for cancer association with multivariate logistic regression (PLINK v1.9) corrected for sex and age. Allele frequencies were compared with Fisher's exact test. Epidemiological and genetic data of Mennonites were compared to those of the non-Mennonite population living in the same colonies. Cancer prevalence among Brazilians and Europeans was obtained from the World Health Organization's official website.

Results: Cancer prevalence among Brazilian Mennonites was 13.5%, higher than that of Europeans (1.2%), its population of origin, and Brazilians (0.4%). Mennonite origin (OR 2.95,  $p < 0.009$ ) and having a first-degree family history of cancer (OR 3.58,  $P < 0.0001$ ) were risk factors for cancer diagnosis. Seven rare variants were more frequent among Mennonites affected by cancer (OR  $> 27$ ,  $p < 0.01$ ), five of them in genes previously associated with cancer. Three variants presented higher frequency ( $p < 0.007$ ) when compared to the non-Finnish European population, all of them in genes previously associated with cancer.

Conclusion: We found a high cancer prevalence among Mennonites, probably due to a founder effect increasing frequencies of rare, high-impact genetic variants.

#### **PE-208 - ENCEFALOPATIA EPILÉPTICA LIGADA AO GENE GNAO1: UMA REVISÃO DA LITERATURA.**

*RODRIGO ASSIS MACHADO DE ARAÚJO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE), MARIA DANTAS NUNES BEZERRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE), JOSÉ ARLINDO OLIVEIRA NETO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE), GEORGE HAMILTON GOMES ALVES (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE), ARTHUR ALVES COSTA CORDEIRO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE), SARAH LAÍS SILVA DE FREITAS (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE)*

Introdução: O gene GNAO1 é responsável por codificar uma subclasse (G-alfa-o) da subunidade G-alfa de proteínas heterotriméricas de ligação a nucleotídeos de guanina e é altamente expresso no cérebro e envolvido na regulação da excitabilidade neuronal e neurotransmissão. Variantes patológicas do gene foram reconhecidas como causa de encefalopatia epiléptica com base em testes de uma grande coorte de indivíduos com epilepsia. Objetivo: Realizar uma revisão bibliográfica acerca da relação entre o gene GNAO1 e o desenvolvimento de encefalopatia epiléptica. Metodologia: Foi realizada uma pesquisa nas bases de dados Pubmed e Scielo com os descritores “GNAO1”, “Encephalopathy” e “Epilepsy”, utilizando-se os filtros estudos com texto completo disponível, dos últimos 5 anos e nos idiomas Inglês e Português. Foram excluídas as duplicatas e selecionados os estudos mediante a análise e leitura dos títulos e resumos, escolhendo-se aqueles que possuíam relação direta com o tema e se encontravam dentro dos critérios de inclusão. Resultados: Mutações no gene GNAO1 e outras subunidades da proteína G apoiam a noção de que a interrupção do eixo da via da proteína G-AMPC é um contribuidor chave para a fisiopatologia de doenças neurológicas que podem cursar com a co-ocorrência de epilepsia. A variante c.607G>A do gene se apresenta com vários tipos de convulsões, incluindo tônico-clônicas parciais que são associadas a descargas epileptiformes multifocais difusas no eletroencefalograma, que podem contribuir para a encefalopatia epiléptica. Pacientes com epilepsia com outras variantes genéticas do GNAO1 apresentaram no período neonatal características da síndrome de Ohtahara, uma encefalopatia epiléptica precoce que provoca crises convulsivas e afeta o desenvolvimento neurológico. Conclusão: Dessa forma, os estudos sugeriram que mutações do gene GNAO1 podem estar associadas ao desenvolvimento de encefalopatia epiléptica nos pacientes acometidos pela mutação, sendo necessárias mais pesquisas sobre o tema para obtenção de resultados conclusivos acerca da correlação abordada.

#### **PE-209 - INFLUÊNCIA DE VARIANTES GENÉTICAS EM MODULADORES DA SEROTONINA NO RISCO E PROGNÓSTICO DE PACIENTES COM CÂNCER DE OROFARINGE**

*GABRIELA SOUZA RODRIGUES DE QUEIROZ (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS), JULIANA CARRON (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS), CARMEN SILVIA PASSOS LIMA (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS), GUSTAVO JACOB LOURENÇO (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS)*

Introdução: Além da regulação das emoções, a serotonina (5-HT) foi associada com a proliferação de células tumorais. A 5-HT é sintetizada pelas enzimas da família triptofano-hidroxilase (TPH) e é captada por receptores específicos das células endoteliais, incluindo o 5-HTR1D. Variações genéticas de nucleotídeo único (SNVs) na região promotora dos genes TPH1 (c.-1668T>A), TPH2 (c.-844G>T) e HTR1D (c.-1123G>A) podem modular a síntese da 5-HT e influenciar o desenvolvimento de tumores. No entanto, não foram descritos os efeitos dessas SNVs no câncer de orofaringe (COF). Objetivos: Verificar a influência dos genótipos das referidas SNVs no risco de ocorrência do COF e nas características do tumor.

Métodos: O DNA de 253 pacientes e 253 controles foi analisado pela PCR e ensaios TaqMan para a identificação dos genótipos. O teste do equilíbrio de Hardy-Weinberg (HW) foi realizado para verificar se houve distribuição preferencial dos genótipos entre pacientes e controles. As diferenças entre os grupos foram calculadas por meio dos testes de Fisher ou qui-quadrado e pela regressão logística.

Resultados: Pacientes e controles estiveram em equilíbrio de HW. As frequências do genótipo c.-1668TT (44,3% vs. 34,5%,  $p=0,04$ ) e do alelo T (66,8% vs. 59,8%,  $p=0,02$ ) do TPH1 foram maiores em pacientes do que em controles. Indivíduos com genótipo TT e com o alelo T estiveram sob risco cerca de 2 (IC 95%: 1,01-2,62) e 1,5 (IC 95%: 1,04-2,04) vezes maior de desenvolver o COF do que os outros. Dentre os pacientes, a frequência dos genótipos TPH1 TA ou AA foi mais comum naqueles com tumores em estágios avançados (TNM III ou IV) (66,7% vs. 42,2%,  $p=0,03$ ).

Conclusões: A SNV TPH1 c.-1668T>A parece constituir um fator herdado para o risco e agressividade do COF. Estudos funcionais estão sendo realizados por pesquisadores do nosso grupo para elucidar o papel da referida SNV no COF.

## **PE-210 - EXPRESSÃO DOS GENES BRCA1 E BRCA2 E A GRAVIDADE DO CÂNCER DE PRÓSTATA: AVALIAÇÃO DE PACIENTES NO CENTRO-OESTE BRASILEIRO.**

*CLAUDINEIA ARAUJO (UFR), EDUARDO MACIEL NARVAES (UFR E UROLASER), ALYNA MARCONDES ARAÚJO (UFR), WÂNIA REZENDE DE LIMA (UFCAT), LUDIELE SOUSA CASTRO (UFR), KLEBER SIMÔNIO PARREIRA (UFCAT), VERÔNICA DOMINGOS MIRANDA (UFR), ROBERTO DE ANDRADE GARCIA FILHO (UFR), ADRIANA SANTI (UFR), JULIANA HELENA CHAVEZ PAVONI (UFR)*

Introdução: Devido a sua heterogeneidade, o tumor de próstata pode ter um curso indolente ou extremamente agressivo, o que tem suscitado a importância do estudo de marcadores genéticos relacionados ao aparecimento e desenvolvimento de formas agressivas nesta neoplasia. Objetivos: avaliar a expressão dos genes BRCA1 e BRCA2 e associar com características clínicas, anatomopatológicas e de gravidade de pacientes com suspeita de câncer de próstata atendidos em um serviço de referência na região sul do estado de Mato Grosso. Métodos: Foram coletadas informações descritas nos prontuários dos pacientes, e realizado o estudo da associação entre os exames anatomopatológico, imunohistoquímico negativo, inconclusivo e positivo e o nível de expressão dos genes, avaliadas a partir de, pelo menos, três fragmentos oriundos de diferentes regiões da próstata, totalizando 107 amostras, advindas de biópsias de 28 pacientes, por meio da técnica de Reação em Cadeia da Polimerase em Tempo Real (qPCR). Resultados: A idade média da população estudada foi de 68,8 ±12,6 anos e os resultados moleculares demonstraram que as amostras com resultado positivo, caracterizados por maiores escores de Gleason e classificadas como adenocarcinoma acinar, Gleason de 9 (5+4) e 8 (4+4), apresentaram maior índice de proliferação quando comparadas com resultados negativos (até 85%), análises não ajustadas BRCA1, (HR 2,71, IC 95% 1,43-3,28) e correlação com fatores clínicos (HR 2,10, IC 95% 1,16-2,98) no caso do gene BRCA2, o aumento de proliferação chegou à 62,88%, demonstrando uma associação positiva, (HR 2,31, IC 95% 1,23-3,16) e correlação com fatores clínicos (HR 2,00, IC 95% 1,06-3,10). Conclusão: A detecção precoce e a possibilidade de evolução das formas agressivas desta neoplasia são desafios complexos e ainda insuficientemente explorados no âmbito nacional e, principalmente regional, desta forma, nossos resultados poderão subsidiar informações de possíveis associações gênicas e proteicas com agressividade tumoral para uma melhor compreensão desta neoplasia.

## **PE-211 - ANÁLISE DA PREVALÊNCIA DOS POLIMORFISMOS G202A E A376G ASSOCIADOS À DEFICIÊNCIA ENZIMÁTICA DE G6PD EM ÓBITOS POR COVID-19 NA REGIÃO OESTE DA BAHIA**

*JANILDE MELISSA DOS SANTOS (UFOB), ILANA LUIZE SANTANA (), MARA RÚBIA SILVA (), THÉO ARAÚJO SANTOS (), RAPHAEL CONTELLI KLEIN (), MARY ELLEN KLEIN (), JAIME HENRIQUE AMORIM (), JONILSON BERLINK LIMA (), LARISSA PAOLA VENANCIO ()*

Deficiência de G6PD é um defeito genético que afeta cerca de 6 milhões de brasileiros, com prevalência de 3 a 6,9% no país. As manifestações clínicas da deficiência baseiam-se especialmente em anemia hemolítica, desencadeadas por agentes oxidativos, como por exemplo, medicamentos como hidroxiquina. As variantes mais prevalentes no território brasileiro são G6PD\* A (A376G), G6PD Asahi (G202A) e G6PD\*A- (G202A/A376G). Estudos ex vivo tem demonstrado que células G6PD-deficientes são mais vulneráveis à coronavírus humanos do que células não deficientes. Este estudo teve como objetivo avaliar a prevalência das mutações G202A e A376G no gene da G6PD em indivíduos que vieram a óbito por covid-19 na região oeste da Bahia. DNA genômico de 65 pacientes que faleceram em decorrência de covid-19, foram avaliados para a presença das mutações G202A e A376G, por PCR-RFLP (Comitê de Ética em Pesquisa da UFOB: 30629520.6.0000.0008). Entre as amostras avaliadas, 61,54% correspondiam ao sexo masculino e 38,46% ao sexo feminino, indicando maior frequência de óbitos entre indivíduos do sexo masculino (p = 0,021). A prevalência da mutação G202A observada foi 9,23% e, para A376G, 24,61%. 100% dos indivíduos portadores da mutação G202A apresentaram a mutação A376G associada, indicando que 9,23% desses indivíduos apresentam a variante G6PD\*A-, e 15,38% apresentam G6PD\*A. G6PD\*A e G6PD\*A- pertencem a classe III das variantes de G6PD, que apresentam atividade enzimática entre 10 a 60%. Este grupo compreende pacientes geralmente assintomáticos, mas que podem apresentar indução de crises hemolíticas pela ingestão de medicamentos. A prevalência total no estudo (24,61%) apresenta-se elevada em relação à prevalência dessas variantes na população brasileira (p = 0,002). Os resultados sugerem a necessidade da atenção a ocorrência dessas variantes genéticas, que podem indicar susceptibilidade à covid-19, assim como vulnerabilidade dos portadores ao uso de medicamentos não preconizados para o tratamento de covid-19, como hidroxiquina.

## **PE-212 - APLICAÇÃO DO TESTE GENÉTICO PRÉ-IMPLANTACIONAL PARA A SÍNDROME DE MICRODELEÇÃO 15Q11.2**

*IANAÊ I. CESCHIN (IGENOMIX BRASIL LABORATÓRIO DE GENÉTICA E MEDICINA REPRODUTIVA), CRISTINA V. CARVALHO (IGENOMIX BRASIL LABORATÓRIO DE GENÉTICA E MEDICINA REPRODUTIVA), TACCYANNA M. ALI (IGENOMIX BRASIL LABORATÓRIO DE GENÉTICA E MEDICINA REPRODUTIVA), MARIANE UEHARA (IGENOMIX BRASIL LABORATÓRIO DE GENÉTICA E MEDICINA REPRODUTIVA), KEITTY PEREIRA (IGENOMIX BRASIL LABORATÓRIO DE GENÉTICA E MEDICINA REPRODUTIVA), PRISCILA C. MOTTA (IGENOMIX BRASIL LABORATÓRIO DE GENÉTICA E MEDICINA REPRODUTIVA), LORENA R. VIVÓ (IGENOMIX ESPANHA), ANA CERVERÓ (IGENOMIX ESPANHA), MARCIA RIBOLDI (IGENOMIX BRASIL LABORATÓRIO DE GENÉTICA E MEDICINA REPRODUTIVA)*

Introdução: A síndrome de microdeleção 15q11.2 é uma monossomia autossômica parcial rara com uma expressão fenotípica variável associada a uma suscetibilidade a distúrbios neuropsiquiátricos ou de desenvolvimento neurológico. Esta região mostra penetrância incompleta ou baixa penetrância de patogenicidade, juntamente com expressividade variável. Embora a aplicação inicial do Teste Genético Pré-implantacional para Doenças Monogênicas (PGT-M) vise a seleção de embriões com distúrbios de gene único que ameaçam a vida com surgimento ao nascimento e infância, o uso dessa tecnologia se expandiu para incluir condições de maior variabilidade clínica, porém ainda existem limitações de condições que podem ser estudadas devido ao tipo de variante. Objetivo: Padronizar estratégia e analisar material dos embriões de casal com filho afetado para a microdeleção 15q11.2 pela técnica de PGT-M. Métodos: Foi realizado estudo informativo (Pré PGT-M) antes do início do ciclo de fertilização in vitro (FIV) do casal. O teste prévio é destinado a encontrar os marcadores STR polimórficos informativos vinculados a mutação ou regiões gênicas implicadas em linfócitos. Posteriormente, foi realizada análise indireta do haplótipo ligado ao cromossomo 15 com microdeleção das células biopsiadas do trofocitoderma de embriões em estágio de blastocisto. As aneuploidias também foram avaliadas. Resultados: A análise de aneuploidias revelou que os três embriões obtidos pelo casal por meio da FIV eram euplóides, porém todos herdaram o haplótipo de risco não sendo recomendados para a transferência. Conclusão: Este trabalho demonstrou que é possível oferecer o PGT-M para pacientes portadores da microdeleção 15q11.2 com alto risco de transmissão da condição aos descendentes.

## **PE-213 - INVESTIGAÇÃO MOLECULAR NOS ÉXONS TRÊS E QUATRO DO GENE MECP2 EM PACIENTES COM ATRASO NO DESENVOLVIMENTO NEUROPSICOMOTOR.**

*BEATRIZ PINHEIRO DAS NEVES (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), FERNANDA JOSÉ RODRÍGUEZ RAMOS (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), CAMILY ÉRICA DE FREITAS RODRIGUES (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), RAPHAELA CRISTINA SANCHES PROGÊNIO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), AMIRA CONSUELO DE MELO FIGUEIRAS (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO BETTINA FERRO DE SOUZA - UFPA), ISABEL CRISTINA NEVES DE SOUZA (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO BETTINA FERRO DE SOUZA - UFPA), ANTONETTE SOUTO EL HUSNY (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO BETTINA FERRO DE SOUZA - UFPA), LUIZ CARLOS SANTANA DA SILVA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), LUIS FRANCISCO HEREDERO BAUTE (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), MARIA HELENA THOMAZ MAIA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ)*

A Deficiência Intelectual (DI) caracteriza-se por déficits nas funções intelectuais (planejamento, pensamento abstrato, aprendizagem acadêmica) e adaptativas (independência pessoal, construção de habilidades sociais, comunicação). O Transtorno do Espectro do Autismo (TEA) consiste em dificuldades persistentes na comunicação e interação social, padrões restritos e repetitivos de comportamento, interesses ou atividades, manifestas desde as primeiras etapas do desenvolvimento. A Síndrome de Rett (SR) afeta severamente o desenvolvimento neuropsicomotor em meninas, com etiologia genética melhor esclarecida. Todos são classificados como Transtornos do Neurodesenvolvimento. Inúmeros genes podem estar alterados em um portador de TEA e DI, sendo o MECP2 um gene candidato, também comumente associado a SR. Portanto, o objetivo foi realizar uma investigação molecular nos éxons três e quatro do gene MECP2 em 39 pacientes com TEA e DI atendidos em um hospital público de Belém. As sequências foram amplificadas por PCR e sequenciadas pelo método de Sanger. A análise foi feita em programas de edição e alinhamento, com consulta em bancos de dados. Foram encontrados três polimorfismos intrônicos (rs2071569, rs2075597 e rs3850326, no íntron três) e quatro alterações exônicas (rs3027928, rs61749714, rs61749722 e rs61748421, no éxon quatro). As frequências alélicas do rs3027928 e rs2071569 mostraram-se elevadas (0,1666 e 0,1166, respectivamente) em comparação às restantes (todas com 0,0182). A maioria das alterações é descrita como benigna, exceto rs61749714 (“provavelmente benigna”), gerando troca de aminoácido (Thr197Met) e rs61748421 ou R168X (“patogênica”), gerando códon de parada associado à síndrome de Rett clássica. É necessário aumentar a amostragem e realizar um estudo paralelo para averiguar se as frequências obtidas se assemelham às da população da região, assim como realizar um estudo nas

famílias dos pacientes com alguma alteração não-sinônima ou patogênica, a fim de estabelecer padrões de herança e contribuir, mesmo que discretamente, para o esclarecimento da etiologia complexa e heterogênea da DI e do TEA.

#### **PE-214 - HLA-B AND -DRB1 ASSOCIATION WITH CERVICAL PRECANCEROUS LESIONS**

*LETÍCIA BOSLOOPER GONÇALVES (DEPARTAMENTO DE GENÉTICA, UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), PATRÍCIA PINHO DE FRANÇA (DEPARTAMENTO DE GENÉTICA, UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), NATÁLIA ANGELICA PETRY (DEPARTAMENTO DE GENÉTICA, UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), NEWTON SÉRGIO DE CARVALHO (HOSPITAL DE CLÍNICAS, UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), MARIA DA GRAÇA BICALHO (DEPARTAMENTO DE GENÉTICA, UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), ANGELICA BEATE WINTER BOLDT (DEPARTAMENTO DE GENÉTICA, UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), PATRÍCIA SAVIO DE ARAUJO-SOUZA (DEPARTAMENTO DE GENÉTICA, UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)*

**Introduction:** Cervical cancer (CC) is one of the leading causes of women's death worldwide. Human papillomavirus (HPV) infection is a required cause for CC development, but it also depends on environmental and genetic factors, such as HLA polymorphism. The role of amino acid residues variation at HLA molecules peptide-binding regions in cervical intraepithelial neoplasia (CIN) remains unclear. **Objectives:** Our aim was to investigate the HLA-B and HLA-DRB1 polymorphism association with CIN II/III, and the amino acid residues at position 156 of HLA-B and 13 of HLA-DRB1. **Methods:** Peripheral blood was collected from 184 women with CIN II/III and 174 healthy women from Curitiba and nearby regions, Brazil. Sociodemographic and behavioral data were obtained by questionnaire. HLA genotyping was performed by PCR-SSOP, and the outcomes were evaluated with multivariate logistic regression. **Results:** HLA-B\*39 and HLA-DRB1\*13:01 were inversely associated with CIN II/III (OR = 0.35, 95%CI = 0.13 - 0.95, p = 0.04, OR = 0.32, 95%CI = 0.14 - 0.75, p = 0.01, respectively). The combination of amino acid residues histidine/tyrosine at position 13 of HLA-DRB1 was associated with CIN II/III susceptibility (OR = 4.93, 95%CI = 1.29 – 18.79, p = 0.03). Serine at the same position was negatively associated with the disease (OR = 0.6, 95%CI = 0.36 – 0.99, p = 0.02), and a more prominent effect was observed in homozygosity (OR = 0.39, 95%CI = 0.19 – 0.84, p = 0.04). Associations were independent of demographic factors, except HLA-B\*39, regarding oral contraceptive use. **Conclusion:** Our findings confirm previous associations between HLA and cervical diseases and indicate a critical role for amino acid residues at position 13 of HLA-DRB1 in CIN II/III. These findings might be further explored to better comprehend the genetic susceptibility to cervical diseases caused by HPV infection and its impact on the immune response.

#### **PE-215 - NEURODEGENERAÇÃO COM ACÚMULO CEREBRAL DE FERRO ASSOCIADA A FOSFOLIPASE A2 – ODISSÉIA DIAGNÓSTICA E IMPACTO NO ACONSELHAMENTO GENÉTICO**

*LUCAS GALIZA CERDEIRA GONZALEZ (FCM-UERJ), RAQUEL BOY (FCM-UERJ)*

**Introdução:** A neurodegeneração com acúmulo cerebral de ferro (NBIA) é um grupo heterogêneo de doenças geneticamente determinadas de difícil diagnóstico. Objetivamos descrever a odisséia diagnóstica de um paciente com neurodegeneração progressiva a partir de 15 meses de vida cuja etiologia foi somente definida aos 50 meses de vida com caso recorrente na prole neste intervalo.

**Relato do caso:** Lactente masculino, 18 meses de vida, pais primos em 1º grau, mãe G4P3A1, sem intercorrências pré e perinatal. 1o irmão saudável. Evoluiu com hipotonia e perda de marcos a partir de 15 meses. Apresenta hipotonia global, macrossomia, fronte ampla, estrabismo convergente. RNM de Crânio: cisto aracnóide e aumento do espaço líquórico na região frontal esquerda (16 meses de vida), acúmulo de material ferromagnético em globo pálido e atrofia cerebelar (39 meses de vida). Cariótipo e análise do gene FMR1 com resultados normais. Biópsia muscular: padrão neurogênico, perda de material genético no mtDNA – mitocondriopatia? NBIA?. MPLA para análise de SMN1 – normal. Exoma obtido aos 50 meses de vida – presença em homozigose de variante de significado incerto em PLA2G6 (c.815\_817delTCA, p. (Ile272del).

**Discussão e Conclusão:** A neurodegeneração associada à fosfolipase A2 se divide em distrofia neuroaxonal da infância (INAD), atípica (aNAD) e distonia-parkinsonismo em idade adulta associado ao PLA2G6, de herança autossômica recessiva. Dados clínicos, radiológicos e moleculares corroboram o diagnóstico da INAD no caso: se manifesta antes dos 2 anos, atraso de desenvolvimento, regressão neurológica, atrofia cerebelar. No decorrer da investigação nasceu a segunda irmã do paciente, com evolução clínica e achados radiológicos semelhantes ao presente caso. A dificuldade de acesso ao método diagnóstico preciso, redundou em odisséia diagnóstica retardando o aconselhamento genético e abordagens preventivas mais adequadas nos diversos níveis com ampla repercussão financeira, psicológica familiar e impacto no sistema de saúde.

## **PE-216 - CASE REPORT: OPTIC ATROPHY CAUSED BY A MUTATION IN THE WFS1 WOLFRAMIN GENE**

*MARIANA BASSO SPADONI (LABORATORY OF HUMAN MOLECULAR GENETICS, DEPARTMENT OF GENETICS, FEDERAL UNIVERSITY OF PARANÁ (UFPR)), PEDRO HENRIQUE ABREU SILVA (LABORATORY OF HUMAN MOLECULAR GENETICS, DEPARTMENT OF GENETICS, FEDERAL UNIVERSITY OF PARANÁ (UFPR)), NAOYE SHIOKAWA (RETINA AND VITREO CONSULTING CLINIC), ANA BEATRIZ OLIVEIRA VILLELA SILVA (POST-GRADUATION PROGRAM IN INFORMATICS, DEPARTMENT OF INFORMATICS, UFPR), RODRIGO COUTINHO DE ALMEIDA (DEPARTMENT OF BIOMEDICAL DATA SCIENCES, UNIVERSITY OF LEIDEN), ANGELICA BEATE WINTER BOLDT (LABORATORY OF HUMAN MOLECULAR GENETICS, DEPARTMENT OF GENETICS, FEDERAL UNIVERSITY OF PARANÁ (UFPR)), ROBERTO ROSATI (PELÉ PEQUENO PRÍNCIPE RESEARCH INSTITUTE AND PEQUENO PRÍNCIPE FACULTIES), MÁRIO TERUO SATO (RETINA AND VÍTREO CONSULTING CLINIC, AND DEPARTAMENT OF OFTALMOLOGY AND OTOLARYNGOLOGY, UFPR)*

Introduction: Bilateral optic disk pallor and progressive vision loss characterize optic atrophy. Case report: Here we report the case of two Brazilian sisters, who lost color vision due to optic atrophy, after 40 years of age. We first hypothesized OPA3-related dominant optic atrophy. Sanger sequencing identified two polymorphisms, rs3826860 (synonymous) and rs45527139 (5' untranslated region), both unlikely etiologic. We next performed whole exome sequencing on both sisters. We filtered out common polymorphisms (1% cutoff), synonymous variants and those not shared by both sisters, obtaining 1663 mutations. Prediction algorithms (SIFT, Polyphen, MutationTaster) identified 127 damaging variants as classified by at least one algorithm, 65 by two and 50 by three. In parallel, we selected mutations in genes associated with retinopathies according to the RetNet database, obtaining 14 variants in 13 genes. Merging both lists resulted in five candidate genes: CDH23, HARS, MFN2, TOPORS and WFS1. Finally, we selected variants based on disease phenotypes using the Exomiser software. Discussion: Combining both strategies and observing secondary phenotypes (neurogenic bladder, attention deficit hyperactivity disorder, panic attacks, and hypoglycemia episodes) we suspected WFS1 to be the causal gene. Three rare WFS1 polymorphisms were shared by both sisters: one frameshift in exon 4 and two missense in exon 8. Sequence-specific PCR on probands and close relatives substantiated the presence of the rare variants in exon 8, the affected sisters alone tested as homozygous at both loci, in disagreement with exome data showing them as heterozygotes. Both were heterozygous for the frameshift alteration in exon 4, as well as one relative. Sanger sequencing will be needed to provide further clarification. Conclusion: This report presents an unusual phenotype of a rare disease and clarifies the value of exome sequencing in identifying the genetic cause of rare ophthalmologic diseases.

MBS and PHAS contributed equally to this work.

## **PE-217 - SÉRIE DE CASOS DE SEQUENCIAMENTO DO EXOMA TRIO: PODEROSA FERRAMENTA DIAGNÓSTICA E DE ACONSELHAMENTO GENÉTICO**

*RENATA MOLDENHAUER MINILLO (GENOMIKA-EINSTEIN), JOSÉ RICARDO MAGLIOCCO CERONI (GENOMIKA-EINSTEIN), KELIN CHEN (GENOMIKA-EINSTEIN), GEORGE CARVALHO (GENOMIKA-EINSTEIN), MARCEL CARACIOLO (GENOMIKA-EINSTEIN), RODRIGO DE SOUZA REIS (GENOMIKA-EINSTEIN), MURILO CERVATO (GENOMIKA-EINSTEIN), TATIANA FERREIRA DE ALEMIDA (GENOMIKA-EINSTEIN), JOÃO BOSCO DE OLIVEIRA FILHO (GENOMIKA-EINSTEIN)*

Introdução: O sequenciamento completo do exoma está cada vez mais sendo utilizado na rotina diagnóstica de investigação de doenças genéticas, especialmente para distúrbios que são geneticamente heterogêneos e para casos precoces e graves. A taxa de conclusão diagnóstica do exoma varia de 30-38%, e o sequenciamento do exoma trio (probando, pai e mãe), aumenta essa taxa em 7,4%, pois permite avaliar segregação e padrão de herança das variantes [1] Além disso, a análise de exoma trio é mais rápida e permite informar o risco de recorrência do diagnóstico molecular para irmão(s) do probando.

Objetivo: citar as indicações clínicas e os achados diagnósticos de 6 casos de sequenciamento de exoma trio realizados em 2020 em nosso laboratório.

Métodos: análise retrospectiva

Resultados: dentre as indicações, 1 caso (16,6%) era da UTI neonatal por cardiomiopatia hipertrófica e os demais, pacientes ambulatoriais, cujo fenótipo incluiu atraso do desenvolvimento neuropsicomotor (2 casos – 33,3%), deficiência intelectual (1 caso), 1 óbito perinatal em alojamento conjunto e 1 fenótipo neurológico (ataxia e espasticidade). A taxa de positividade foi de 66,6% (4 casos), com genes autossômicos dominantes associados ao fenótipo (variantes de novo em 4 casos e 1 caso com variante herdada da mãe, sendo esse gene com penetrância incompleta). Um caso positivo apresentou achado secundário em gene relacionado a câncer (herdada da mãe). Um caso identificou variante de novo em gene fortemente associado ao fenótipo recentemente descrito na literatura com mesmo mecanismo fisiopatológico mas ainda sem atribuição ao OMIM.

Conclusão: O sequenciamento do exoma trio é uma ferramenta poderosa para o diagnóstico clínico e molecular que otimiza a análise dos dados e o aconselhamento genético familiar. O exame contribui ainda para a descoberta de novos genes candidatos associados a fenótipos mendelianos. A maior taxa de positividade em relação a literatura tem como limitação o pequeno número de casos avaliados.

#### **PE-218 - DISPLASIA ESQUELÉTICA RELACIONADA AO CHST3: RELATO DE NOVA VARIANTE E VARIABILIDADE FENOTÍPICA INTRAFAMILIAR**

*FERNANDA SANTANA OLIVEIRA (COMPLEXO HOSPITALAR UNIVERSITÁRIO PROFESSOR EDGAR SANTOS), JOANNA GOES CASTRO MEIRA (COMPLEXO HOSPITALAR UNIVERSITÁRIO PROFESSOR EDGAR SANTOS)*

Introdução: A Displasia espondiloepifisária congênita associada ao gene CHST3 (DEEC-CHST3) (OMIM143095) é uma displasia esquelética (DE) rara com herança autossômica recessiva e seu fenótipo pode incluir luxações congênitas, baixa estatura, dismorfias, acometimento espondiloepifisário, dentre outros, causando limitações motoras importantes.

Relato do caso: CASO 1: C.E.S., 2 anos, masculino, apresentando baixa estatura desproporcionada, tronco encurtado, cifoescoliose, encurtamento rizomélico, restrição à extensão de cotovelos, braquidactilia, genu valgum, luxação em quadris e joelhos, dismorfias faciais discretas. Refere outros casos semelhantes na família: primo V.T.S., tia avó materna e tia avó paterna. Ecocardiograma: insuficiência aórtica. Achados radiográficos: retificação da coluna lombar, núcleos epifisários assimétricos.

CASO 2: V.T.S., 3 anos, masculino, apresentando baixa estatura desproporcionada, cifose, encurtamento rizomélico, restrição de extensão do cotovelos, frontal amplo, telecanto, orelhas displásicas, pescoço curto, micrognatia. Ecocardiograma: forame oval patente. Achados radiográficos: falhas de fusão de arcos posteriores de C7, L5, S1 e T1, sela túrcica em J. Redução dos forames neurais de C2-C3 e C3-C4. Idade óssea atrasada.

Pacientes são primos em I grau, há consanguinidade parental, apresentaram medidas adequadas ao nascimento e cariótipo normal. Painel gênico para DE de ambos identificou em CHST3 a variante c.141\_142delinsCC em homozigose considerada patogênica e associada à DEEC-CHST3.

Discussão: Os pacientes compartilham características típicas da DEEC-CHST3, entretanto, as dismorfias faciais são mais acentuadas no caso 2 e as luxações presentes apenas no caso 1, demonstrando a variabilidade clínica intrafamiliar. A análise de CHST3, revelou uma mutação não descrita previamente na literatura, em homozigose, promovendo a substituição da arginina por serina e da valina por leucina. A substituição possivelmente altera o sítio acceptor de splicing, sendo considerada patogênica.

Conclusão: Consistente com o diagnóstico molecular, esses indivíduos possuem características clínicas da DEEC-CHST3. A variabilidade fenotípica intrafamiliar demonstrada e a nova variante detectada contribui para o detalhamento do repertório do espectro fenotípico da DEEC-CHST3 e das causas genéticas conhecidas.

#### **PE-219 - CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE UMA PACIENTE APRESENTANDO DELEÇÃO PARCIAL DO BRAÇO LONGO DO CROMOSSOMO X**

*RAFAEL FABIANO MACHADO ROSA (UFCSA E ISCMPA), MATEUS DOS SANTOS TAIAROL (UFCSA), MARINA DA ROCHA BESSON (UFCSA), ELIAQUIM BECK FERNANDES (UFCSA), FRANCIELE MANICA (UFCSA), BRUNA ARAÚJO (UFCSA), TAINÁ MAFALDA DOS SANTOS (UFCSA), BRAION ANTONIO PELISSONI (UFCSA), PAULO RICARDO GAZZOLA ZEN (UFCSA E ISCMPA), ISADORA BUELONI GHIORZI (UFCSA)*

Introdução: a amenorreia tem sido descrita em cerca de 3 a 4% das mulheres, podendo ser decorrente de diferentes causas, incluindo anormalidades cromossômicas. Nosso objetivo foi relatar o caso de uma paciente com amenorreia secundária (AS) e infertilidade, apresentando uma deleção parcial do braço longo do cromossomo X (Xq), salientando as suas características clínicas.

Relato do Caso: a paciente apresentava 30 anos e veio encaminhada por queixa de AS. Ela apresentou menarca aos 13 anos e ciclos menstruais regulares até os 27-28 anos, quando esses se tornaram irregulares. Ela estava casada há 8 anos e nunca havia usado métodos contraceptivos, nem engravidado. Ela negava história familiar de AS ou de infertilidade. Ela referia história médica de caxumba aos 10 anos. Negava ter tido outros problemas de saúde, ou mesmo hospitalizações. Os exames laboratoriais mostraram valores de Beta HCG: 2,31 mU/mL, LH: 17,2 mU/mL, FSH: 94,7 mU/mL, estradiol: 10,68 pg/mL, DHEA: 6,0 mg/mL, Cortisol:15,8 mg/dL, testosterona total: 0,34 ng/ml, T4: 10,3 mg/dL, TSH: 0,927 mUI/L, prolactina:6,69 ng/mL, compatíveis com os de uma falência ovariana. A ecografia

transvaginal não revelou anormalidades. Após os exames, ela começou a utilizar o Premarin e o Farlutal, ocorrendo normalização da menstruação. Ao exame físico, não foram observadas anormalidades. Não havia baixa estatura. O cariótipo revelou uma constituição cromossômica feminina com uma deleção intersticial de Xq: 46,X,del(X)(q22q28). Discussão: deleções do cromossomo X associam-se a diferentes manifestações clínicas, que se relacionam diretamente com a região envolvida. Pacientes com deleções de Xq usualmente não apresentam estigmas de síndrome de Turner. Mas, apesar disso, costumam cursar com amenorreia (primária ou secundária) e/ou infertilidade. Conclusão: pacientes com deleções de Xq usualmente apresentam amenorreia primária ou AS e infertilidade como seus únicos sintomas. Por isso, o cariótipo está indicado, mesmo nos casos não síndrômicos ou sem achados adicionais além da amenorreia.

**PE-220 - AUSÊNCIA DE ASSOCIAÇÃO ENTRE POLIMORFISMOS DO CICLO DO FOLATO E FENDA ORAL COM OU SEM FENDA PALATINA NÃO SINDRÔMICA EM UMA POPULAÇÃO DA PATAGÔNIA ARGENTINA.**

*ANA LUIZA MENEGUCI MOREIRA FRANCO (ECLAMC - INAGEMP, LABORATÓRIO DE EPIDEMIOLOGIA DE MALFORMAÇÕES CONGÊNITAS - IOC, FIOCRUZ), DANIEL DE MATTOS CORRÊA (DEPARTAMENTO DE GENÉTICA - INSTITUTO DE BIOLOGIA, UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO), MARIA DA GRAÇA F.P. DUTRA (ECLAMC - INAGEMP, LABORATÓRIO DE EPIDEMIOLOGIA DE MALFORMAÇÕES CONGÊNITAS - IOC, FIOCRUZ), IEDA M. ORIOLI (DEPARTAMENTO DE GENÉTICA - INSTITUTO DE BIOLOGIA, UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO), FLÁVIA MARTINEZ DE CARVALHO (ECLAMC - INAGEMP, LABORATÓRIO DE EPIDEMIOLOGIA DE MALFORMAÇÕES CONGÊNITAS - IOC, FIOCRUZ)*

As fendas orais (FO) são anomalias congênitas complexas com fatores genéticos e ambientais contribuindo para a expressão do fenótipo. Ainda não foi possível identificar os genes responsáveis pelas FO em sua totalidade, apesar de exaustivos estudos. Diversos genes que compõem o ciclo do folato, importante para atividades celulares, como por exemplo a divisão celular, síntese de timina, entre outras, já foram associados a esse fenótipo em várias populações. O objetivo deste trabalho foi realizar um estudo de associação familiar entre polimorfismos nos genes, TYMS, MTHFR e MTHFD1 e a FO não síndrômica em uma amostra homogênea proveniente de uma região com alta frequência desta anomalia. Após o cálculo amostral, foram genotipados 10 variantes por meio de PCR em tempo real, selecionados a partir de buscas bibliográficas, análise de regiões conservadas e desequilíbrio de ligação em 336 indivíduos pertencentes à 132 famílias (72 triadas e 60 diadas) portadoras de FO. Foram realizados o teste de desequilíbrio de transmissão (TDT). Embora não tenham sido encontrada associação significativa entre os marcadores e o fenótipo, os polimorfismos rs2236225 (G>A) e rs2274976 (C>T) nos genes MTHFD1 e MTHFR, respectivamente, apresentaram valores de p limítrofes quando considerada somente a transmissão materna. Dessa forma a influência desses genes na etiologia das FO nessa população não deve ser ignorada e seria interessante refazer as análises com um número amostral maior a fim de aumentar o poder estatístico tendo em vista a natureza multifatorial do fenótipo.

**PE-221 - LEUCODISTROFIA E ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL RECORRENTE ASSOCIADA A DOENÇA DOS PEQUENOS VASOS CEREBRAIS DECORRENTE DE MUTAÇÃO NO GENE COL4A1 EM UM ADOLESCENTE**

*SHEILA MABOTE-MUCUMBI (CENTRO DE GENÉTICA MÉDICA DR. JOSÉ CARLOS CABRAL DE ALMEIDA-IFF/FIOCRUZ), MARIA EDUARDA GOMES (LABORATÓRIO DE MEDICINA GENÔMICA-IFF/FIOCRUZ), NATANA RABELO (LABORATÓRIO DE MEDICINA GENÔMICA-IFF/FIOCRUZ), SAYONARA GONZALEZ (LABORATÓRIO DE MEDICINA GENÔMICA-IFF/FIOCRUZ), PATRÍCIA CORREIA (CENTRO DE GENÉTICA MÉDICA DR. JOSÉ CARLOS CABRAL DE ALMEIDA-IFF/FIOCRUZ), ANNELIESE BARTH (CENTRO DE GENÉTICA MÉDICA DR. JOSÉ CARLOS CABRAL DE ALMEIDA-IFF/FIOCRUZ), FERNANDA GÓES (3-SERVIÇO DE NEUROLOGIA INFANTIL- IFF/FIOCRUZ), JÚLIA ALMEIDA (CENTRO DE GENÉTICA MÉDICA DR. JOSÉ CARLOS CABRAL DE ALMEIDA-IFF/FIOCRUZ), JUAN CLINTON LLERENA JR (CENTRO DE GENÉTICA MÉDICA DR. JOSÉ CARLOS CABRAL DE ALMEIDA-IFF/FIOCRUZ)*

Mutações no gene COL4A1 estão associadas a um grupo heterogêneo de condições genéticas raras com espectro fenotípico variável e acometimento multissistêmico envolvendo tipicamente os vasos cerebrais, da retina levando a anormalidades oculares, anormalidades renais, miopia/câimbras musculares, provavelmente relacionada a disfunção endotelial difusa secundária a fragilidade da membrana dos vasos sanguíneos. As condições relacionadas às mutações no gene COL4A1 são caracterizadas pela ocorrência de AVCs múltiplos (hemorrágicos ou isquêmicos), porencefalia, hemiparesia infantil, anormalidades oculares/retinianas e renais. São causadas por mutações dominantes, isto é, em heterozigose no gene COL4A1. As manifestações clínicas têm penetrância e expressividade variáveis, desde portadores assintomáticos até a maior susceptibilidade a eventos hemorrágicos cerebrais que podem

iniciar precocemente na vida intra-uterina, ou no trauma induzido pelo parto, bem como ao longo da vida, até quadro de manifestação tardia (vida adulta). Apresentamos o caso de um adolescente de 14 anos com quadro clínico de hemiparesia, AVCs múltiplos, leucodistrofia e calcificações subcorticais associado a uma mutação missense 'de novo' em heterozigose no gene COL4A1 [(c.2432G>T, p.(Gly811Val)] não previamente descrita na literatura. O padrão típico de neuroimagem, obtidas através da TC complementada pela RNM do encéfalo, bem como a utilização do sequenciamento de nova geração do DNA, otimizou o diagnóstico molecular entre os diagnósticos diferenciais clínicos. A apresentação clínica reflete a localização e a gravidade do defeito vascular subjacente, incluindo comprometimento do desenvolvimento ou da função neurológica, hemiplegia, convulsões e anormalidades oculares de vária ordem.

#### **PE-222 - ACHADOS OFTALMOLÓGICOS DE UM PACIENTE COM TRISSOMIA DO CROMOSSOMO 8 EM MOSAICO**

*MATHEUS YUITI SOUZA ISHIHARA (UFCSPA), PEDRO ENRICO VENTURA (UFCSPA), BRUNA DORINI VIEIRA (UFCSPA), RAQUEL DOS SANTOS RAMOS (UFCSPA), LEONARDO LIMA SILVA (UFCSPA), JÉSSICA KARINE HARTMANN (UFCSPA), LAIRA FRANCIELLE FERREIRA ZOTTIS (UFCSPA), MATEUS ARENHARDT DE SOUZA (UFCSPA), THIAGO KENJI KUROGI GAMA (UFCSPA), RAFAEL FABIANO MACHADO ROSA (UFCSPA E ISCMPA)*

Introdução: anormalidades oftalmológicas fazem parte do espectro clínico da trissomia do cromossomo 8 em mosaico, que é uma doença cromossômica caracterizada por um quadro clínico bastante variável. Nosso objetivo foi relatar os achados oftalmológicos de uma criança com esta condição.

Relato do caso: o paciente era o primeiro filho de um casal jovem. Ele nasceu de parto normal, com 36 semanas, pesando 2240 g. Após o nascimento, a criança permaneceu hospitalizada por taquipneia, gemência e palidez. A avaliação oftalmológica, com 8 dias, revelou uma área esbranquiçada no cristalino direito. O paciente evoluiu com períodos de disfunção respiratória, sendo que a pesquisa do vírus sincicial respiratório foi positiva. A nasofibrobroncoscopia mostrou laringotraqueomalácia moderada. Ele chegou a apresentar um episódio de crise convulsiva, mas a ressonância magnética do encéfalo foi normal. Ao exame físico, o paciente apresentava orelhas dismórficas e baixo implantadas, pectus excavatum, camptodactilia do 1º e 5º dedos das mãos, criptorquidia à direita e pés equinovaros. No novo exame oftalmológico, com 15 dias, detectou-se opacidade corneana em olho esquerdo, com aspecto cicatricial, compatível com leucoma. Ao fundo de olho, foi observada imaturidade vascular na zona 3 do olho esquerdo. Após uma semana, verificou-se vascularização completa da retina. A ecocardiografia mostrou uma persistência do canal arterial pequena. A ecografia abdominal foi normal. O cariótipo revelou uma trissomia do cromossomo 8 em mosaico: mos 47,XY,+8[15]/46,XY[7]. Aos quatro meses, o paciente evoluiu com insuficiência respiratória e acabou indo a óbito.

Discussão: alterações de córnea, como o leucoma, têm sido descritas entre pacientes com trissomia do cromossomo 8 em mosaico. Além disso, outras anormalidades oftalmológicas podem estar presentes, como o estrabismo, e parecem ser frequentes.

Conclusão: nosso relato salienta a importância da avaliação oftalmológica de pacientes com trissomia do 8 em mosaico, pois este é um achado comum.

#### **PE-223 - SÍNDROME DE DELEÇÃO MITOCONDRIAL E GENE POLG: IMPACTOS NO ACONSELHAMENTO GENÉTICO FAMILIAR**

*SARAH LAÍS SILVA DE FREITAS (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE), RAYANA ELIAS MAIA (UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA)*

Introdução: Investigação de síndromes convulsivas na infância tem sido cada vez mais discutida. Quadro de regressão neurológica e crises de difícil controle podem ser um alerta. Condições mitocondriais fazem parte do diagnóstico diferencial, como mutações no POLG, que tem variantes em 2% da população. Relato do Caso: Paciente, 1 ano e 6 meses, filha de pais jovens, hígidos e não consanguíneos, sem intercorrências perinatais. Aos 10 meses tinha discreto atraso do desenvolvimento e apresentou primeiro surto de crises convulsivas de difícil controle, focais, dimidiadas, associado a regressão neuropsicomotora e hipotonia com melhora posterior. O quadro se repetiu mais duas vezes a seguir, sendo a recuperação dificultada. Ressonâncias magnéticas de encéfalo apenas com alterações pós-ictais. Realizado exoma, foram identificadas duas variantes em heterozigose no gene POLG, em trans, confirmadas por Sanger e nos genitores, sendo elas c.2243G>C: p.(Trp748Ser) e c.3155G>A: p.(Gly1052Asp). Paciente evoluiu com crises mioclônicas de difícil controle, mantendo regressão motora global. Discussão: Apesar da heterogeneidade clínica do gene POLG, o quadro progressivo apresentado é compatível com síndrome da depleção mitocondrial, pelo início precoce, grave e progressivo. A definição do diagnóstico molecular acarreta implicações para o tratamento e

aconselhamento genético da família, uma vez que portadores também podem vir a apresentar quadro clínico. O diagnóstico foi importante para a educação da família e a estratégia terapêutica multiprofissional, apesar da ausência de terapias específicas. Conclusão: A investigação molecular traz benefícios para o paciente e pode trazer implicações para a família.

#### **PE-224 - DISPLASIA ESPONDILOMETAFISÁRIA, TIPO KOZLOWSKI**

*LUCIANA VINHAL DOS SANTOS FERREIRA (HC UFMG), RODRIGO REZENDE ARANTES (HC UFMG), LUCIANA VINHAL DOS SANTOS FERREIRA (HC UFMG)*

Introdução: As doenças autossômicas dominantes relacionadas ao gene TRPV4 apresentam fenótipos que são, atualmente, classificadas em dois grupos, sendo um de doenças neuromusculares e o outro de displasias esqueléticas, podendo existir sobreposições entre os dois grupos. O estabelecimento do diagnóstico específico da doença é baseado nas características clínicas e radiológicas. Descrevemos aqui um caso de paciente que apresentou variante patogênica, em heterozigose, no gene TRPV4 e propomos o diagnóstico da displasia espondilometafisária, tipo Kozlowski, para o fenótipo observado.

Relato do Caso: Trata-se do primeiro filho de casal sadio e não consanguíneo. Mãe: G3P3A0. O segundo filho foi um natimorto, por possível sofrimento fetal. Na história familiar, não há outros casos semelhantes. L.G.P.S. nasceu por parto vaginal (39 semanas), PN 3350g, sem outros dados. Ao nascimento, foi observado torcicolo congênito. Aos seis meses de vida, quando foi observada alteração na coluna, não especificada. Ao exame, observamos baixa estatura, ponte nasal deprimida, face média plana, cifoescoliose acentuada, pés planos, palato alto, clinodactilia dos V dedos das mãos e polegares levemente espatulados. Radiografias: crânio com aspecto em “cobre batido”, íliacos pequenos e alargados, horizontalização dos acetábulos, colo do fêmur curto bilateral. Coluna com cifoescoliose grave, corpos vertebrais “quadrados” e platispondilia cervical importante. O sequenciamento do gene TRPV4, em painel para displasias ósseas, identificou variante patogênica p.Arg594His (c.1781G>A).

Discussão: A variante encontrada no gene TRPV4, em heterozigose, já é descrita na literatura como causadora de displasias esqueléticas.

O fenótipo clínico-radiológico sugere o diagnóstico de displasia espondilometafisária tipo Kozlowski que caracteriza-se por tórax curto, pectus carinatum, restrição na mobilidade articular e cifoescoliose progressiva, além de braquidactilia, baixa estatura e o envolvimento dos ossos longos e da pelve. O tratamento é baseado na sintomatologia. A cifoescoliose grave é o principal fator de morbimortalidade, podendo acarretar distúrbios de ventilação.

Conclusão: A Displasia Espondilometafisária tipo Kozlowski, apresenta sobreposição com outras displasias ósseas, como a displasia metatrópica, espondiloepifisária tipo Moroteaux e até mesmo a síndrome de Morquio (MPS IV). Painéis de genes para displasias esqueléticas, podem auxiliar o diagnóstico.

#### **PE-225 - O COMPRIMENTO TELOMÉRICO ESPERMÁTICO COMO PARÂMETRO DE INFERTILIDADE MASCULINA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

*LETÍCIA BREDA BUSSO (ESCOLA DE ENFERMAGEM DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), VIVIANE PAIVA SANTANA (FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), MURILO RACY SOARES (FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), CRISTIANA LIBARDI MIRANDA FURTADO (NÚCLEO DE PESQUISA E DESENVOLVIMENTO DE MEDICAMENTOS, UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ), ROSANA MARIA DOS REIS (FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO)*

Introdução: As alterações teloméricas e sua relação com o número, qualidade espermática e conseqüentemente a fertilidade masculina, ainda não estão claramente elucidadas. Pesquisas recentes têm avaliado o comprimento dos telômeros, sua relação com as causas de infertilidade masculina e sua possível aplicação como método diagnóstico e prognóstico especialmente durante o tratamento de reprodução assistida, aumentando as chances de sucesso, além de concepção e gestação a termo. Assim, caracterizar as alterações espermáticas e sua relação com a perda telomérica, principal marcador de senescência e apoptose, possibilita a identificação das causas moleculares de infertilidade masculina e baixas taxas de sucesso em concepção durante as técnicas de reprodução assistida. Objetivo: Identificar se as alterações na biologia dos telômeros estão relacionadas com as modificações nos parâmetros espermáticos e possivelmente à infertilidade masculina. Métodos: Trata-se de uma revisão sistemática de literatura, seguindo os critérios estabelecidos pelo PRISMA de maio de 2019 até outubro de 2020 nas bases de dados: PubMed, SciELO, BVS e LILACS. Foram selecionados estudos que avaliaram a relação entre comprimento dos telômeros de

espermatozoides (CTE) e alterações nos parâmetros espermáticos. Resultados: Foram analisados doze estudos segundo os critérios de elegibilidade estabelecidos. Nove estudos encontraram correlação positiva o CTE e a morfologia, vitalidade, motilidade progressiva e concentração espermática, e três não encontraram nenhuma correlação entre CTE e quaisquer parâmetros de qualidade espermática. Conclusão: O CTE pode ser um biomarcador capaz de distinguir entre espermatogênese normal ou anormal, sendo essencial para a fornecer parâmetros acerca da integridade do genoma, prevenção de erros meióticos durante a segregação dos cromossomos e estabelecer padrões de senescência e/ou apoptose das células germinativas. Além disso, o CTE pode fornecer prognóstico acerca do perfil clínico dos pacientes com relação a qualidade seminal e infertilidade, fatores importantes no âmbito da reprodução humana.

#### **PE-226 - QUALIDADE DE VIDA DE INDIVÍDUOS BRASILEIROS COM SÍNDROME DE RETT E DE SUAS FAMÍLIAS**

*NICOLY STEFANI SEVALHO CARLUCCI (DEPARTAMENTO DE MEDICINA, UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS (UFSCAR)), CARLA MARIA RAMOS GERMANO (DEPARTAMENTO DE MEDICINA, UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS (UFSCAR)), LUCIMAR RETTO DA SILVA DE AVÓ (DEPARTAMENTO DE MEDICINA, UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS (UFSCAR)), RUI FERNANDO PILOTTO (DEPARTAMENTO DE GENÉTICA, UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ (UFPR)), DÉBORA GUSMÃO MELO (DEPARTAMENTO DE MEDICINA, UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS (UFSCAR))*

Introdução: A síndrome de Rett (SR) é uma doença genética neurodesenvolvimental, com prevalência estimada entre 1:10.000-15.000 meninas.

Objetivos: Investigar o impacto da SR na qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) e na qualidade vida familiar (QVF).

Métodos: Pesquisa descritiva, apoiada pela Associação Brasileira de Síndrome de Rett. Foram coletadas informações sociodemográficas e clínicas, e aplicados os questionários Pediatric Quality of Life Inventory 4.0 (PedsQL) para avaliar a QVRS e Beach Center Family Quality of Life (BCFQoL) para avaliar a QVF.

Resultados: Participaram 51 famílias de 16 estados brasileiros, predominando São Paulo (35,3%). As pessoas com SR eram todas do sexo feminino, tinham em média  $10 \pm 6,3$  anos e 45 (88,2%) tinham teste genético confirmatório. Com relação às famílias, 20 (39,2%) tinham renda mensal até R\$2.090,00, 23 (45,1%) recebiam benefício social, 32 (62,7%) possuíam saúde suplementar, 33 (64,75%) professavam alguma religião, e em 33 famílias (64,75%) os pais conviviam maritalmente. Clinicamente, 38 (74,5%) pessoas com SR apresentaram crise convulsiva, controladas em 27 (52,9%) casos, 22 (43,1%) tinham alterações de coluna, sendo que 11 necessitaram de cirurgia. A pontuação no PedsQL foi  $48,09 \pm 16,29$ , em um intervalo de 0 a 100 onde quanto maior o escore, maior a QVRS. A QVRS geral foi menor que a dimensão “emocional” ( $62,84 \pm 15,34$ ,  $p < 0,001$ ), equivalente à dimensão “social” ( $47,94 \pm 19,29$ ,  $p = 0,950$ ), e maior que a dimensão “física” ( $38,97 \pm 28,85$ ,  $p < 0,001$ ). O escore médio da QVF geral foi  $3,56 \pm 0,67$ , abaixo do limite de 4 pontos considerado satisfatório. A QVF geral foi menor que os domínios “interação familiar” ( $3,69 \pm 0,81$ ,  $p = 0,030$ ) e “cuidado dos pais com filhos” ( $3,67 \pm 0,69$ ,  $p = 0,031$ ), equivalente aos domínios “bem-estar físico/material” ( $3,62 \pm 0,87$ ,  $p = 0,433$ ) e “apoio ao deficiente” ( $3,66 \pm 0,90$ ,  $p = 0,251$ ), e maior que o domínio “bem-estar emocional” ( $3,01 \pm 0,95$ ,  $p < 0,001$ ).

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

#### **PE-227 - EXPERIÊNCIA DE SUCESSO NO TRATAMENTO DOMICILIAR DE PACIENTES COM MPS IV A COMO ESTRATÉGIA PARA MANUTENÇÃO DE TRE DURANTE PANDEMIA SARS-COV19 NO ESTADO DO PARÁ.**

*ANTONETTE SOUTO EL HUSNY (UASCA/HUBFS/CHU-UFPA), JOSÉ WILKER GOMES CASTRO JÚNIOR (CESUPA), JOSÉ PEDRO DA SILVA SOUSA (CESUPA), RAIMUNDA HELENA FERREIRA FEIO (UASCA/HUBFS/CHU-UFPA), LUIZ CARLOS SANTANA DA SILVA (ICB - UFPA), ANTÔNIO DA COSTA ALMEIDA (UASCA/HUBFS/CHU-UFPA), ELAINE SAMARA PINHEIRO MENDES DA SILVA (UASCA/HUBFS/CHU-UFPA), LUCÉLIA INOUE BISPO TEXEIRA (UASCA/HUBFS/CHU-UFPA), JOÃO PAULO SILVA SCARPARO (HOSPITAL MUNICIPAL DE PACAJÁ)*

Introdução: A MPS IV-A é doença de depósito lisossômico cujo tratamento específico se dá por Terapia de Reposição Enzimática com Elosulfase-alfa endovenosa e semanal. A recomendação da bula é que seja realizada em ambiente hospitalar. Este trabalho apresenta os casos de sucesso de TRE domiciliar realizados em caráter emergencial durante o enfrentamento da pandemia no estado do Pará. Relato de caso: A Unidade de Atenção à Saúde da Criança e do Adolescente do Hospital Bettina Ferro/CHU-UFPA mantém em acompanhamento dois pacientes com diagnóstico de MPS IV-A, ambos em TRE regular há mais de 12 meses, sem qualquer intercorrência ou efeito adverso grave durante

as infusões. Caso 1: Sexo masculino, 8 anos, procedente do município de Pacajá no sudoeste do estado. TRE iniciada aos 4 anos de idade e já descentralizado ao seu município há 3 anos onde recebeu infusões regulares com importante redução de GAGs e melhora da mobilidade a despeito de acometimento ósseo progressivo. Realizou 8 semanas de TRE em domicílio, na zona rural de seu município sem intercorrências, o que permitiu redução de risco de contaminação pelo novo coronavírus, bem como a continuidade do tratamento. Caso 2: Sexo feminino, 4 anos, residente em Belém. TRE iniciada aos 2 anos de idade com diversos episódios de IVAS que dificultavam a regularidade das infusões. Permaneceu em TRE domiciliar de forma regular, com diminuição das interrupções, uma vez que, sem a necessidade de deslocamento ao hospital, seus episódios de IVAS reduziram. Discussão: Por tratar-se de terapia que requer infusões semanais, houve grande necessidade de adaptações nos diferentes centros de infusão Brasil afora para assegurar que o tratamento fosse mantido de forma segura aos pacientes e profissionais durante a pandemia de SARS-COV19. Conclusão: A TRE domiciliar pode ser considerada como estratégia de manutenção ao tratamento em pacientes com MPS IV A.

## **PE-228 - ANÁLISE DAS PRINCIPAIS PREDIÇÕES DE EPÍTOPOS DA PROTEÍNA SPIKE DE SARS-COV-2 PARA A CONSTRUÇÃO DE UMA VACINA DE MULTI-EPÍTOPOS**

*RAPHAEL SANTANA (FMRP-USP), LUIZ ALCANTARA (UFMG), VASCO AZEVEDO (UFMG), APARECIDA FONTES (FMRP-USP)*

Introdução: Nas últimas décadas há um grande interesse em terapias baseadas em RNA e no cenário atual de COVID-19 temos duas vacinas de mRNA aprovadas por agências reguladoras, ambas expressam a glicoproteína estrutural spike.

Objetivos: Revisão bibliográfica para mapear e comparar epítopos obtidos por meio de análises in silico e de amostras de plasmas convalescentes a fim de construir uma vacina de multi-epítopos.

Métodos: Foram comparados estudos que realizaram análises in silico (n=13) a partir do banco GISAID para predição de epítopos da glicoproteína spike do SARS-CoV-2 com análises similares de plasmas convalescentes (n =2). Os epítopos foram agrupados em resposta T-auxiliar (HTL) e T-citotóxica (CTL).

Resultados: A análise revelou 80 epítopos para CTL e 76 para HTL presentes preferencialmente no domínio N-terminal (NTD), domínio de ligação ao receptor (RBD) e região de conexão (CR) da glicoproteína spike. O grupo CTL apresentou dos 23 epítopos identificados em plasmas convalescentes 7 em comum com as análises in silico (30,43%) e o grupo HTL dos 11 epítopos convalescentes 4 eram comuns aos estudos in silico (36,36). Destes, o epítipo de CTL mais frequente foi "WTAGAAAY", no domínio NTD da glicoproteína spike e para ativação de HTL foi "RFASVYAWNKRKRSN", observado no RBD. Observou-se ainda que os dois estudos com plasmas convalescentes não compartilham epítopos em comum. E, por fim, foram identificadas sequências de cerca de 80 a 100 aas sem nenhum epítipo presente.

Conclusão: Do total de 34 epítopos identificados em soro convalescente 11 eram comuns as análises in silico (34,35%) e o domínio da glicoproteína spike com maior número de epítopos antigênicos foi RBD, no entanto, também há sequências na proteína que não apresentam imunogenicidade. Portanto, é possível para próximos estudos identificar epítopos potencialmente imunogênicos em outras proteínas estruturais do SARS-CoV-2 e desenvolver uma vacina anti-SARS-CoV-2 com múltiplos epítopos de diversas proteínas estruturais.

## **PE-229 - PERFIL PLASMÁTICO E GENOTÍPICO DA APOE E PIORA COGNITIVA NA DOENÇA DE ALZHEIMER**

*DAIANE PRISCILA SIMÃO-SILVA (INSTITUTO PARA PESQUISA DO CÂNCER - IPEC), CAROLINE CAVALARI (PUCPR), RICARDO KRAUSE (INSTITUTO NEUROLÓGICO DE CURITIBA - IPEC), PATRICIA FERNANDA ROCHA DIAS (HI TECHNOLOGIES), CARLOS GUILHERME NASCIMENTO (PUCPR), RICARDO LEHTONEN R DE SOUZA (UFPR)*

O polimorfismo 949,4 do gene APOE tem sido considerado como fator de risco para várias doenças neurodegenerativas. Na doença de Alzheimer (DA) é ampla a busca dos mecanismos fisiopatológicos da Apolipoproteína E (ApoE). Em nível líquido o padrão proteico da ApoE já é conhecido, contudo os padrões plasmáticos ainda são pouco explorados. O presente trabalho teve por objetivo avaliar o padrão proteico dos polimorfismos mais comuns da APOE, por meio de um estudo caso controle, identificando sua correlação com a progressão da DA e o desempenho cognitivo. Para tanto a amostra foi genotipada para as variantes APOE949,2, APOE949,3 e APOE949,4. Foi mensurada a concentração proteica da ApoE por metodologia ELISA-Sanduíche em plasma de 112 pacientes com DA e 118 controles idosos. A concentração da proteína ApoE aumentou significativamente na DA. Nos pacientes em fase grave a concentração da ApoE foi significativamente maior que naqueles em fase leve. A concentração também apresentou

correlação com o desempenho cognitivo no teste de rastreio do mini-exame do estado mental (MEEM). O aumento da concentração da ApoE configurou uma piora cognitiva. No estágio grave da doença a ausência da forma variante ApoE949,4 representou diminuição da concentração da ApoE. A APOE949,4 consistiu em um forte fator de risco para DA. No cérebro, a APOE949,4 está associada ao aumento nos níveis de hidrólise de acetilcolina, possivelmente por uma interação da ApoE com as colinesterases. Ao nível periférico, a homeostase também deve estar alterada, culminando em alteração nas funções regulatórias do metabolismo das lipoproteínas, configurando riscos secundários aos pacientes com DA. Levanta-se o questionamento sobre a importância da dosagem da ApoE como marcador de progressão da doença e sugere-se, a partir da correlação com o a priori no quadro cognitivo, a avaliação de outras variáveis clínicas que possam propiciar condutas preventivas para doenças relacionadas ao metabolismo de lipoproteínas.

#### **PE-230 - ACHADOS CLÍNICOS DE UM PACIENTE COM A SÍNDROME DE DELEÇÃO 22Q11 AVALIADO DEVIDO À QUEIXA DE BAIXO GANHO DE PESO**

*BRUNA BAIERLE GUARANA (UFCSPA), VICTÓRIA FEITOSA MUNIZ (UFCSPA), BRUNA LIXINSKI DINIZ (UFCSPA), ANDRESSA SCHNEIDERS SANTOS (UFCSPA), ANDRESSA BARRETO GLAESER (UFCSPA), BIANCA SOARES (UFCSPA), VALBERTO SANHA (UFCSPA), MERIALINE GRESELE (UFCSPA), PAULO RICARDO GAZZOLA ZEN (UFCSPA), RAFAEL FABIANO MACHADO ROSA (UFCSPA)*

Introdução: a síndrome de deleção 22q11 (SD22q11), também conhecida como síndrome velocardiofacia/DiGeorge, é uma condição decorrente de uma microdeleção e se caracteriza por quadro clínico amplo. Nosso objetivo foi descrever um paciente com a SD22q11 avaliado devido à queixa de baixo ganho de peso.

Relato do caso: o paciente, um menino de 2 anos de idade, veio encaminhado por peso abaixo do ideal. Nasceu de parto normal, a termo, pesando 3100g, tendo escores de Apgar de 7 e de 8. Ao exame físico, a criança apresentava fendas palpebrais oblíquas para cima, nariz tubular com columela curta, micrognatia, orelhas proeminentes, dedos afilados das mãos, e sobreposição do 2º sobre o 3º pododáctilo bilateralmente. Ela apresentava história de sopro cardíaco. Contudo, a radiografia de tórax e o eletrocardiograma foram normais. O seu peso, apesar de baixo para a idade, era adequado para o seu tamanho/altura. A avaliação oftalmológica evidenciou astigmatismo e pseudostrabismo divergente. O paciente falava com certa dificuldade e fazia uso de fraldas. Apresentou episódios de irritabilidade, sendo que iniciou o uso de risperidona aos 3 anos. O seu cariótipo foi normal. Contudo, o exame de hibridização in situ fluorescente (FISH) revelou uma microdeleção na região 22q11.2.

Discussão: apesar de muitos dos pacientes com a SD22q11 serem identificados devido a malformações cardíacas durante a infância, o paciente descrito não apresentava esta alteração e foi diagnosticado com base nas suas características faciais. As mesmas foram essenciais para a suspeita clínica e investigação diagnóstica. Outros achados, como distúrbios da fala e irritabilidade, foram também compatíveis com o diagnóstico.

Conclusão: devido à dificuldade no diagnóstico da SD22q11 em função da grande variabilidade dos seus achados clínicos, a presença de dismorfias faciais, como fendas palpebrais oblíquas para cima, nariz tubular, micrognatia e orelhas proeminentes, pode auxiliar na sua suspeita.

#### **PE-231 - DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE HEMANGIOMATOSE NEONATAL DISSEMINADA: UM RELATO DE CASO.**

*WALLACE WILLIAM DA SILVA MEIRELES (ESCS), GRAZIELA PARONETTO MACHADO ANTONIALLI (ESCS), JANINNE BARBOZA RANGEL (ESCS), ANNA KAROLINNE NASCIMENTO (ESCS), LOURENÇO LEITE EVANGELISTA DOS SANTOS (ESCS), RAFFAEL ZATARIN (ESCS), FABRÍCIA ARAÚJO AD-VÍNCOLA (ESCS)*

Introdução: Hemangioma é o mais comum tumor vascular da infância. Em raras ocasiões, apresenta-se como múltiplos hemangiomas cutâneos, com ou sem acometimento visceral. O quadro de lesões restritas à pele é denominado de hemangiomatose neonatal benigna, já no caso de lesões viscerais associadas a lesões cutâneas, a denominação é de hemangiomatose neonatal disseminada (HND).

Para o diagnóstico de HND, três critérios devem ser preenchidos: início no período neonatal, envolvimento de três ou mais órgãos e ausência de malignidade nos hemangiomas. A etiologia da HND ainda é discutida: existe a hipótese de que tenha uma herança multifatorial, mas também se especula a possibilidade de uma herança autossômica dominante.

Relato do caso: ASAS, recém-nascido de parto normal, termo, peso: 3560g, comprimento: 52cm, perímetro cefálico: 35cm, APGAR: 9/9. História materna de sífilis durante a gestação - mãe adequadamente tratada na gravidez. Ao nascimento, apresentava lesões purpúricas de tamanho variável em tórax, membros, pés e mãos, que se descoloravam à digitopressão, maiores lesões com relevo, não descamativas. Evoluiu com quadro de insuficiência cardíaca grave,

sendo internado em Unidade de Terapia Intensiva neonatal (UTIneo) em hospital secundário do Distrito Federal. Foram realizados exames de imagem: Tomografia Computadorizada de crânio, tórax e abdome total, que revelaram presença de possível hemangioma cavernoso em lobo frontal esquerdo, telangiectasias em pulmões e múltiplos hemangiomas hepáticos. Lactente foi encaminhado para hospital terciário, e está aguardando embolização de malformação vascular.

Discussão: Como o quadro cutâneo da HND faz diagnóstico diferencial com doenças como sífilis congênita, vasculite e púrpura fulminans, e a HND pode evoluir com gravidade, é importante que casos dessa condição sejam descritos, avaliados e estudados.

Conclusão: O paciente fecha critérios clínicos para hemangiomatose neonatal disseminada. O conhecimento sobre a doença é relevante, pois o diagnóstico precoce pode direcionar condutas mais acertadas que poderão reduzir a morbimortalidade da doença.

#### **PE-232 - AVALIAÇÃO GENÉTICA EM PACIENTES COM CARCINOMA DE PLEXO CORÓIDE.**

*FERNANDA TERESA DE LIMA (IOP/GRAACC/UNIFESP, SÃO PAULO, BRASIL), MILENA REIS S DE OLIVEIRA (IOP/GRAACC/UNIFESP, SÃO PAULO, BRASIL), ANDREA M CAPPELLANO (IOP/GRAACC/UNIFESP, SÃO PAULO, BRASIL.), DANIELA BARBOSA ALMEIDA (IOP/GRAACC/UNIFESP, SÃO PAULO, BRASIL), SERGIO CAVALHEIRO (IOP/GRAACC/UNIFESP, SÃO PAULO, BRASIL.), PATRICIA A DASTOLLI (IOP/GRAACC/UNIFESP, SÃO PAULO, BRASIL), FREDERICO A SILVA (IOP/GRAACC/UNIFESP, SÃO PAULO, BRASIL.), NASILA SABA DA SILVA (IOP/GRAACC/UNIFESP, SÃO PAULO, BRASIL.)*

Introdução: Tumores de plexo coróide (TPC) são neoplasias raras intraventriculares de origem epitelial. Usualmente ocorrem no segundo ano de vida, correspondendo a 0,4-0,6% de tumores intracranianos nessa faixa etária. São subclassificados, de acordo com WHO 2016, em carcinoma de plexo coróide (CPC), papiloma de plexo coróide atípico (PPCA) e papiloma de plexo coróide (PPC). A síndrome de Li-Fraumeni (SLF) está presente em 50% dos pacientes com CPC. No Brasil, a variante patogênica no gene TP53, p.R337H, afeta 0,3% da população das regiões Sul e Sudeste. Objetivo: Avaliar a incidência de variantes patogênicas nos pacientes com tumor de plexo coróide e enfatizar a importância de avaliação genética nesses pacientes. Pacientes e métodos: Revisão de prontuários, de pacientes com TPC, atendidos no IOP-GRAACC-UNIFESP, entre 1992-2020. Resultados: De 40 pacientes, 24 apresentaram CPC. A partir de 2012, 21 pacientes foram encaminhados para avaliação genética, 16 com CPC (2 tiveram PPC previamente). História familiar positiva para neoplasias estava presente em 87,5%, 37,5% compatível com SLF. Todos os pacientes com histórico familiar positivo, mas inespecífico, tinham variantes patogênicas. Foi realizada em avaliação molecular do gene TP53 em 16 pacientes com CPC, positiva em 56,2%: p.R337H (5 pacientes), p.R110C, p.R158H, p.H179R, p.R196\* (1 paciente cada). Dos pacientes com p.R337H, a imunohistoquímica para a proteína p53 mostrou 90-100% de positividade no tumor. Um dos pacientes com PPC que evoluiu para CPC, apresentou a variante p.H179R. Aconselhamento genético e orientação familiar foi realizado para todos as famílias. A história natural foi similar entre os pacientes com variantes entre si e com aqueles sem mutações. Conclusão: Os resultados confirmam a necessidade de avaliação genética em todos os pacientes com tumores de plexo coróide para manejo terapêutico adequando, acompanhamento a longo prazo e orientação familiar.

#### **PE-233 - VARIANTES GERMINATIVAS EM BRASILEIRAS COM CÂNCER DE MAMA E DETECÇÃO DE UMA NOVA DELEÇÃO PATOGÊNICA NO GENE ATM EM FAMÍLIA COM CÂNCER DE MAMA DE INÍCIO PRECOCE**

*GABRIEL BANDEIRA DO CARMO (CENTRO DE ESTUDOS SOBRE O GENOMA HUMANO E CÉLULAS-TRONCO (CEGH-CEL), UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), KATIA ROCHA (CENTRO DE ESTUDOS SOBRE O GENOMA HUMANO E CÉLULAS-TRONCO (CEGH-CEL), UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), MONISE LAZAR (CENTRO DE ESTUDOS SOBRE O GENOMA HUMANO E CÉLULAS-TRONCO (CEGH-CEL), UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), SUZANA EZQUINA (CENTRO DE ESTUDOS SOBRE O GENOMA HUMANO E CÉLULAS-TRONCO (CEGH-CEL), UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), GUILHERME YAMOMOTO (CENTRO DE ESTUDOS SOBRE O GENOMA HUMANO E CÉLULAS-TRONCO (CEGH-CEL), UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), THOMAZ GOLLOP (DEPARTAMENTO DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA - FACULDADE DE MEDICINA DE JUNDIAÍ, SÃO PAULO), MAYANA ZATZ (CENTRO DE ESTUDOS SOBRE O GENOMA HUMANO E CÉLULAS-TRONCO (CEGH-CEL), UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), MARIA PASSOS-BUENO (CENTRO DE ESTUDOS SOBRE O GENOMA HUMANO E CÉLULAS-TRONCO (CEGH-CEL), UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), ANA KREPISCHI (CENTRO DE ESTUDOS SOBRE O GENOMA HUMANO E CÉLULAS-TRONCO (CEGH-CEL), UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), OSWALDO KEITH OKAMOTO (CENTRO DE ESTUDOS SOBRE O GENOMA HUMANO E CÉLULAS-TRONCO (CEGH-CEL), UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO)*

Introdução: estima-se que 5–10% dos casos de câncer de mama sejam hereditários. A identificação de variantes patogênicas em linhagem germinativa permite cuidados de saúde preventivos individualizados, melhoria do manejo clínico e aconselhamento genético. Estudos em populações latino-americanas etnicamente miscigenadas identificaram regiões geográficas com maior frequência de variantes deletérias em genes que predisõem ao câncer de mama. Nesse contexto, a população brasileira apresenta grande heterogeneidade genética, e não está bem representada em bases de dados internacionais, o que dificulta a interpretação da relevância clínica das variantes em linhagem germinativa.

Objetivo: avaliar a frequência de variantes germinativas - patogênicas ou VUS - identificadas em painéis NGS contendo genes de predisposição ao câncer de mama/ovário em uma coorte de pacientes brasileiras com câncer de mama e/ou ovário, encaminhadas para teste genético devido à hipótese médica de câncer de mama e ovário hereditários (HBOC). Métodos: avaliamos a frequência de variantes patogênicas/provavelmente patogênicas (P/PP) em linhagem germinativa de até 37 genes conhecidos ou candidatos que predisõem ao câncer de mama/ovário, em uma coorte de 172 mulheres brasileiras com câncer de mama e/ou ovário encaminhadas a dois centros de pesquisa entre 2014 e 2020.

Resultados: um total de 30 pacientes (17,4%) eram portadoras de variantes P/PP, e 31 VUS foram detectadas em 30 pacientes (17,4%). Além disso, uma nova deleção intragênica patogênica em ATM foi identificada em uma família com casos de câncer de mama de início precoce. Também detectamos uma variante patogênica em BRCA1 (c.5074+2T>C) em maior frequência do que em outros estudos com coortes semelhantes.

Conclusões: nossos achados contribuem para a caracterização do contexto genético de predisposição ao câncer de mama na população brasileira como um recurso útil para discriminar variantes deletérias de VUS, possibilitando melhorias na assistência preventiva à saúde e no manejo clínico das portadoras.

#### **PE-234 - AVALIAÇÃO PRELIMINAR DA FREQUÊNCIA DO POLIMORFISMO INSERÇÃO/DELEÇÃO (I/D) NO GENE DA ACE 1 EM ÓBITOS POR COVID-19 NO OESTE DA BAHIA**

*ILANA LUIZE ROCHA SANTANA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DA BAHIA), THÉO ARAÚJO-SANTOS (UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DA BAHIA), RAPHAEL CONTELLI KLEIN (UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DA BAHIA), MARY ELLEN FABRES-KLEIN (UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DA BAHIA), JAIME HENRIQUE AMORIM (UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DA BAHIA), JONILSON BERLINK LIMA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DA BAHIA), LARISSA PAOLA RODRIGUES VENANCIO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DA BAHIA)*

Fatores genéticos são importantes marcadores que definem a resistência ou vulnerabilidade quando infecções são observadas. Analisando a literatura, nota-se importante correlação de ACE1, análogo de ACE2 e, constituinte do sistema renina-angiotensina-aldosterona, com a infecção por COVID-19. Uma importante variação descrita em ACE1 é a ocorrência de inserção/deleção (I/D) de um fragmento de 287 bp no intron 16 desse gene. A enzima codificada pelo alelo D apresenta maior atividade do que a codificada pelo alelo I. Estudos associam a presença do alelo D, especialmente a presença do genótipo DD, com predisposição a doenças arteriais coronarianas, infarto do miocárdio. O presente estudo teve como objetivo avaliar a frequência da variante de ACE1 inserção/deleção em indivíduos que vieram à óbito em decorrência da covid-19, no oeste da Bahia. Amostras de DNA genômico de 67 indivíduos que vieram à óbitos pela infecção por SARS-CoV-2, foram avaliadas por PCR, com a finalidade de investigar o perfil genético desses pacientes para o referido polimorfismo em ACE1 (CEP: 30629520.6.0000.0008). Destes, 62,69% são do sexo masculino e 37,31% do sexo feminino, indicando maior frequência de óbitos no sexo masculino ( $p=0,011$ ). A frequência genotípica de ACE1 D/D foi 23,88%, 8,9% para ACE1 I/I e 67,16% para ACE1 I/D, com frequência alélica de  $I=0,425$  e  $D=0,575$ . O genótipo I/D e D/D compõem 91,04% do perfil genético dos indivíduos avaliados. Por conta da sua função fisiológica, sugere-se que os genótipos I/D e D/D estejam envolvidos com as principais comorbidades agravantes na infecção pelo covid-19, como pneumonia, trombose, lesão renal, acidente vascular e outros, podendo ser um fator de relevância e indicador de gravidade na morbimortalidade por covid-19. Os resultados desta avaliação, ainda preliminar, indicam a importância de avaliar o perfil genético do hospedeiro em relação à ACE1, visto que este gene pode estar relacionado com a gravidade na infecção por SARS-CoV-2.

#### **PE-235 - GENOME-WIDE GENE MAPPING OF ESSENTIAL HYPERTENSION IN LARGE PEDIGREES FROM AFRICAN-DERIVED QUILOMBO POPULATIONS OF VALE DO RIBEIRA (SP, BRAZIL)**

*VINICIUS MAGALHÃES BORGES (USP), ANDRÉA ROSELI VANÇAN RUSSO HORIMOTO (UNIVERSITY OF WASHINGTON), LILIAN KIMURA (USP), ELLEN MARIE WIJSMAN (UNIVERSITY OF WASHINGTON), REGINA CÉLIA MINGRONI-NETTO (USP)*

Introduction: Essential Hypertension (EH) is a multifactorial condition accountable for 9.4 million deaths annually worldwide, which mostly affects people of African ancestry. Such relevance ensures that conditions as EH can be widely studied by several genetic approaches, although often applied to non-admixed populations, mainly the European. 78% of all individuals included in genomic studies of diseases up to 2018 were of European descent, 10% Asian, 2% African, 1% Hispanic, and less than 1% of other groups. Objectives: The main goal of this study is to map susceptibility candidate genes to explain EH in African-derived admixed quilombo populations from 'Vale do Ribeira' region (Southeastern Brazil), using appropriate strategies for admixed populations. Methods: We evaluated six large pedigrees with 277 affected individuals. Genotyping was performed in 431 individuals (167 affected and 261 unaffected), using ThermoFisher Axiom Genome-Wide Human Origins 1 Array (630K SNPs). Samples and SNPs were submitted to quality control procedures (SNP and sample call rates, pedigree checking, intermarker distance, LD-based pruning, SNP completion and MAF). Phenotype was considered as binomial. The admixed character of the quilombo population required extra steps such as haplotype phasing, local ancestry estimation and allele frequency estimation to each SNP. We performed linkage analysis in all pedigrees by assessing 3 independent genome-wide subpanels using the Morgan package. Results and Conclusion: 25 chromosomal segments (lod score > 1.45 ~ 3.03) were pointed out as co-segregating with the phenotype. All genes in these segments were ranked and evaluated by crossing the findings to databases such as GWAS Catalog, GeneCards, VarElect and BioMart. We identified 43 genes known as related to EH located in these segments, which CYP17A1 and APOE were top ranked. These findings are being replicated through fine-mapping using family-based association study, which, in addition to next generation sequencing, will help to clarify the genetic variants contributing to the hypertension phenotype in quilombo populations

### **PE-236 - INFLUÊNCIA DE VARIANTES GENÉTICAS ASSOCIADAS AO EIXO HIPOTÁLAMO-PITUITÁRIA-ADRENAL COM O TRANSTORNO DE ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO EM PACIENTES COM CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO**

*DANIEL PAIXÃO PEQUENO (UNICAMP), JULIANA CARRON (UNICAMP), KARLA CRISTINA GASPAR (UNICAMP), CARMEN SILVIA PASSOS LIMA (UNICAMP), GUSTAVO JACOB LOURENÇO (UNICAMP)*

Introdução: O diagnóstico do câncer de cabeça e pescoço (CCP) causa reações emocionais aos pacientes, podendo levar a quadros de transtorno do estresse pós-traumático (TEPT). No mais, existem genes que desempenham papel importante na regulação do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA), uma via de controle do estresse envolvida com o TEPT. Variantes genéticas de um único nucleotídeo (SNVs) em íntrons dos genes do eixo HPA CRHR1 (c.34-4338C>T), FKBP5 (c.106-2636A>G) e NR3C1 (c.1184+646G>C) modulam a resposta ao estresse e ao TEPT. No entanto, são desconhecidos os papéis das referidas SNVs no TEPT de pacientes com CCP.

Objetivos: Avaliar a influência dos genótipos das referidas SNVs no TEPT de pacientes com CCP.

Métodos: O DNA de 139 pacientes com CCP foi analisado pela PCR e ensaios TaqMan. A identificação do TEPT foi realizada por meio do questionário Post-Traumatic Stress Disorder Checklist (versão civil) (PCL-C). A significância estatística das diferenças entre os grupos foi calculada por meio dos testes de Fisher ou qui-quadrado e pela regressão logística múltipla.

Resultados: Vinte e um pacientes (15,1%) apresentaram o TEPT associado ao diagnóstico do câncer. Dentre eles, o TEPT foi mais frequente em tabagistas (66,7% vs. 33,3%, p= 0,01). As frequências dos genótipos CRHR1 TT (38,1% vs. 17,8%, p= 0,03) e NR3C1 CC (19,0% vs. 4,2%, p= 0,01) foram maiores em pacientes com TEPT do que aqueles sem o transtorno. Indivíduos com os referidos genótipos estiveram sob risco cerca de 3 (IC 95%: 1,06-8,85) e 7 (IC 95%: 1,50-29,85) vezes maior de apresentarem o TEPT do que os outros.

Conclusões: O hábito de fumar e as SNVs CRHR1 c.34-4338G>C e NR3C1 c.1184+646C>G parecem constituir fatores importantes para o desenvolvimento de TEPT dos nossos pacientes com CCP. Esses resultados podem contribuir na identificação de pacientes mais vulneráveis a transtornos psiquiátricos que mereçam atenção psicológica personalizada.

### **PE-237 - GEMELARIDADE IMPERFEITA COM FETO PARASITA EXTERNO (HETEROPAGUS)- RELATO DE CASO**

*CAMILA COSTA MAZONI MENDES (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS), LUCIANA VINHAL DOS SANTOS FERREIRA (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS), JÚLIA CASTRO DAMÁSIO FERREIRA (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS), BÁRBARA LUIZA ALVES PINTO (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS), MARIANA FONTELES DIAS (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS), CAMILA ROMANO BERINDOAGUE (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS), CEZAR ANTÔNIO ABREU DE SOUZA (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS), MELISSA MACHADO VIANA (HOSPITAL DAS*

Introdução: Gemelaridade imperfeita é o termo utilizado para gêmeos monozigóticos conjugados em sítios anatômicos específicos. Dentro desta entidade, existe a gemelaridade imperfeita assimétrica com dependência vascular de um gêmeo, denominado gêmeo parasita. O parasita externo fica acoplado externamente à superfície do gêmeo hospedeiro. Relato de caso: B.A.P.S, sexo masculino, nascido em 03/02/2021, primeiro filho de casal jovem, não consanguíneo, hígido, sem história familiar de doenças genéticas. Pré-natal sem intercorrências clínicas significativas. Ultrassonografias mostraram massa fetal heterogênea em região paracervical direita. Ressonância magnética fetal evidenciou lesão sólido-cística exofítica com suspeita de malformação angiolímfática. Nasceu de parto cesáreo, a termo, pesando 4075g (p98,3), medindo 49,5cm (p68,2), perímetro cefálico 34,5cm (p79), Apgar 2 e 4. Identificada no pós-natal massa sólido-cística, transluminável, na transição mandíbulo-cervical com 1) pelos na região conectada ao recém-nascido, 2) estrutura análoga a boca, que apresenta salivação e movimentos em sincronia com os lábios do neonato, 3) impressões na pele que podem corresponder a nariz e olho rudimentar (com solução de continuidade da pele semelhante a fissura palpebral e espasmos ao movimento ocular do hospedeiro), 4) protuberâncias semelhantes a broto de membros. Angiotomografia e ressonância magnética revelaram compartilhamento de vasos e parótida, arcada dentária incompleta com componente muscular em assoalho formando pseudo cavidade oral com aparente comunicação com a boca verdadeira e estrutura análoga a língua. Não há sinais de corpos vertebrais rudimentares. Discussão: O diagnóstico clínico mais provável é de gemelaridade imperfeita com feto parasita externo. O quadro não é típico, pois não há membros formados e sim estruturas cranianas. Diagnósticos diferenciais incluem fetus in fetu, teratoma fetiforme e feto acárdico, todos usualmente internos. Conclusão: Trata-se de condição rara e com apresentação não usual. É importante o relato de tais casos para melhor entendimento do processo embriológico responsável pela malformação bem como alerta a profissionais envolvidos no cuidado de neonatos.

#### **PE-238 - ASSOCIAÇÃO ENTRE PÊNFIGO FOLIÁCEO E POLIMORFISMOS DE GENES ENVOLVIDOS NA (DES)ACETILAÇÃO DE HISTONAS: DESREGULAÇÃO DE MECANISMOS EPIGENÉTICOS NA RESPOSTA AUTOIMUNE**

MAIARA SULZBACH DENARDIN (LABORATÓRIO DE GENÉTICA MOLECULAR HUMANA, DEPARTAMENTO DE GENÉTICA, UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), VALÉRIA BUMILLER-BINI (PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GENÉTICA, DEPARTAMENTO DE GENÉTICA, UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), DANILLO GARDENAL AUGUSTO (PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GENÉTICA, DEPARTAMENTO DE GENÉTICA, UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), MARIA LUIZA PETZL-ERLER (PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GENÉTICA, DEPARTAMENTO DE GENÉTICA, UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), ANGELICA BEATE WINTER BOLDT (PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GENÉTICA, DEPARTAMENTO DE GENÉTICA, UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Introdução: O pênfigo foliáceo (PF) é uma doença autoimune, cutânea, bolhosa, endêmica no Brasil. Apesar do elevado potencial terapêutico, a desregulação de mecanismos epigenéticos que regem modificações pós-traducionais de histonas (como a acetilação) em doenças autoimunes, ainda é pouco compreendida.

Objetivos: Investigar a associação entre o PF e polimorfismos genéticos de acetiltransferases/desacetilases de histonas e de membros de complexos de (des)acetilação de histonas.

Métodos: Ao todo, 2.486 polimorfismos de 145 genes foram genotipados por microarranjo (Illumina) em 227 pacientes com PF e 194 controles, provenientes majoritariamente de regiões endêmicas para o PF. Após exclusão de variantes raras ( $f < 0,01$ ), fora do equilíbrio de Hardy-Weinberg em controles ( $P < 0,05$ ), e em desequilíbrio de ligação com outro polimorfismo genotipado ( $r^2 > 0,8$ ), 785 polimorfismos foram analisados por regressão logística, corrigindo possíveis associações decorrentes da estratificação populacional (PLINK versão 1.1.9). Anotações funcionais de bancos de dados públicos foram usadas para explorar potenciais efeitos das variantes genéticas associadas ao PF.

Resultados: Dos 785 polimorfismos, três foram associados ao PF: o alelo rs4852054\*A do gene HDAC4 (do inglês, histone deacetylase 4) foi associado à susceptibilidade ao PF (OR=1,79 [95%CI=1,21-2,67],  $P=0,004$ ), enquanto o alelo rs13339618\*A do gene GSE1 (do inglês, Gse1 coiled-coil protein) e o genótipo rs4756055\*A/A do gene PHF21A (do inglês, PHD finger protein 21A) foram associados à proteção ao PF (OR=0,5 [95%CI=0,41-0,80],  $P=0,001$  e OR=0,39 [95%CI=0,23-0,67],  $P=0,0006$ , respectivamente). Os produtos desses genes promovem, mediante interações com proteínas, principalmente fatores de transcrição, a desacetilação de histonas, reprimindo a transcrição de genes relacionados à resposta autoimune, que conferem suscetibilidade ou proteção ao PF.

Conclusão: Apesar de essa hipótese carecer de validação funcional, os resultados levam-nos a sugerir um papel relevante desses polimorfismos genéticos na desregulação dos mecanismos epigenéticos que regem a desacetilação de histonas na resposta autoimune no PF, apontando possíveis novos alvos terapêuticos.

#### **PE-239 - VARIANTES DE GRHL3 EM PACIENTES COM FENDA PALATINA**

*GIULIA BENAZZI FERREIRA DA COSTA (PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM GENÉTICA, PGGEN, UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO, UFRJ), ANA CAROLINA PROENÇA DA FONSECA (INSTITUTO OSWALDO CRUZ, IOC, FIOCRUZ ), FLÁVIA MARTINEZ DE CARVALHO (INSTITUTO OSWALDO CRUZ, IOC, FIOCRUZ ), IÊDA MARIA ORIOLI (DEPARTAMENTO DE GENÉTICA, UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO, UFRJ)*

A fenda palatina (FP) é uma anomalia congênita ocorrendo a cada 1:2500 nascimentos. Embora metade dos casos de FP não seja sindrômica, são poucos os genes identificados no contexto da FP isolada. GRHL3 é o locus responsável pela síndrome de Van der Woude (SVW) tipo II, uma forma de FP sindrômica caracterizada por fenda palatina ou labiopalatina e fossetas labiais. Estudos recentes encontraram variantes do gene GRHL3 em pacientes com FP isolada em populações europeias e africanas. Este trabalho pretende determinar a contribuição de variantes de GRHL3 para casos FP isolada da América Latina. Foi realizado o sequenciamento de Sanger da porção de GRHL3 que compreende o éxon 10, íntron 10 e éxon 11 em 104 pacientes com fenda palatina isolada e 5 pacientes com suspeita da SVW registrados pelo Estudo Colaborativo Latino-Americano de Malformações Congênitas (ECLAMC). Foram encontradas seis variantes de GRHL3 em 15 de 109 pacientes (13,7%) provenientes da Argentina, Bolívia, Brasil, Colômbia e Chile. Duas variantes não estão descritas na literatura, uma variante patogênica (NM\_198173.3: c.1266C>A, p.Cys422\*) e uma variante de significado incerto (NM\_198173.3: c.1334A>G, p.Tyr445Cys) pelo veredito ACMG. A variante rs41268753 (NM\_198173.3: c.1361C>T, p.Thr454Met), descrita em associação com FP isolada em europeus e africanos, foi detectada em nove pacientes, dois deles com características clínicas compatíveis com a Síndrome de Van der Woude II. Outras variantes foram detectadas, rs141193530 (NM\_198173.3: c.1363C>G, p.Pro455Ala), rs114678222 (NM\_198173.3: c.1368C>T, p.Pro456Pro), ambas descritas em pacientes com FP isolada na literatura, e a variante rs58888913 (NM\_198173.3: c.1419+22C>T). Em 11% dos pacientes com fendas palatinas isoladas (11/104) encontramos variantes de GRHL3 com probabilidade de efeito deletério na função do fator de transcrição, indicando que variantes de GRHL3 contribuem para a etiologia de FP isolada nas populações da América Latina.

#### **PE-240 - RELATO DE CASO DE HÉRNIA DIAFRAGMÁTICA CONGÊNITA EM FILHO DE MÃE DIABÉTICA**

*MELISSA MACHADO VIANA (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS), LUCIANA VINHAL DOS SANTOS FERREIRA (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS), CAMILA COSTA MAZONI MENDES (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS), CÉZAR ANTÔNIO ABREU DE SOUZA (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS), MARCOS JOSÉ BURLE DE AGUIAR (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS)*

Introdução: A embriopatia diabética apresenta grande variabilidade fenotípica. No entanto, há um padrão distinto de malformações em filhos de mães com diabetes pré-gestacional, caracterizado por defeitos de fechamento do tubo neural, cardiopatia congênita, agenesia renal e anomalias vertebrais. Já a hérnia diafragmática congênita (HDC) raramente ocorre na embriopatia diabética. Relato do Caso: P.L.M.S, sexo masculino, nascido em 06/01/2021, segundo filho de casal não consanguíneo. Mãe, 39 anos, secundigesta, diagnóstico de hipertensão crônica e diabetes mellitus tipo 2, sem necessidade de insulina. Pai, 44 anos, e irmã, 10 anos, hígidos. Não há história de malformações ou doenças genéticas na família. Diagnóstico gestacional com 10 semanas, quando as medicações da mãe foram alteradas para metildopa e insulina. Ultrassonografias pré-natais evidenciaram hérnia diafragmática. Controles glicêmico e pressórico não satisfatórios. Nascido de parto cesariana, a termo (38 semanas), pesando 3450g (p 79), medindo 48,5 cm (p45), perímetro cefálico igual a 36cm (p97). Necessitou intubação em sala de parto. Exame não evidenciou dismorfismos significativos. Exames pós-natais mostraram rins em ferradura, defeitos de segmentação em vértebras torácicas e lombares, escoliose tóraco-lombar, comunicação interatrial tipo ostium secundum, persistência do canal arterial e hipertensão pulmonar. Ultrassonografia transfontanelar foi normal. Cariótipo 46,XY. Foi submetido a cinco cirurgias para correção da hérnia diafragmática, evoluindo com complicações pós-operatórias e instabilidade clínica. Encontra-se em unidade de terapia intensiva. Discussão: Principal hipótese diagnóstica é de HDC em filho de mãe com diabetes pré-gestacional, mal controlada na gravidez. Tal associação é rara, mas já foi descrita em algumas ocasiões. VACTERL é um diagnóstico diferencial. Não foi realizado exame molecular para excluir alterações gênicas. Conclusão: Relatos de casos atípicos são importantes para expandir o fenótipo da embriopatia diabética e ajudar na compreensão da interferência da hiperglicemia na embriogênese.

## **PE-241 - SÍNDROME DE TURNER COM ABORTOS ESPONTÂNEOS DE REPETIÇÃO: UMA FORMA DE APRESENTAÇÃO NÃO TÍPICA**

*DANNA GOMES MATEUS (UFCSPA), IZADORA ESTACIA (UFCSPA), VICTOR OLAVES (UFRGS), FRANCIELE MANICA (UFCSPA), MAURÍCIO ROUVEL NUNES (UFCSPA), TIAGO GODOI PEREIRA (UFCSPA), HENRY VICTOR DUTRA CORREIA (PUCRS), KEROLAINY ALVES GADELHA (UFCSPA), PAULO RICARDO GAZZOLA ZEN (UFCSPA E ISCMPA), RAFAEL FABIANO MACHADO ROSA (UFCSPA E ISCMPA)*

Introdução: abortos recorrentes acometem 0,5 a 3% de todos os casais, sendo que sua causa é identificada em apenas metade dos casos. Nosso objetivo foi relatar o caso raro de um casal com queixa de abortos de repetição (AR), onde a esposa era portadora de síndrome de Turner (ST).

Relato do Caso: o casal foi encaminhado pela equipe da ginecologia por queixa de ARs. Ele não era consanguíneo, nem relatava histórico familiar de perdas gestacionais. O marido não apresentava nenhuma alteração fenotípica, sendo que o seu cariótipo foi normal. Ela apresentava apenas baixa estatura, e relatava menarca aos 12 anos e ciclos menstruais regulares. A ultrassonografia da primeira gestação havia mostrado feto único, pélvico, com vitalidade, mas com redução da quantidade de líquido amniótico. Aos 5 meses, ela teve ruptura prematura de membranas com o feto evoluindo para óbito. Nas segunda e terceira gestações, ocorreram abortamentos espontâneos ainda no primeiro trimestre. Na quarta gestação, quando ela estava com 30 dias de atraso menstrual, após referir início de cólicas e sangramentos, procurou hospital e realizou ultrassonografia que se mostrou sem particularidades. O cariótipo da paciente revelou uma constituição cromossômica 45,X/46,XX, compatível com ST. A avaliação complementar feita através do cariótipo de suas gônadas mostrou uma constituição feminina normal (46,XX).

Discussão: pacientes com ST usualmente são inférteis. Contudo, aquelas, especialmente com mosaicismos (45,X/46,XX), apresentam mais chances de menstruem espontaneamente e, numa parcela de cerca de 1%, de engravidar. Contudo, os riscos são considerados altos quando há gestação, onde a incidência de aborto espontâneo chega a 25-30%.

Conclusão: apesar da possibilidade, mesmo que rara, de pacientes com ST engravidarem, elas possuem um risco aumentado de perda gestacional ou aborto espontâneo.

## **PE-242 - MAL DE MELEDA: RELATO DE CASO DE UMA NOVA VARIANTE**

*EUNICE CAVALCANTE REBÊLO (UECE, GEINGEM), RAUL GUILHERME OLIVEIRA PINHEIRO (UECE, GEINGEM), LUDMILA SILVA DA CUNHA (UECE, GEINGEM), DAIANA MARIA GOMES DO NASCIMENTO (UECE, GEINGEM), ANTÔNIA LÍVIA DE SOUSA MOREIRA (UECE, GEINGEM), JÉSSICA BEZERRA MOREIRA (UECE, GEINGEM), KÉSIA SANTANA DO VALE (UECE, GEINGEM), ELLAINE DORIS FERNANDES CARVALHO (UNICHRISTUS, GEINGEM), TATIANA PASCHOALETTE RODRIGUES BACHUR (UECE, GEINGEM), MARIA DENISE FERNANDES CARVALHO DE ANDRADE (UECE, GEINGEM)*

Introdução: O Mal de Meleda (OMIM 248300) trata-se de uma queratodermia palmoplantar autossômica recessiva por mutação no gene SLURP1, com prevalência de 1:100.000.

Relato de Caso: M. C. V, masculino, 19 anos, filho de casal consanguíneo. Aos três meses de idade, iniciou quadro de ressecamento palmar e plantar, com piora progressiva e evolução para lesões eritemato-descamativas e pruriginosas, com infecções secundárias recorrentes. Foi tratado com corticoide por vários meses e retirada de possíveis agentes alérgenos/agressores, mas sem melhora. Durante a adolescência, ocorreu acometimento ungueal, extensão das lesões para dorso de mãos e pés e aumento da sensibilidade ao tato. Os exames laboratoriais apresentavam-se normais e a biópsia de pele evidenciava dermatite crônica em discreta atividade, perivascular e superficial, psoriasiforme compatível com psoríase. Aos 17 anos, iniciou uso de acitretina, emoliente e queratolítico, com melhora discreta e momentânea, sendo interrompido o tratamento com o referido fármaco devido a piora do prurido, aumento da descamação e adelgaçamento da pele, ocasionando dor. Dois anos depois (aos 19), apresentou placas hiperkeratóticas “em luva e bota” de odor característico, onicodistrofia e fissuras sangrantes ao estender quirodactilos com comprometimento de movimentos. Foram identificados irmã, primo e tio com sintomas semelhantes os quais foram encaminhados para estudo molecular.

Discussão: No exoma completo, foi identificada homozigose no gene SLURP1: variante Chr8:142.741.219 GC>G (c.235delG - ENST00000246515), que promoveu a substituição do aminoácido alanina no códon 79 por prolina, com

consequente criação de códon de parada prematuro da tradução proteica (p.Ala79Profs\*12). Esta variante não é descrita na literatura (gnomAD) e é provavelmente patogênica, devido a possível perda de função do alelo mutado e a correlação deste gene com os sintomas clínicos.

Conclusão: Descrição de nova variante provavelmente patogênica de Mal de Meleda. O diagnóstico correto permitiu melhor avaliação do prognóstico e permitiu o aconselhamento genético familiar.

#### **PE-243 - INVESTIGAÇÃO DE PORTADORAS EM FAMÍLIAS DE PACIENTES COM SÍNDROME DE RETT E MUTAÇÕES NO GENE MECP2**

*FERNANDA JOSÉ RODRÍGUEZ RAMOS (PNBC-UFPA), RAIMUNDA HELENA FERREIRA FEIO (HUBFS-UFPA), BEATRIZ PINHEIRO DAS NEVES (LEIM-UFPA), AMANDA PINHEIRO FARIAS (LEIM-UFPA), LAURA VANESSA DE SOUSA MORAES (UFPA), LUIZ CARLOS SANTANA DA SILVA (LEIM-UFPA), ANTONETTE EL-HUSNY SOUTO (HUBFS-UFPA), ISABEL NEVES DE SOUZA (HUBFS-UFPA), BARBARA DO NASCIMENTO BORGES (LEIM-UFPA), MARIA HELENA THOMAZ MAIA (LEIM-UFPA)*

Fernanda José Rodríguez Ramos, Raimunda Helena Ferreira Feio, Beatriz Pinheiro das Neves, Amanda Pinheiro Farias, Laura Vanessa de Sousa Moraes, Luiz Carlos Santana da Silva, Antonette El-Husny Souto, Isabel Neves de Souza, Barbara do Nascimento Borges, Maria Helena Thomaz Maia

Introdução: A síndrome de Rett (RTT) é um distúrbio do desenvolvimento neurológico de início precoce que afeta principalmente mulheres, resultando em graves deficiências cognitivas e físicas, e é uma das causas mais prevalentes de deficiência intelectual em mulheres. Sabe-se, atualmente, que variantes em diversos genes podem estar presentes em pacientes com RTT. No entanto, a maioria dos casos de RTT esta relacionada às alterações nos exóons 3 e 4 do gene MECP2 (Xq28). As mutações no MECP2 são predominantemente de novo, com casos familiares raros. Porém, considerando que o RTT é uma doença cujo principal mecanismo de herança está ligado ao cromossomo X, existe a possibilidade de que as mães dos pacientes com variantes patogênicas no gene MECP2 sejam portadoras da mutação sofrendo inativação preferencial do cromossomo X com a mutação e, portanto, fenotipicamente normais. Objetivo: Identificar possíveis variantes patogênicas nos éxon 3 e 4 do gene MECP2 nas mães de pacientes com RTT e variantes patogênicas identificadas no mesmo gene. Métodos: foram coletadas amostras de sangue periférico para isolamento de DNA por Kit comercial das mães de três (3) indivíduos afetados com RTT típico e mutações previamente identificadas no gene MECP2, c.502 C>T (n= 1) e c.916C>T (n= 2). Os loci das mutações foram isolados por reação em cadeia da polimerase e os amplicons sequenciados pelo método de Sanger, seguido de eletroforese de capilar em sequenciador automático Resultados: nenhuma das três mães apresentou variantes patogênicas nas regiões do gene MECP2 estudadas. Conclusão: com esse estudo afastou-se a condição de portadora nas mães de pacientes com mutações no MECP2, acurando, dessa forma, o risco de recorrência nessas famílias e melhorando assim o aconselhamento genético.

#### **PE-244 - DISTROFIA MIOTÔNICA TIPO 1: TUDO COMEÇA COM UM CUMPRIMENTO DE MÃOS**

*MARIELA SOUSA DE MEDEIROS (UNIVERSIDADE FEDERAL DO DELTA DO PARNAÍBA (UFDPAR)), ADRIELLY CRISTHINE GONCALVES ARAÚJO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO DELTA DO PARNAÍBA (UFDPAR)), MARIA JULIA RABECHE CORNELIO OLIVEIRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO DELTA DO PARNAÍBA (UFDPAR)), LUCIANA ROCHA FAUSTINO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO DELTA DO PARNAÍBA (UFDPAR)), GIULIANO DA PAZ OLIVEIRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO E UNIVERSIDADE FEDERAL DO DELTA DO PARNAÍBA (UFDPAR))*

Introdução: A Distrofia Miotônica tipo 1 (DMT1), ou Doença de Steinert, é a forma mais comum de distrofia muscular em adultos e apresenta padrão de herança autossômico dominante. O quadro clínico pode envolver fraqueza muscular, miotonia, distúrbio de condução cardíaca, catarata, constipação intestinal e até deficiência intelectual. Relato de caso: Paciente masculino, 36 anos, compareceu em ambulatório de Neurologia com queixa de 10 anos de evolução de fraqueza nos quatro membros após exercícios prolongados e, ainda, dificuldade de relaxar os músculos das mãos após o cumprimento de apertar de mãos. Ao exame clínico, apresentava alopecia, diparesia facial, marcada atrofia de masseteres e temporais, hiporreflexia global, além de fenômeno miotônico. Exames laboratoriais gerais (hemograma, glicemia, eletrólitos, ureia, creatinina, CPK e TSH) e eletrocardiograma estavam normais. O exame oftalmológico não evidenciou catarata. Dois irmãos e uma irmã tinham quadro semelhante, mas sem diagnóstico prévio. Foi proposto diagnóstico clínico de DMT1. Discussão: A DMT1 é causada por expansão de repetições do trinucleotídeo CTG, no cromossomo 19. No presente relato, enfatizamos a importância da anamnese e exame físico

diante de um paciente com fraqueza muscular. A fraqueza da DMT1 ocorre com mais frequência em músculos faciais e cervicais, sendo a miotonia um sinal característico. O espectro de manifestações clínicas é amplo e pode incluir manifestações cardíacas, endocrinológicas, intestinais e oftalmológicas. Conclusão: A DMT1 deve ser suspeitada em adultos com fraqueza muscular e história familiar positiva, sendo o fenômeno miotônico uma importante dica clínica para este diagnóstico.

#### **PE-245 - AVALIAÇÃO DA TELEINTERCONSULTORIA EM GENÉTICA MÉDICA NA MACRORREGIÃO NORTE DE MINAS GERAIS**

*LÍVIA MARIA FERREIRA SOBRINHO (UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO), MELISSA MACHADO VIANA (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFMG), MARCOS JOSÈ BURLE DE AGUIAR (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFMG), ALEXANDRA MARIA MONTEIRO (UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO)*

Introdução: Estima-se que dois a três por cento dos recém-nascidos apresentam alguma anomalia congênita, ao nascer. O médico geneticista é fundamental no manejo desses pacientes. Existindo cerca de 300 geneticistas no Brasil, existe um paradoxo: alta demanda versus poucos especialistas. A telegenética é uma possível ferramenta para enfrentar essa dificuldade. Objetivos: Apresentar a estruturação do primeiro serviço de teleinterconsultoria em genética médica no SUS em Minas Gerais e reportar resultados preliminares de sua avaliação. Método: Médicos de maternidades da macrorregião norte de Minas Gerais solicitaram, por teleinterconsultoria, avaliação de pacientes com anomalias por médico geneticista. Os casos foram discutidos por plataforma digital. Era sugerido o diagnóstico, quando possível, e orientava a conduta. Para a avaliação do grau de satisfação, o médico solicitante foi convidado a preencher um questionário padronizado. Resultados: No período de 29/09/2020 a 07/02/2021, houve 14 solicitações, requeridas por nove profissionais, oriundos de duas maternidades na macrorregião. A maioria dos solicitantes eram médicas (88,9%), residentes em pediatria (55,5%), nunca tinham utilizado serviços de teleinterconsultoria médica (66,7%) e ficaram satisfeitos com o serviço (100%). Em cinco pacientes (35,7%) foi possível estabelecer diagnóstico provável na primeira avaliação. Nos outros nove, não foi feito diagnóstico, foi realizada orientação de conduta com base na expertise do médico geneticista. Nove pacientes (64,2%) foram encaminhados a serviços de genética para acompanhamento, dois (14,3%) receberam alta após a avaliação e três (21,42%) aguardam reavaliação. Assim, a estratégia foi resolutive em 50% dos casos após a primeira teleinterconsultoria. Conclusão: O estudo encontra-se em execução e foi impactado pela pandemia de COVID-19, pois houve dificuldade para início da pesquisa nos hospitais participantes. Mesmo com adversidades, os resultados preliminares apontam para alto grau de satisfação. Os autores acreditam que essa proposta pode trazer impacto social relevante para a população mineira.

#### **PE-246 - SÍNDROME 49,XXXXY E SUA RELAÇÃO COM O DIABETES MELLITUS**

*IZADORA BOUZEID ESTACIA DA SILVEIRA (UFCSA), ARMANI BONOTTO LINHARES (UFCSA), ANA LUIZA KOLLING KONOPKA (UFCSA), THIAGO GABRIEL RAMPELOTTI (UFCSA), CARLOS EDUARDO VELOSO DO AMARAL (UFCSA), BRENDA RIGATTI (UFCSA), PEDRO KERN MENNA BARRETO (UFCSA), PAULO RICARDO GAZZOLA ZEN (UFCSA E ISCMPA), RAFAEL FABIANO MACHADO ROSA (UFCSA E ISCMPA), JOANA SPADOA (UFCSA)*

Introdução: a síndrome 49,XXXXY é uma variante da síndrome de Klinefelter (SK) considerada rara. Nosso objetivo foi relatar uma criança com a síndrome 49,XXXXY apresentando diabetes mellitus do tipo 2 (DM2).

Relato do caso: O paciente era um menino de 9 anos com história de diagnóstico de síndrome 49,XXXXY. Ele nasceu a termo, de parto normal, pesando 2,150 gramas e com escore de Apgar de 10 no quinto minuto. Durante sua evolução, notou-se que ele era hipotônico, sendo que teve atraso no desenvolvimento neuropsicomotor e de fala. A tomografia computadorizada de crânio mostrou hipoplasia cerebral. Ao exame físico, aos 7 anos, ele possuía peso de 45 kg, altura de 134,8 cm, perímetro cefálico de 53 cm, sinofrismo, fendas palpebrais oblíquas para cima, epicanto bilateral, hipertelorismo ocular e clinodactilia do quinto dedo bilateral. O pênis e o volume testicular eram pequenos. Seu índice de massa corporal era de 24,8 (normal). Aos 11 anos, precisou ser internado por poliúria. Já apresentava esta queixa há cerca de 1 mês, sendo que possuía também polidipsia e emagrecimento. A avaliação foi compatível com DM2. Ele começou a usar insulina NPH e metformina. A pesquisa de anticorpos contra as ilhotas pancreáticas, a insulina e a enzima descarboxilase do ácido glutâmico (GAD), bem como a dosagem do peptídeo C foram normais.

Discussão: já é amplamente relatado que indivíduos com a SK apresentam com maior frequência DM. Em nossa revisão da literatura, encontramos poucos relatos de pacientes com a síndrome 49,XXXXY e resistência à insulina ou DM, sendo somente um deles com DM2. De forma interessante, a idade de início do DM neste caso foi também precoce, tal como visto em nosso paciente.

Conclusão: a relação entre a síndrome 49,XXXXY e o DM ainda não é bem conhecida, devido até aos poucos relatos descritos na literatura.

#### **PE-247 - RELATO DE CASO: DIETA CETOGÊNICA PARA TRATAMENTO DE EPILEPSIA REFRACTÁRIA EM PACIENTE COM SÍNDROME CAGSSS**

*LARISSA LIRA DOS SANTOS (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), LISIANE DA GAMA (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), LÍLIA FARRET REFOSCO (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), THIAGO OLIVEIRA SILVA (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), CAROLINA FISCHINGER MOURA DE SOUZA (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), FABIANO DE OLIVEIRA POSWAR (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), LUCIANO MOREIRA TEIXEIRA (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), MARIA ISABEL BRAGATTI WINCKLER (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), LYGIA OHLWEILER (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), SORAIA POLONI (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE)*

A síndrome CAGSSS – catarata, deficiência de hormônio do crescimento, neuropatia sensorial, perda auditiva neurossensorial e displasia esquelética (OMIM 616007) é uma condição de herança autossômica recessiva, causada por variantes patogênicas no gene IARS2, relacionado ao metabolismo mitocondrial. Há pouco mais de 10 casos publicados, com relato de pelo menos 1 apresentando epilepsia refratária. Relatamos aqui uma paciente com diagnóstico de CAGSSS em uso de dieta cetogênica (DC).

Relato: paciente do sexo feminino, 7 anos, filha única de casal não consanguíneos, possui encefalopatia, alterações em neuroimagens, constipação crônica com internações recorrentes por epilepsia. Apresentou atraso de desenvolvimento neuropsicomotor importante, sem aquisição de deambulação e fala, evoluiu com regressão após piora da epilepsia aos 6 anos e 4 meses, mantendo apenas lalação e interação mínima com o meio. Diagnóstico molecular de doença mitocondrial aos 4 anos por sequenciamento do exoma: heterozigose composta com variantes c.1691T>C (p.Ile564Thr) e c.2286dup (p.Leu763Thrfs\*16) no gene IARS2. Durante a internação, aos 6 e 5 meses, foi indicada dieta cetogênica por resposta insatisfatória ao tratamento convencional (levetiracetam, fenobarbital, clonazepam) e canabidiol. Permaneceu em progressão da DC modalidade clássica, proporção alvo 4:1 com boa tolerância, diminuição da quantidade de crises e da duração, melhora da sonolência. Está em uso da dieta há 8 meses, mantendo, atualmente, a DC clássica, proporção 4:1, via sonda nasoentérica com melhora objetiva (redução de crises), subjetiva (melhora da interação e vigília), ausência de efeitos adversos importantes e boa adesão ao seguimento clínico trimestral, com exames de controle e cetonúria diária domiciliar. Conclusão: o uso da DC contribui na melhora clínica objetiva (redução maior que 50% das crises) e subjetiva da paciente com CAGSSS. Este é o primeiro caso de nosso conhecimento do uso de dieta cetogênica para controle de epilepsia refratária nesta doença mitocondrial ultra-rara.

#### **PE-248 - EVOLUÇÃO ATÍPICA DE FORMA INTERMEDIARIA DA DOENÇA DA URINA DE XAROPE DE BORDO (MSUD)**

*MARIA DENISE FERNANDES CARVALHO DE ANDRADE (UECE-GEINGEM/CHUFC/UNICHRITUS), RAUL GUILHERME OLIVEIRA PINHEIRO (UECE-GEINGEM), EUNICE CAVALCANTE REBELO (UECE), DAIANA MARIA GOMES DO NASCIMENTO (UECE-GEINGEM), ANTONIA LIVIA DE SOUSA MOREIRA (UECE-GEINGEM), ISABELLA FERNANDES CARVALHO (UNICHRITUS - GEINGEM), FERNANDA SPERB LUDWIG (UFRGS), TATIANA PASCHOALETTE RODRIGUES BACHUR (UECE-GEINGEM), IDA VANESSA DOEDERLEIN SCHWARTZ (UFRGS), ELLAINE DORIS FERNANDES CARVALHO (UNICHRITUS GEINGEM)*

Introdução: A doença da urina do xarope de bordo (MSUD) é uma doença metabólica que pode se apresentar já no período neonatal com sonolência, torpor e coma ou ter manifestações mais insidiosas, como atraso no desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM). Possui herança autossômica recessiva sendo causada pela atividade deficiente do complexo enzimático 945,-cetoácido desidrogenase (BCKD) de cadeia ramificada incluindo o gene DBT (Dihidrolipoamide Branched Chain Transacylase).

Relato de caso: Paciente, 12 anos, sexo feminino, filha de pais não consanguíneos. História de DNPM normal com relato de espasmos musculares desde um ano de idade e episódios de fraqueza muscular autolimitados desde os dez. Há 2 meses iniciou quadro de dor em panturrilhas, que evoluiu progressivamente com tetraparesia flácida ascendente e episódios de náusea/vômitos. Eletroneuromiografia de novembro de 2020 evidenciou polineuropatia sensitivo-motora severa com sugestão de Síndrome de Guillain-Barre fazendo imunoglobulina intravenosa (Ivig) com melhora discreta da força muscular. Início de dezembro de 2020 foi internada devido quadro grave de fraqueza muscular e deglutição realizando novo ciclo de 5 dias de Ivig. Dia 15 de dezembro de 2020 o exoma mostrou resultado de variantes

compatíveis com MSUD 2. Solicitou-se imediatamente dosagem de vitamina Tiamina B1 (resultado 28,3 956, g /L – no limite inferior do normal) e iniciou-se tratamento pela sonda com Tiamina 300mg dissolvidas em duas tomadas por dia com paciente apresentando melhora dos movimentos espontâneos de membros em menos de 48 horas.

Discussão: O diagnóstico de MSUD geralmente é precoce, com manifestações nos primeiros anos de vida. Entretanto, nesse caso houve um diagnóstico tardio com a presença de uma das variantes reveladas no gene DBT - Chr1:100.214.929 A>C (ou alternativamente c.827T>G - ENST00000370132) mostrando resposta parcial a Tiamina.

Conclusão: Salientamos a importância do conhecimento da forma rara intermediária de MSUD para correto manejo precoce com aconselhamento genético e evitar complicações neurológicas graves da doença.

#### **PE-249 - ANÁLISE DE VARIANTES NOS GENES BRCA1 E BRCA2 EM PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA DA REGIÃO CENTRAL DO BRASIL: NOVAS VARIANTES PATOGÊNICAS IDENTIFICADAS.**

*REBECA MOTA GOVEIA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS), PAULA FRANCINETE FAUSTINO DA SILVA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS), THAIS BOMFIM TEIXEIRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS), JEFFTER RONIERY SILVA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS), BRUNO FAULIM GAMBA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS), RUFFO DE FREITAS JÚNIOR (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS), ELISÂNGELA DE PAULA SILVEIRA LACERDA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS)*

Introdução: O câncer de mama é o tipo de câncer de maior incidência mundial e a maior causa de mortes de mulheres no mundo. Até 10% dos casos são hereditários, sendo um terço destes causados por variantes patogênicas nos genes BRCA1 e BRCA2. O perfil das variantes genéticas dos genes BRCA1 e BRCA2 não é bem compreendido para população brasileira e, até o momento, não existem dados publicados sobre a população da região central do Brasil. Objetivo: Analisar o perfil genético dos genes BRCA1/2 nesta população. Métodos: Selecionamos 102 pacientes com diagnóstico clínico de carcinoma ductal invasivo que atendiam aos critérios da National Comprehensive Cancer Networking para a Síndrome do Câncer de Mama e Ovário Hereditário. Uma coleta de 4mL de sangue foi realizada e submetida à extração de DNA. Os genes foram analisados por sequenciamento de nova geração e os dados brutos obtidos avaliados no software Sophia DDM. Resultados: Dos 102 pacientes avaliados neste estudo, 21,56% apresentaram VP ou VUS nos genes BRCA1 ou BRCA2. Destes, 72,81% tinham variantes patogênicas, oito com PV em BRCA1 (c.5266dupC (2), c.3331\_3334delCAAC, c.211A> G, c.3228\_3229delAG, c.3700\_3704delGTAAA, c.4484G> T> e c.5305\_5306ins20 ) e oito com VP em BRCA2 (c.156\_157insAlu, c.4829\_4830delTG, c.8488-1G> A, c.6405\_6409delCTTAA (3), c.517-1G> A, c.2808\_2811delACAA). Um total de 31,8% dos pacientes apresentavam VUS nesses genes, um no gene BRCA1 (c.179A> G) e cinco no gene BRCA2 (c.280C> T, c.811G> A, 1096T> G, 1441A> G e c.5270A> G). Duas VP que não foram anteriormente descritas na literatura foram identificados, a variante c.5305\_5306ins20 no gene BRCA1 e c.4829\_4830delTG no gene BRCA2. Conclusão: Esses dados sugerem que todos os pacientes de risco nesta população devam ser avaliados para VP ou VUS nos genes BRCA1 e BRCA2, uma vez que a presença dessas variantes pode auxiliar no prognóstico do paciente e na prevenção da doença.

#### **PE-250 - SEQUENCIAMENTO COMPLETO DO EXOMA DE FAMÍLIAS EM RISCO PARA CÂNCER COLORRETAL FAMILIAL DO TIPO X: IDENTIFICAÇÃO DE NOVOS GENES ASSOCIADOS À SÍNDROME**

*FELIPE ANTONIO DE OLIVEIRA GARCIA (HOSPITAL DE CÂNCER DE BARRETOS), EDILENE SANTOS DE ANDRADE (HOSPITAL DE CÂNCER DE BARRETOS), HENRIQUE DE CAMPOS REIS GALVÃO (HOSPITAL DE CÂNCER DE BARRETOS), CRISTINA DA SILVA SÁBATO (HOSPITAL DE CÂNCER DE BARRETOS), NATÁLIA CAMPACCI (HOSPITAL DE CÂNCER DE BARRETOS), MATIAS ELISEO MELENDEZ (INSTITUTO DE PESQUISA PELÉ PEQUENO PRÍNCIPE (CURITIBA/PR) E HOSPITAL DE CÂNCER DE BARRETOS), RUI MANUEL VIEIRA REIS (HOSPITAL DE CÂNCER DE BARRETOS), EDENIR INEZ PALMERO (INSTITUTO DE PESQUISA PELÉ PEQUENO PRÍNCIPE (CURITIBA/PR) E HOSPITAL DE CÂNCER DE BARRETOS)*

Síndrome de Lynch (SL) é uma síndrome de predisposição hereditária ao câncer, causada por variantes germinativas patogênicas nos genes do sistema mismatch repair (MMR), cujos portadores apresentam risco de desenvolvimento de câncer colorretal (CCR) de até 80% ao longo da vida. No entanto, uma parcela considerável dos casos de CCR hereditário (~40%) tem sua causa genética desconhecida. A Síndrome de Câncer Colorretal Familiar do Tipo X (FCCTX) se caracteriza pela similaridade de apresentação clínica com a SL, apesar de ser mais heterogênea e ter idades mais tardias de desenvolvimento dos tumores colorretais. Por outro lado, do ponto de vista molecular, não há, na FCCTX, o envolvimento do sistema MMR como fator causal da carcinogênese, sendo que os genes associados ainda não são conhecidos. Dessa forma, o objetivo do estudo foi caracterizar clínica e molecularmente indivíduos com história pessoal e familiar sugestiva de FCCTX. Para a caracterização clínica foram revisados os prontuários clínicos e de história

familiar dos pacientes. A caracterização molecular foi feita por meio de sequenciamento completo do exoma (WES). As variantes identificadas foram classificadas conforme preconizado pela American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Foram incluídos no estudo 38 pacientes provenientes de 33 famílias. Das 33 famílias avaliadas, 6 (18%) apresentavam variantes patogênicas ou provavelmente patogênicas. Dentre os genes com variantes patogênicas/provavelmente patogênicas identificadas, alguns deles já foram associados à síndromes de predisposição hereditária ao câncer, e, especificamente ao desenvolvimento do câncer colorretal, como os genes OGG1, CHEK2, FAN1, PRKN e ATR. Embora a associação das variantes com o desenvolvimento dos tumores observada nas famílias avaliadas precisa ser aprofundada e confirmada por estudos adicionais, o trabalho aqui realizado representa um avanço no conhecimento acerca da FCCTX, e apresenta novos potenciais genes envolvidos com o desenvolvimento dessa síndrome.

**PE-251 - DISTÚRBO DE MOVIMENTO ASSOCIADO A EPILEPSIA E ATRASO GLOBAL DO DNPM ASSOCIA-SE À DEFICIÊNCIA DE DESCARBOXILASE DOS AMINOÁCIDOS L – AROMÁTICOS (AADC)? UM ESTUDO RETROSPECTIVO DE CASOS SUBMETIDOS AO SIEM ENTRE 2001 A 2021.**

*FRANCISCA MOURA STREBEL (HOSPITAL DE CLÍNICAS PORTO ALEGRE), ALESSANDRA ROHENKOL DE SOUZA CARDOSO (HOSPITAL DE CLÍNICAS PORTO ALEGRE), ANDRYELE ZAFFARI MACHADO (HOSPITAL DE CLÍNICAS PORTO ALEGRE), LILIA FARRET REFOSCO (HOSPITAL DE CLÍNICAS PORTO ALEGRE), CÉLIO RAFAELLI (HOSPITAL DE CLÍNICAS PORTO ALEGRE), CLAUDIO MAGALHÃES DACIER LOBATO (HOSPITAL DE CLÍNICAS PORTO ALEGRE), ROBERTO GIUGLIANI (HOSPITAL DE CLÍNICAS PORTO ALEGRE), CAROLINA FISCHINGER MOURA DE SOUZA (HOSPITAL DE CLÍNICAS PORTO ALEGRE)*

Introdução: Deficiência de descarboxilase dos aminoácidos L-aromáticos (AADC) é uma doença rara, de herança recessiva. A AADC é uma enzima envolvida na síntese dos neurotransmissores serotonina, dopamina, norepinefrina e epinefrina, sua deficiência leva a um distúrbio neurometabólico. Os primeiros sintomas iniciam na infância e incluem hipotonia, crises oculogíricas, atrasos no desenvolvimento, irritabilidade, distúrbios de movimento e sintomas autonômicos. Devido à raridade da doença e a similaridade dos sintomas, pacientes com deficiência de AADC podem ser identificados como tendo paralisia cerebral ou epilepsia. O Serviço de Informações Sobre Erros Inatos do Metabolismo (SIEM), utilizado por profissionais da saúde para auxílio no diagnóstico de doenças metabólicas raras, elaborando hipóteses diagnósticas baseada nas informações clínicas fornecidas. Objetivos: Selecionar retrospectivamente casos com sinais e sintomas sugestivos de def. de AADC e propor complementação da investigação diagnóstica. Método: seleção e revisão das fichas (banco de dados EpiData) cujo motivo do registro foi: epilepsia/convulsão E atraso do desenvolvimento E sem óbito. Resultados: De 4200 foram selecionados 489 (11,6 %) casos concluídos sem diagnóstico no SIEM entre 2001-20. Em 66 (13,4 %) foram observados os critérios sugestivos de deficiência de AADC. Consultantes: 52 (32% neurologistas, 28,3% pediatras, 22,6% outras especialidades, 9,4% geneticistas e 3,7% outros profissionais da saúde) receberam contato do SIEM orientando sobre o teste diagnóstico. Conclusão: A deficiência de AADC é uma condição metabólica pouco reconhecida por médicos e profissionais da saúde. Seu diagnóstico atualmente, ocorre por painéis genéticos para distúrbios de movimento ou epilepsia, sequenciamento de gene único ou dosagem de 3-orto-metildopa (3OMD) no sangue em papel filtro. A revisão de casos do SIEM, por critérios clínicos pré-estabelecidos, que ficaram sem diagnóstico no passado permitirá a investigação de casos suspeitos, o eventual diagnóstico e possivelmente tratamento da deficiência de AADC no futuro.

**PE-252 - EXPRESSÃO DE CÉLULA ÚNICA DA CLUSTERINA EM INFECÇÃO POR SARS-COV2**

*VINÍCIUS NATTHAN VILLATORE (UFPR - LABORATÓRIO DE GENÉTICA MOLECULAR HUMANA, DEPARTAMENTO DE GENÉTICA.), RAFAEL DOS SANTOS BEZERRA (USP - HEMOCENTRO REGIONAL DE RIBEIRÃO PRETO, FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO.), ANGELICA BEATE WINTER BOLDT (UFPR - LABORATÓRIO DE GENÉTICA MOLECULAR HUMANA, PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO, DEPARTAMENTO DE GENÉTICA)*

Introdução: A hiperatividade da resposta imunológica tem-se mostrado importante para a morbimortalidade na infecção por SARS-CoV-2. O acometimento, sintomas e progressão da doença podem estar associados a desregulação do sistema complemento, responsável pela iniciação pró-inflamatória, recrutamento de fagócitos, indução da coagulação, entre outras funções. A clusterina regula este sistema, inibindo o complexo de ataque a membrana e amenizando a citólise em lesão celular. Objetivos: no presente trabalho, pretende-se investigar a variação da expressão da clusterina no desenvolvimento da Covid-19. Métodos: foram avaliados dados de sequenciamento de RNA em célula única, obtidos em bancos de dados públicos (Gene Expression Omnibus (GEO) sob os seguintes números de série GSE150861 e GSE154567), para os quais foram construídos diferentes conjuntos de dados provenientes de

células do sangue periférico, a fim de encontrarmos possíveis diferenças de expressão nos diferentes estágios da doença. Os dados foram analisados com o pacote em R Seurat. Resultados: Notamos uma mudança de expressão da clusterina com o aumento da gravidade da doença, em diferentes grupos celulares. Nos casos moderados, a expressão da clusterina se dá principalmente em monócitos (aumentando em mais de 10 vezes,  $\log_{10}E4$ ), ocorrendo de forma reduzida em outros grupos celulares. Com a evolução da doença para a forma mais grave, há um aumento da expressão em plaquetas (em  $\log_{10}E4$ ) e um decréscimo em monócitos e outras células de defesa do sangue periférico. Conclusão: A mudança da expressão gênica da clusterina na infecção pelo SARS-CoV2 reflete o pleiotropismo deste gene e revela um provável papel na coagulação disseminada ocorrente em fases de maior agravamento da doença.

#### **PE-253 - INVESTIGAÇÃO DE FRAGMENTOS DO CROMOSSOMO Y EM UMA SÉRIE DE PACIENTES COM DIAGNÓSTICO CITOGENÉTICO DE SÍNDROME DE TURNER**

*RAYANE SILVA (UFAL), HELOÍSA SILVA (UFAL), FRANCIELLE DUTRA (UFAL), MARSHALL FONTES (UFAL), ISABELLA MONLLEÓ (UFAL), SUSANE ZANOTTI (UFAL), REGINALDO PETROLI (UFAL)*

A Síndrome de Turner (ST) é observada em aproximadamente 1:2.500 nascimentos femininos, apresenta fenótipo variável, porém baixa estatura e hipogonadismo hipergonadotrófico sem ambiguidade genital são características distintivas. Citogeneticamente caracteriza-se pela monossomia total (45,X) ou parcial do cromossomo X. A presença de material derivado do cromossomo Y é um importante fator prognóstico visto que eleva o risco de neoplasias gonadais. Objetivo: investigar fragmentos de cromossomo Y em uma série de pacientes com ST. Métodos: foram incluídas 24 pacientes atendidas no ambulatório multidisciplinar de distúrbios/diferenças do desenvolvimento do sexo do Serviço de Genética Clínica do Hospital Universitário Professor Alberto Antunes da Universidade Federal de Alagoas com diagnóstico citogenético de ST. O DNA genômico foi extraído de sangue periférico pelo método fenólico e os marcadores DYZ1, DYZ3, SRY e ZFY foram amplificados por PCR. A análise das PCR foi baseada na presença ou ausência do fragmento-alvo em gel de agarose a 1%. Todos os procedimentos foram realizados por colaboradoras de sexo biológico feminino para evitar falsos positivos. Resultados: as idades variaram 9 meses a 42 anos, os cariótipos compreenderam 45,X (54,2%), mosaicismos diversos (24%), isocromossomos Xq (12,5%) e deleção Xp (4,2%). Duas (8,3%) pacientes apresentaram os quatro marcadores investigados, sendo uma lactente 45,X[50], com baixa estatura, distorfas características da ST e coarctação da aorta. A outra paciente, adulta de 34 anos com cariótipo 45,X[125], apresenta fenótipo de disgenesia gonadal mista, sem evidências de gonadoblastoma. Durante o acompanhamento, esta solicitou e obteve mudança de registro civil para o gênero masculino. Conclusões: Os resultados desta investigação corroboram a prevalência de fragmentos de Y em ST descrita na literatura. Esta abordagem proporcionou maior precisão diagnóstica, prognóstica e terapêutica e permitiu um incremento da atenção à saúde de pessoas com ST oferecida no Sistema Único de Saúde em Alagoas.

Suporte: PPSUS-AL 60030 000898/2016, PIBIC-UFAL. CAAE: 59929716.8.000.5013.

#### **PE-254 - ESTUDO DA METILAÇÃO DO DNA NA HIPERTENSÃO ESSENCIAL EM POPULAÇÕES AFRO-BRASILEIRAS**

*CAMILA CRISTINA AVILA MARTINS (INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS, UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), MARIANA MASCHIETTO (CENTRO DE PESQUISA, HOSPITAL INFANTIL BOLDRINI), LILIAN KIMURA (INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS, UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), LUCAS ALVIZI (INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS, UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), VINÍCIUS MAGALHÃES BORGES (INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS, UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), ANA CRISTINA VICTORINO KREPISCHI (INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS, UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), REGINA CÉLIA MINGRONI-NETTO (INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS, UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO)*

A hipertensão arterial (HA) é uma doença decorrente de mecanismo multifatorial e prevalente, sendo responsável por altos custos financeiros e pessoais para a população brasileira. Estudos de ligação e associação revelaram suas bases genéticas, mas pouco contribuíram para explicar completamente a herdabilidade. Supõe-se que a contribuição de fatores ambientais possa ser mediada por mecanismos epigenéticos, como a metilação de DNA. O objetivo do estudo é avaliar a associação entre padrões de metilação de DNA e HA em uma população de afrodescendentes de remanescentes de quilombos do Vale do Ribeira (SP) que apresenta alta frequência de hipertensão. O DNA extraído do sangue periférico de 94 indivíduos (46 com HA) foi convertido por tratamento com bissulfito de DNA e hibridizado em Illumina Infinium Methylation EPIC Beadchiparrays (850K). Os dados foram analisados usando o pacote RnBeads. Segundo ranqueamento que combina a diferença média nas médias de metilação, o quociente médio de todos os sítios e o p-valor (generalização pelo método de Fisher), as 100 primeiras regiões priorizadas foram caracterizadas e comparadas com bancos de dados como GeneCards e VarElect. A comparação entre hipertensos e normotensos

mostrou que as diferenças de metilação global e local são pequenas. Fatores como idade, composição de gordura corporal, exercícios físicos interferiram na manifestação da doença e nos níveis de metilação e devem ser levados em consideração nas análises. A maioria dos promotores estavam hipometilados nos hipertensos, enquanto o número de genes hipermetilados e hipometilados foi semelhante nos grupos. A análise realizada com 100 sítios candidatos por meio do VarElect tendo “hipertensão” e “pressão sanguínea” como termos de busca sugeriu que o envolvimento dos genes GYPA, STC1, FZD1, CNN1, STC1, PDGFRL, MKRN3, FCGRT e AZIN1 é potencialmente mediado por metilação de DNA. As análises preliminares sugeriram que a metilação de DNA está envolvida na patofisiologia de HA.

#### **PE-255 - ESTUDO DE UMA FAMÍLIA COM DOENÇA DE CHARCOT-MARIE-TOOTH TIPO 1**

*MARIA LUCIA JORGE DE SOUSA GONZAGA (UNIVERSIDADE DE MARÍLIA), MARIA AUGUSTA JORGE (UFSCAR), HERON FERNANDO DE SOUSA GONZAGA (UNIVERSIDADE DE MARÍLIA)*

Introdução: Doença de Charcot-Marie-Tooth é classificada como grupo genético, clinicamente heterogêneo de polineuropatias, com herança autossômica dominante, recessiva e ligada-X. Dividida entre tipo I (CMT1) com condução nervosa lenta e tipo II, com condução normal. Foram mapeados para CMT1 4 loci nos cromossomos 1, 10, 16 e 17. O locus no cromossomo 17 na CMT1 é responsável pela forma mais comum. Descreve-se família afetada pela doença de CMT1, com padrão autossômico dominante. Relato da família: Paciente 1, 73 anos, branca, 5ª filha de uma irmandade de 7, de casal não consanguíneo, sem história familiar para doença em questão. Relatou primeiros sinais da doença como pernas enfraquecidas e encolhidas durante sua 4ª gestação, aos 35 anos de idade. Eletromiografia (ETMG): diagnóstico de polineuropatia com atrofia de pernas (CMT1). No dorso do pé E, lesões compatíveis com psoríase. Nas regiões plantares, queratose. Paciente 2, 1ª filha da propósita, 51 anos, duas filhas, apresentava CMT1, diagnosticado por ETMG, iniciado aos 19 anos. Pele: queratose plantar. 2 filhas (26 e 18 anos) com ETMG normais. Paciente 3, 4º filho, 42 anos, 3 filhos. Atrofia nas mãos e pernas. Seus filhos de 17 e 11 anos, sem sintomas. Filho de 13 anos, cai com facilidade. Paciente 4, 6º filho, 33 anos, 2 filhos aparentemente não afetados (9 e 5 anos). A doença manifestou aos 17 anos. O diagnóstico foi clínico, com pernas atrofiadas, pés cavos e hiperqueratose plantar. Discussão e conclusão: A doença descrita é rara, presente em 2 gerações de uma família, caracterizando diferenças no início de aparecimento e variações nas manifestações clínicas entre seus membros. A propósita apresentou início da doença aos 35 anos e seus filhos mais precocemente. Na literatura tem sido referida hiperqueratose palmo-plantar, como na propósita e 2 dos demais afetados. A variação no comprometimento muscular mostra expressividade variável.

#### **PE-256 - EFETIVIDADE E DESAFIOS NO TRATAMENTO COM BUROSUMAB NO RAQUITISMO HIPOFOSFATÊMICO LIGADO AO X-DOMINANTE: EXPERIÊNCIA DE UM CENTRO UNIVERSITÁRIO**

*MARCIA RIBEIRO (UFRJ), NATHALIA KRAUSE (UFRJ), GUSTAVO TORRACA (UFRJ), CAROLINA CIPRIANO (UFRJ), LAURA RENAULT (UFRJ)*

Introdução: Burosumab é um anticorpo monoclonal humano recombinante que inibe a sinalização do FGF23, levando ao aumento da reabsorção tubular, diminuição da excreção renal e aumento da absorção gastrointestinal de fosfato e aumento dos níveis de 1,25(OH)VitD. Representa uma alternativa ao tratamento do Raquitismo Hipofosfatêmico Ligado ao X-Dominante (XLHR), pois atua diretamente na causa da doença. Objetivos: Descrever idade de início de tratamento, tempo de tratamento, efeitos adversos, alterações nos exames laboratoriais e períodos de interrupção em três indivíduos com XLHR tratados com Burosumab. Métodos: Estudo observacional, descritivo do tipo série de casos, recorte do estudo “Estratégia investigativa familiar para o Raquitismo Hipofosfatêmico Ligado ao X-Dominante”. Os dados foram obtidos dos prontuários e fichas de acompanhamento. Resultados e Conclusão: O início do tratamento ocorreu nas idades de 6, 8 e 17 anos, com duração de 1 ano, 4 meses e 2 meses respectivamente. A adesão foi de 100%, apesar da pandemia pelo Covid-19. Entretanto, houve interrupções em um ou mais períodos para todos por falta da medicação: 1 mês, 10 dias + 1 mês, 2 meses + 7 dias respectivamente. Atualmente todos estão sem medicação. O fósforo sérico foi o parâmetro cuja normalização ocorreu mais rapidamente: entre 23 e 30 dias, a 1,25(OH)VitD elevou-se em dois pacientes após 1½ meses. A Fosfatase Alcalina permaneceu elevada. Ocorreram 2 eventos adversos referidos pela paciente com maior tempo de tratamento: dor e rubor no local da aplicação. Os dados apontam para

segurança do tratamento e efetividade na regulação da fosfatemia no período estudado, o que está em acordo com a literatura. Entretanto, a falta na regularidade da medicação representa um grande desafio a ser vencido.

#### **PE-257 - ANÁLISE CLÍNICA E GENÉTICA DE UM CASO DE DOENÇA DE HUNTINGTON COM INÍCIO NA INFÂNCIA EM MANAUS, AMAZONAS**

*DIANA VIEIRA BRITO (UNIVERSIDADE DO ESTADO DO AMAZONAS), SATIKO ANDREZZA TAKANO (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO GETÚLIO VARGAS), MARCUS VINICIUS DELLA COLETTA (UNIVERSIDADE DO ESTADO DO AMAZONAS), GISELLE BENEVIDES M. FERREIRA (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO GETÚLIO VARGAS), CLEITON FANTIN (UNIVERSIDADE DO ESTADO DO AMAZONAS)*

A Doença de Huntington (DH) é um distúrbio neurodegenerativo progressivo, de origem genética, caracterizado pelo comprometimento motor, destacando-se a coreia, declínio cognitivo e alterações psiquiátricas. A DH tem um padrão de herança autossômica dominante, cuja causa é a expansão do número de repetições CAG no éxon 1 do gene huntingtin (HTT). Indivíduos portadores de um alelo com 40 ou mais repetições irão desenvolver a doença ao longo da vida. Em geral, os sintomas se iniciam na vida adulta. Porém, em cerca de 5% dos casos, os indivíduos manifestam os sintomas com uma idade menor que 20 anos e, dentre estes, 1,3% são iniciados na infância. Além disso, a apresentação clínica de DH na fase juvenil é diferente da adulta, destacando-se a ausência de coreia. O objetivo deste estudo foi realizar a descrição clínica e genética de um caso de DH com início na infância ocorrido em Manaus, Amazonas. Um paciente com 13 anos de idade, do sexo masculino, manifestou os primeiros sintomas aos 6 anos, quando começou a apresentar quedas recorrentes. Posteriormente, o paciente apresentou também disartria e distonia nos membros superior e inferior direito. O quadro neurológico do paciente se agravou de forma rápida e progressiva desde então, com piora da distonia, marcha instável, quedas constantes, disfagia grave, além de dificuldades de aprendizado e agressividade. O pai do probando apresentava coreia, distonia e bradicinesia, além de declínio cognitivo, indicando um histórico familiar positivo para DH. O teste genético para a expansão CAG no gene HTT foi feito no probando e no seu pai, confirmando o diagnóstico de DH em ambos. O probando apresentou 76 repetições CAG em um dos alelos e seu pai, 44. Desse modo, observou-se que houve uma expansão de 32 repetições entre as duas gerações, o que ocasionou a antecipação com início na infância do probando.

#### **PE-258 - ATRASO NO DESENVOLVIMENTO NEUROPSICOMOTOR, DÉFICIT DE CRESCIMENTO E DISMORFISMOS CRANIOFACIAIS ASSOCIADO A VARIANTE PATOGÊNICA NO GENE MORC2: RELATO DE CASO**

*LIVIA MARIA FERREIRA SOBRINHO (UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RJ), CAROLINA DE MELO OLIVEIRA CUNHA (SANTA CASA DE MONTES CLAROS DE MG), BÁRBARA VENUTO CASTRO SOARES DE MOURA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MG), MELISSA MACHADO VIANNA (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFMG), MARCOS JOSÉ BURLE AGUIAR (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MG)*

Introdução: Variantes patogênicas em heterozigose no gene MORC2 foram associadas a atraso global do desenvolvimento neuropsicomotor, dismorfismos, baixa estatura, deficiência intelectual, hipotonia, hiporreflexia e microcefalia em agosto de 2020. Relato de caso: M.E.C.B.F., sexo masculino, nascido em 06/08/2018, filho único de casal jovem, não consanguíneo, saudável. História familiar, sem dados relevantes. Não houve intercorrências clínicas significativas na gestação. Parto cesáreo, a termo (41 semanas), peso 3460g, comprimento 47cm, perímetro cefálico de 36cm, Apgar 9 e 10. Alta conjunta com a mãe no segundo dia de vida. Evoluiu com atraso global do desenvolvimento neuropsicomotor. Aos sete meses, foi observada microcefalia. Ressonância magnética de encéfalo sem alterações. Em avaliação com 1 ano e 3 meses, apresentava: microcefalia, trigonocefalia, face alongada e estreita, olhos fundos, ponte nasal alta, peito escavado, diminuição generalizada de massa muscular, fraqueza muscular em quatro membros, reflexos osteotendíneos diminuídos. Cariótipo: 46, XY e triagem para erros inatos do metabolismo sem alterações. Diante da suspeita de alteração gênica, foi realizado o sequenciamento do exoma por NGS, que identificou uma variante patogênica em heterozigose no gene MORC2 - c.79G>A,p.(Glu27Lys). Pesquisa da mutação nos pais para estudo de fase normal. Discussão: MORC2 codifica uma ATPase que participa do remodelamento de cromatina, reparo de DNA e regulação transcricional. Mutações patogênicas neste gene foram recentemente associadas a um fenótipo típico de atraso do neurodesenvolvimento e dismorfismos craniofaciais. Alguns pacientes relatados na literatura apresentam fenótipo superposto com o da síndrome de Leigh. A apresentação clínica do presente caso apresentam superposições com os outros 20 descritos até o momento. Conclusão: Trata-se do primeiro caso descrito no Brasil com a mutação c.79G>A,p.(Glu27Lys), no gene MORC2. É importante a apresentação e discussão entre pares de casos raros para difusão de conhecimento e melhor compreensão da doença no futuro.

## **PE-259 - TRISSOMIA PARCIAL 22Q11.1 COM MANIFESTAÇÃO ATÍPICA DE SÍNDROME DO OLHO DO GATO – RELATO DE CASO**

*LUCIANA AMPESSAN DE DEUS (PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ), JOÃO KARVAT (PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ), JOSIANE SOUZA (LABORATÓRIO GENETIKA)*

Introdução: Síndromes de microduplicação possuem acometimento típico de um a três megabases (Mb) e envolvem vários genes contíguos, tendo fenótipos menos claros do que outros tipos de síndromes gênicas. Uma representante deste grupo consiste na síndrome do olho do gato (SOG), caracterizada pela microduplicações da região 22q11, comumente tetrassômica.

Relato de caso: Feminina, 13 anos, primeira filha de casal não-consanguíneo e sem histórico de casos semelhantes na família. Em acompanhamento desde o parto devido a distúrbios - microssomia hemifacial, apêndice pré-auricular e microtia bilateral. O desenvolvimento neuropsicomotor inclui déficit cognitivo moderado, tendo a paciente desenvolvido escoliose lombar e apresentado baixa estatura ao longo da infância. Investigada inicialmente por cariótipo de banda G, com 47, XX, +mar. Após, solicitou-se CGH, que resultou em trissomia da região 22q11.1q11.21 (16114244\_18613045).

Discussão: A síndrome do olho do gato consiste tipicamente em uma tetrassomia parcial da região 22q11, sendo seus sintomas clássicos coloboma ocular, atresia anal e apêndice pré-auricular. Contudo, algumas outras anormalidades associadas correspondem ao envolvimento de olhos, ouvidos, região anal, coração e rins, além de deficiência intelectual. A paciente em questão, todavia, apresentava em comum aos sintomas clássicos apenas o apêndice pré-auricular, possuindo outros distúrbios não característicos da SOG. Além disso, sua microduplicação consiste em uma trissomia da região 22q11, que é encontrada apenas em pequena parte dos casos disponíveis na literatura.

Conclusão: Este relato fornece novos dados para a consolidação das manifestações clínicas relacionadas a microduplicações da região 22q11, assim como das manifestações da síndrome do olho do gato em si.

## **PE-260 - SÍNDROME DE JACOBSEN DECORRENTE DE UMA DELEÇÃO DO BRAÇO LONGO DO CROMOSSOMO 11 IDENTIFICADA ATRAVÉS DO CARIÓTIPO**

*VICTÓRIA FEITOSA MUNIZ (UFCSPA), BRUNA BAIERLE GUARANÁ (UFCSPA), BRUNA LIXINSKI DINIZ (UFCSPA), ANDRESSA SCHNEIDERS SANTOS (UFCSPA), ANDRESSA BARRETO GLAESER (UFCSPA), BIANCA SOARES (UFCSPA), BIBIANA DE BORBA TELLES (UFCSPA), RODRIGO DA SILVA BATISTI (UFCSPA), PAULO RICARDO GAZZOLA ZEN (UFCSPA E ISCMPA), RAFAEL FABIANO MACHADO ROSA (UFCSPA E ISCMPA)*

Introdução: a síndrome de Jacobsen (SJ) é uma condição caracterizada por uma deleção envolvendo o braço longo do cromossomo 11 (11q). Nosso objetivo foi relatar o caso de um paciente com a SJ, que apresentava uma deleção de 11q identificada através do cariótipo.

Relato do caso: o paciente era o segundo filho de um casal de pais jovens. Ele nasceu de parto cesáreo, pesando 3500 g e com escore de Apgar de 10 no quinto minuto. Ele tinha história de cirurgia de correção de estenose pilórica aos 54 dias de vida. Ao exame físico, observavam-se ptose palpebral, hérnia inguinal à direita, hálux valgo bilateral, clinodactilia do 5º dedo das mãos e sindactilia entre os 2º e 3º pododáctilos. A ecocardiografia revelou uma comunicação interventricular. O paciente possuía história também de epistaxe, hematomas e problemas de coagulação. Ele recebeu diagnóstico de púrpura crônica. O seu desenvolvimento neuropsicomotor foi atrasado, sendo que ele apresentava também dificuldade escolar. A avaliação da neurologia constatou transtorno de déficit de atenção com hiperatividade. A tomografia computadorizada de crânio evidenciou um cisto epidermoide no crânio. A avaliação audiométrica revelou perda auditiva neurosensorial moderada em ambos ouvidos. O seu cariótipo mostrou um deleção de parte de 11q (46,XY,del(11)(q23.1q25)[28]), o que foi compatível com o diagnóstico de síndrome de Jacobsen. Essa era de origem paterna, secundária a uma translocação entre os cromossomos 6 e 11.

Discussão: pacientes com a SJ podem apresentar um envolvimento multissistêmico, sendo que atenção especial deve ser dada às alterações hematológicas, uma vez que a maioria já nasce com trombocitopenia ou pancitopenia. Mais recentemente, tem-se observado que uma desordem das plaquetas, a síndrome de Paris-Trousseau, afeta cerca de 88,5% dos pacientes.

Conclusão: a SJ possui um amplo espectro clínico, sendo que alterações hematológicas têm sido diretamente associadas à evolução e ao prognóstico dos pacientes.

## **PE-261 - MARCADORES CLÍNICOS E GENÉTICOS PARA DOENÇA DE PARKINSON EM INDIVÍDUOS PORTADORES DE MUTAÇÕES NO GENE GBA**

*MARCELLA VIEIRA BARROSO MONTENEGRO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), SAIDE MARIA SARMENTO TRINDADE (FUNDAÇÃO CENTRO DE HEMOTERAPIA E HEMATOLOGIA DO PARÁ), ANA PATRÍCIA BARBOSA REIS (FUNDAÇÃO CENTRO DE HEMOTERAPIA E HEMATOLOGIA DO PARÁ), ROSILENE ILMA RIBEIRO DE FREITAS (FUNDAÇÃO CENTRO DE HEMOTERAPIA E HEMATOLOGIA DO PARÁ), CARLOS EDUARDO DE MELO AMARAL (FUNDAÇÃO CENTRO DE HEMOTERAPIA E HEMATOLOGIA DO PARÁ), JOSÉ LUCAS GOMES OLIVEIRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), ANA PAULA BARATA DO VALE (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), ALAN MELO DOS SANTOS SILVA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), BRUNO LOPES DOS SANTOS LOBATO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), LUIZ CARLOS SANTANA DA SILVA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ)*

**Introdução:** A Doença de Parkinson (DP) é uma doença complexa caracterizada por sintomas motores e por sintomas não motores, estes últimos podendo preceder anos o diagnóstico. Mutações no gene GBA são responsáveis pela Doença de Gaucher (DG) e são o principal fator de risco genético para DP, portanto famílias de pacientes com DG são um grupo de risco para desenvolver a doença. **Objetivo:** O objetivo deste trabalho foi estimar a prevalência de DP em famílias de portadores de mutações GBA e identificar alterações cognitivas que possivelmente predisponham a DP no futuro. **Métodos:** O grupo amostral consistiu de famílias de pacientes com DG e um grupo controle (sem DP) para o teste cognitivo. A metodologia consistiu na utilização do heredograma tabulado, de um questionário validado para histórico familiar de DP, do teste Montreal Cognitive Assessment (MoCA) e do Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS). **Resultados:** No heredograma tabulado foram registradas nove famílias. Dentre os 182 familiares 1% apresentava DP (2/182), sendo estes parentes de primeiro ou segundo grau de pacientes com DG. Entre os pacientes com DG, Houve um caso que apresentou parkinsonismo, entretanto avaliações adicionais serão necessárias para confirmar ou não como sendo DP. No teste MoCA, dois heterozigotos de 44 anos apresentaram pontuação muito abaixo da média dos controles com idade e escolaridade similares, caracterizando um possível início de demência de acordo com o teste. Os subtestes do MoCA afetados nesses indivíduos foram: funções executivas e visuoespacial, atenção e cálculo, fluência verbal, memória e abstração. **Conclusão:** Variações em genes adicionais que interajam com a enzima codificada pelo gene GBA devem ser investigadas em portadores para entender a conversão para DP nesses indivíduos e testes para sintomas não motores devem ser incluídos em um acompanhamento longitudinal de tal grupo de risco a partir dos 40 anos.

## **PE-262 - AVALIAÇÃO DA PERCEPÇÃO E CONHECIMENTO DE PSQUIATRAS BRASILEIROS SOBRE FARMACOGENÉTICA**

*BEATRIZ CANTIERI ALMEIDA (FACULDADE DE MEDICINA DE JUNDIAÍ), EMANUELLA DUTRA GONÇALVES (FACULDADE DE MEDICINA DE JUNDIAÍ), MARIA JOSÉ MARTINS DUARTE OSIS (FACULDADE DE MEDICINA DE JUNDIAÍ), ALINE CRISTIANE PLANELLO (FACULDADE DE MEDICINA DE JUNDIAÍ)*

**Introdução:** A farmacogenética é uma área do conhecimento médico-científico que tem se destacado em razão da sua potencialidade em aprimorar terapias medicamentosas quanto a escolha do fármaco e a dose adequada às situações específicas de cada indivíduo. As numerosas investigações dedicadas a conhecer as interações gene-fármaco na psiquiatria se somam a grande variabilidade genética no Brasil e à acessibilidade progressiva aos testes genéticos tornam necessária a avaliação da percepção e do conhecimento de psiquiatras, cuja especialidade médica mais tem se beneficiado dos avanços na farmacogenética.

**Objetivos:** Avaliar a percepção e conhecimento de psiquiatras brasileiros sobre a farmacogenética através da aplicação de questionário desenvolvido e validado em projeto anterior.

**Métodos:** Trata-se de estudo transversal com aplicação de questionário autoaplicável e validado, com 26 itens em escala likert de 5 pontos. A amostra foi composta por psiquiatras brasileiros.

**Resultados:** O questionário obteve 71 respostas de psiquiatras de todo o Brasil. A análise fatorial revelou 8 dimensões. O alfa de Cronbach de todos os itens foi de 0.701, indicando forte consistência interna do questionário. Na análise descritiva, o tempo médio de graduação dos participantes foi de 18 anos. Um total de 85.9% considerou possuir algum conhecimento acerca do tema, apesar de apenas 14.1% considerar que a maioria dos psiquiatras possui tal conhecimento. 78.9% dos participantes não tiveram o tema abordado em seu programa de residência médica.

**Conclusões:** Foi possível evidenciar que, apesar dos profissionais terem demonstrado certo conhecimento sobre o tema e reconhecido sua importância, a Farmacogenética ainda está distante de ser uma ferramenta comumente utilizada no cotidiano dos psiquiatras brasileiros. Observa-se que ainda existem diversas barreiras para uma ampla utilização dos testes farmacológicos na prática clínica do país. Demais estudos se fazem necessários para uma maior investigação destas causas.

### **PE-263 - STUDY OF EXPRESSION OF LNCRNAs CONTAINING TRANSPOSABLE ELEMENT SEQUENCES IN CANCER**

*BRANCA ENGEL TIMONER (UFPR), CAROLINA MATHIAS (UFPR), ÉRIKA PEREIRA ZAMBALDE (UFPR), LEANDRO ENCARNÇÃO GARCIA (UFPR), DANIELA FIORI GRADIA (UFPR), ADRIANA LUDWIG (FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ-FIOCRUZ), JAQUELINE CARVALHO DE OLIVEIRA (UFPR)*

Cancer is a large group of diseases where abnormal cells grow uncontrollably. These cells have features such as genomic instability and epigenetic modifications, that can be associated with the activation of transposable elements (TEs). The RIDL (domains of repeated insertion of long non-coding RNAs (lncRNAs)) are insertion of repetitive mobile sequences that influence on the function of lncRNAs, that have important regulatory roles in cell processes. We investigate lncRNAs differentially expressed in eight types of cancer comparing to its non-tumoral counterpart using data from The Cancer Genome Atlas and intersect all these lncRNAs with lncRNAs containing sequences of RIDLs (lncRNAs-RIDLs) described in literature, finding 944 lncRNAs-RIDLs. Three lncRNAs-RIDLs stood out for present in at least seven types of cancer - SNHG3, MAGI2-AS3 and PVT1 - and their sequences of RIDLs were identified how FRAM, L1MC4 and MIRb respectively. Our study brought additional knowledge about lncRNAs-RIDLs and new possibilities in the identification of biomarkers in cancer.

### **PE-264 - FOUNDER EFFECT FOR RESISTANCE TO HEART ISCHEMIC DISEASES IN THE MENNONITE POPULATION.**

*GUILHERME LUIZ DA ROCHA (UFPR), WILLIAN APARECIDO VIEIRA JUNIOR (UFPR), CAROLINE GRISBACH MEISSNER (UFPR), PRISCILA IANZEN DOS SANTOS (UFPR), REGENERON GENETICS CENTER (REGENERON GENETICS CENTER), MARLUCI APARECIDA DA SILVA (UFPR), ALINE BORSATO HAUSER (UFPR), FRANCIS MCMAHON (NATIONAL INSTITUTE OF MENTAL HEALTH), FABIANA LEÃO LOPES (NATIONAL INSTITUTE OF MENTAL HEALTH), ANGELICA BEATE WINTER BOLDT (UFPR)*

Introduction: Mennonites present German origin, ~500 years of genetic isolation, and passed through three bottleneck effects, reducing their genetic diversity and possibly increasing familial aggregation of cardiovascular diseases (CVD). Objectives: To describe the prevalence and genetic CVD susceptibility in Mennonites. Methods: We carried out an extensive epidemiological survey from 2016-2020, in 504 Mennonites from Colônia Nova (CN-RS) (n=190), Witmarsum (WIT-PR) (n=133), and Curitiba (CTB-PR) (n=181), also measuring biometrical parameters and cholesterol/triglyceride levels and sequencing 144 CN-RS exomes to >30x coverage (Illumina HiSeq). We compared 10 exomes of CVD-affected Mennonites, with 22 unaffected without affected first-degree relatives, evaluating variants in Hardy-Weinberg equilibrium ( $p > 10^{-6}$ ) and call rates >99%, with multivariate logistic regression (PLINKv1.09, STATA). Results: Hypertension (20.5 vs. 31.8%) and dyslipidemia (41.1% vs. 65.1%) prevalences are lower in Mennonites than in Germans, respectively ( $p < 10^{-6}$ ), but higher than in Brazilians (dyslipidemia: 23%,  $p < 10^{-6}$ ). Acute myocardial infarction prevalence was only 0.6% in Mennonites, much lower than in Germans and Brazilians (4.7% and 7.1%,  $p < 3 \times 10^{-4}$ ). There was a higher prevalence of ischemic heart disease (IHD) in individuals whose paternal grandfather presented a more extenuating migratory route (OR=1.5,  $p=0.003$ , 95%CI=1.15-1.98) and whose first-degree relatives had IHD (OR=2.96,  $p=0.031$ , 95%CI=1.11-7.95). Forty-five variants of 35 genes were associated with a dominant effect for CVD ( $p < 0.01$ ), independently of sex, age, body mass index, and weekly physical activity. Among these, 38 are associated with mRNA levels in heart/arteries (GTEx), 14 replace amino acids, one a frameshift, and 18 create/destroy CpG sites, with a possible epigenetic effect. The frequencies of 14 and 16 alleles differed from those in the non-Finnish Europeans and Brazilians, respectively ( $p < 0.01$ ), indicating a possible founder effect. Nine of these were associated with increased resistance to CVD ( $p < 0.01$ ). Conclusion: lower Mennonite IHD prevalence could be due to the high frequency of protective alleles, caused in part by founder effect

### **PE-265 - EXPERIÊNCIA DE EQUIPE MULTIDISCIPLINAR NO DIAGNÓSTICO PRÉ-NATAL DE SÍNDROME DE APERT EM HOSPITAL TERCIÁRIO DO DISTRITO FEDERAL**

*ALESSANDRA PORTELLA MARTINS (HOSPITAL MATERNO INFANTIL DE BRASÍLIA), JANINNE BARBOZA RANGEL (ESCOLA SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE), DANIELLE DO BRASIL DE FIGUEIREDO (HOSPITAL MATERNO INFANTIL DE BRASÍLIA), MARCELO DE OLIVEIRA LIMA FILIPPO (HOSPITAL MATERNO INFANTIL DE BRASÍLIA), GRAZIELA PARONETTO MACHADO ANTONIALLI (ESCOLA SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE), WALLACE WILLIAM DA SILVA MEIRELES (ESCOLA SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE), RAFFAEL ZATARIN (ESCOLA SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE), ANNA KAROLINNE NASCIMENTO (ESCOLA SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE), FABRÍCIA ARAÚJO AD-VÍNCOLA (ESCOLA SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE), LOURENÇO LEITE EVANGELISTA DOS SANTOS (ESCOLA SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE)*

**Introdução:** A Síndrome de Apert é uma condição rara, responsável por cerca de 4,5% de todos os casos de craniossinostose. Diferentes métodos são utilizados no diagnóstico pré-natal desta síndrome, como a ultrassonografia bidimensional e tridimensional, ressonância magnética fetal e teste genético molecular. O diagnóstico ultrassonográfico é suscitado baseando-se em anormalidades no formato do crânio, da face e ausência de movimentos independentes dos dedos das mãos e pés. Descrevemos dois casos de diagnóstico pré-natal de Síndrome de Apert realizado por equipe multidisciplinar.

**Relato de caso:** Caso 1: Gestante, 29 anos, achados ecográficos de craniossinostose, face achatada, hipoplasia malar, sindactilia das mãos e pés e polidrâmnia. Parto normal, termo e sem intercorrências. Ao exame físico turribraquicefalia, face média recuada, hipertelorismo e proptose ocular, sindactilia em mãos e pés. Ultrassonografia transfontanelar evidenciou disgenesia do corpo caloso.

Caso 2: Gestante, 24 anos, achados ecográficos de craniossinostose com proeminência frontal, sindactilia de mãos e pés e persistência da veia umbilical direita. Parto normal, termo e sem intercorrências. Ao exame físico face média recuada, hipertelorismo e proptose ocular, sindactilia de mãos e pés. Posterior diagnóstico de atresia de coanas e Ultrassonografia transfontanelar com disgenesia do corpo caloso.

**Discussão:** Descrevemos dois casos cuja avaliação da equipe multidisciplinar do Hospital Materno Infantil de Brasília, no pré e pós-natal permitiu o diagnóstico clínico da Síndrome de Apert. Durante a avaliação da gestante os achados são discutidos e o diagnóstico fetal e seu prognóstico são apresentados a família, se preocupando com o acolhimento psicológico aos pais e com a manutenção do acompanhamento pós-natal.

**Conclusão:** A variedade e complexidade das craniossinostoses demonstram a importância do diagnóstico pré-natal e a necessidade da avaliação multidisciplinar. A participação da Genética Médica junto a Medicina Fetal é importante no diagnóstico pré-natal de síndromes genéticas e permite a iniciação do aconselhamento genético.

#### **PE-266 - REDE NACIONAL DE DOENÇAS RARAS (RARAS): RETROSPECTIVA DOS ATENDIMENTOS COM DIAGNÓSTICO PRECISO SEGUNDO PORTARIA 199 DO MINISTÉRIO DA SAÚDE NO AMBULATÓRIO DE GENÉTICA MÉDICA ENTRE OS ANOS DE 2018 A 2020 NO SERVIÇO DE REFERÊNCIA DE DOENÇAS RARAS DO CEARÁ**

*LETÍCIA RAABE MOTA DE LIMA (UFC, GEINGEM), STEFANNY KARLA FERREIRA DE SOUSA (UECE, GEINGEM), PAULO HENRIQUE SILVA NUNES (UFC, GEINGEM), DANILO VASCONCELOS GUIMARAES (BIOTECNOLOGIA UFC), EVELINE GADELHA PEREIRA FONTENELE (CHUFC), ELLAINE DORIS FERNANDES CARVALHO (UNICHRISTUS, GEINGEM), ISABELLA FERNANDES CARVALHO (UNICHRISTUS, GEINGEM), TATIANA PASCHOALETTE RODRIGUES BACHUR (UECE, GEINGEM), KRISHNAMURTI DE MORAIS CARVALHO (UECE), MARIA DENISE FERNANDES CARVALHO DE ANDRADE (UECE, CHUFC, GEINGEM, UNICHRISTUS)*

Em 30 de janeiro de 2014, através da Portaria 199 do Ministério da Saúde, foi instituída a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras (PNAIPDR) no âmbito do SUS. Segundo a Organização Mundial da Saúde, a definição de doença rara baseia-se no critério de doenças que afetam 1,3 a cada 2000 indivíduos ou 65 a cada 100.000. Descrever o perfil epidemiológico de pacientes com doenças raras diagnosticados e atendidos em serviço de referência no Ceará. Trata-se de um estudo descritivo e retrospectivo, no qual foram analisados os prontuários de 330 pacientes com diagnósticos precisos entre os anos de 2018 e 2020 no ambulatório de genética do serviço de referência, tendo como critérios de exclusão aqueles que não se encaixavam em nenhum dos eixos da portaria e/ou ainda em investigação genética. Dentre os 330 pacientes analisados, 100% pertencem ao Eixo I, composto pelas doenças raras de origem genética, caracterizados nos seguintes grupos: 172 (52,1%) possuem anomalias congênitas ou de manifestação tardia, 143 (43,3%) deficiência intelectual e 15 (4,54%) erros inatos de metabolismo. Observou-se maior prevalência de doenças no grupo das anomalias congênitas ou de manifestação tardia, sugerindo que talvez o acesso mais fácil ao exame do cariótipo e a falta de códigos precisos para inúmeras outras patologias classificadas nos outros grupos, possivelmente dificultou e dificultará (se não revisados) a real análise do perfil destas doenças nos serviços de referência do Brasil. O presente estudo permitiu detectar a necessidade urgente de revisão dos códigos internacionais (CIDs), que não representam a realidade dos nossos diagnósticos que, por diversas vezes, precisam ser adaptados. A aquisição de dados específicos sobre doenças raras permitirá alocação dos recursos para reduzir a morbimortalidade, melhorar a qualidade de vida dos pacientes e organizar serviços especializados para o atendimento dessa demanda.

## **PE-267 - LIGA INTERPROFISSIONAL DE GENÉTICA E GENÔMICA: A CRIAÇÃO DE UM ESPAÇO INOVADOR DE INTEGRAÇÃO E DIFUSÃO DE CONHECIMENTO**

*LUCAS FABIANO REIS SOUZA (FMRP-USP), EDUARDO JOSÉ PEREIRA NAVES (FMRP-USP), MARIANA MATOS GONZALEZ (EERP-USP), LETÍCIA BREDA BUSSO (EERP-USP), GUSTAVO MANOEL BRANDÃO (FMRP-USP), MARINA TERESA AURES DA SILVA (EERP-USP), ISABELLA ARANTES MARGARIDO (EERP-USP), LANA NOGUEIRA VIEIRA (FMRP-USP), VICTOR EVANGELISTA DE FARIA FERRAZ (FMRP-USP), MILENA FLÓRIA-SANTOS (EERP-USP)*

Introdução: O cuidado a saúde de pessoas e famílias com condições genéticas demanda saberes e práticas diversas. Entendendo que a integração desde a graduação é necessária neste campo, recentemente, em uma universidade pública paulista, foi criada a primeira liga acadêmica interprofissional de genética e genômica (LIGGen), que congrega discentes de sete cursos da área da saúde da referida instituição. A LIGGen proporciona interação/integração entre estudantes, que buscam ampliar sua formação nessa área de conhecimento. São trabalhados aspectos de interprofissionalidade, a partir de atividades voltadas para o ensino e a extensão à comunidade, com especialistas e pessoas que convivem ou são portadoras de distúrbios genéticos. Tais atividades acontecem, de modo a disseminar para o público, conhecimento sobre doenças raras e genéticas, seus aspectos fisiopatológicos e cuidado a partir das visões de diferentes perspectivas profissionais. Objetivos: discorrer sobre a importância das atividades desenvolvidas pela liga, destacar a relevância da atuação interprofissional, com foco na área de genética e genômica, e apresentar o caráter indispensável e primordial dos cuidados integrais em saúde, sobretudo no desenvolvimento de programas de prevenção primária, preconizados pelos princípios do SUS. Métodos: relato de experiência dos gestores e gestoras da LIGGen e apresentação das atividades a serem desenvolvidas pela gestão da liga no corrente ano. Resultados e Conclusão: Espera-se que, por meio desta experiência interprofissional, que inclui a própria experiência de construção da liga, os membros atuantes na LIGGen adquiram conhecimentos, desde sua graduação, para o trabalho em equipe e o exercício do cuidado em saúde baseado em genética e genômica.

## **PE-268 - ONCOMAMA, PROJETO SOCIAL DE APOIO ÀS MULHERES COM CÂNCER DE MAMA**

*MAYARA DAMASCENO CUNHA (UNIFACID), RUTH RAVENA LUZ CARVALHO SOUSA CIPRIANO (UNIFACID), PAULA ANDRÉA SAMPAIO DE VASCONCELOS CARVALHO (UNIFACID), MARIA EDUARDA FARIAS DE CARVALHO (UNIFACID), GIOVANA RODRIGUES SANTOS (UNIFACID), MARIANA SANTIAGO LEÃO (UNIFACID), RAYSSA MARIA OLIVEIRA DO VALE (UNIFACID), MANOEL MONTEIRO NETO (UNIFACID), ISABELLA MELO SOARES (UNIFACID), LETÍCIA MARTINS SENA (UNIFACID)*

Introdução: Nas últimas décadas observou-se em todo o mundo, um significativo aumento da incidência do câncer de mama e da mortalidade associada a essa neoplasia. Estudos indicam que o câncer de mama é o resultado da interação de fatores genéticos com estilo de vida, hábitos reprodutivos e meio ambiente. O Brasil classifica-se entre os países com maior incidência de câncer de mama em todo o mundo. E, nos anos de 2018 e 2019, foram registrados, no estado do Piauí, cerca de 600 casos de câncer de mama. Diante desse cenário, a Liga Acadêmica de Genética Médica do Piauí (LAGEMPI) promove anualmente o ONCOMAMA, projeto social que visa a conscientização da população acerca da doença para o diagnóstico precoce e uma terapêutica com melhor prognóstico. Objetivo: Esse trabalho tem como objetivo relatar a experiência da LAGEMPI durante o desenvolvimento do projeto de extensão/social e demonstrar a sua importância para os futuros profissionais da área da saúde. Métodos: O estudo trata-se de um resumo original. Resultados: No ano de 2020, devido à pandemia, o ONCOMAMA promoveu palestras ministradas em um hospital público da cidade pelos membros da liga abordando os seguintes tópicos: a epidemiologia do câncer, sua relação com a genética, como prevenir, a importância da detecção precoce para um bom prognóstico e os possíveis tratamentos. Além disso, foram realizadas doações de cestas básicas e kits de proteção individual contendo máscara, álcool em gel, protetor solar e lenços de cabeça em instituições de apoio as mulheres com câncer de mama. Conclusão: Desse modo, é visto que ações como o ONCOMAMA proporcionam comutação de informações e experiências entre os participantes da liga e as mulheres com câncer de mama. Uma vez que a educação em genética é fundamental para o entendimento dos aspectos biológicos do binômio saúde doença.

## **PE-269 - POLIMORFISMOS DO GENE MASP1 SÃO ASSOCIADOS A RESISTÊNCIA CONTRA A PROGRESSÃO DE LESÕES CERVICAIS DE ALTO GRAU EM CÂNCER CERVICAL**

*CAMILA OLIVEIRA-TORÉ (UFPR), ANGELICA WINTER BOLDT (UFPR), NATHALIA DREMER DE LARA SIGNORINI (UFPR), TATIANE DA PIEDADE BATISTA (UFPR), STEFANIE BOSCHMANN (UFPR), IARA DE MESSIAS-REASON (UFPR)*

Introdução: O câncer cervical (CC) é o quarto câncer mais comum em mulheres, com 570.000 novos casos em 2018. Os genes das serina-proteases associadas à lectina ligante de manose (MASPs) são altamente expressos no tecido reprodutivo feminino normal, mas suprimidos em tecido tumoral. Vários polimorfismos genéticos estão associados aos níveis séricos de MASPs e modulam a ativação da via das lectinas do sistema complemento. Objetivos: Avaliar a associação entre polimorfismos de MASP1 com a progressão de lesões cervicais de alto grau em câncer cervical. Métodos: Genotipamos quatro polimorfismos localizados em regiões intrônicas: (rs13094773\*A>G no intron 1 e rs698105\*T>C, rs3864098\*T>C e rs1108450\*A>C no intron 2) em 107 pacientes sul-brasileiras, 202 pacientes com neoplasia intra-epitelial cervical de alto grau (NIC II e com HPV de alto risco) e 107 controles positivas para HPV de alto risco sem lesões cervicais, pareados por idade e etnia, usando PCR-SSP multiplex. Resultados: Os genótipos foram distribuídos de acordo com o modelo de equilíbrio de Hardy-Weinberg. O haplótipo GTTA e o genótipo rs698105\*T/T foram associados à proteção contra o desenvolvimento de CC, comparados aos controles (OR=0,23, IC95%=0,21-0,64, p=0,053) e (OR=0,13, IC95%=0,05-0,39, p=0,041), respectivamente, assim como com a proteção contra a formação de lesões de alto grau (GTTA: OR=0,18, IC95%=0,05-0,24, p<0,001) e (rs698105\*TT: OR=0,54, IC95%=0,3-0,9, p=0,032). Conclusão: O alelo rs698105\*T já foi associado a níveis mais altos de expressão do gene MASP1 em artérias. Logo, mulheres portadoras do haplótipo protetor GTTA e genótipo rs698105\*T/T podem não desenvolver CC devido ao aumento da expressão do gene MASP1. Os resultados sugerem MASP1 como potencial candidato a biomarcador no acompanhamento de pacientes com NIC II e III.

#### **PE-270 - EPIDEMIOLOGIA DAS DOENÇAS RARAS NO BRASIL: DADOS DOS SERVIÇOS DE REFERÊNCIA EM DOENÇAS RARAS**

*BIBIANA MELLO DE OLIVEIRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL, RIO GRANDE DO SUL), MILENA ARTIFON (SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), CARLA DESENGRINI GIRELLI (SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), AMANDA MARIA SCHMIDT (UNIVERSIDADE LUTERANA DO BRASIL), VICTÓRIA MACHADO SCHEIBE (UNIVERSIDADE LUTERANA DO BRASIL), LORENZO LONGO MAKARIEWICZ (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL, RIO GRANDE DO SUL), JÚLIA CORDEIRO MILKE (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL, RIO GRANDE DO SUL), DOMINGOS ALVES (FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO, UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), REDE RARAS (), TÊMIS FÉLIX (SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE)*

Introdução: A Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras foi estabelecida em em 2014. Até o momento foram habilitados 17 Serviços ou Centros de Referência em Doenças Raras (SRDR), entretanto ainda faltam dados epidemiológicos sobre as condições assistidas e os procedimentos realizados.

Objetivos: Descrever as patologias assistidas e os procedimentos realizados nos SRDR no período entre 2017 e junho de 2020.

Métodos: Estudo descritivo documental com dados coletados por meio do Departamento de Informações do Sistema Único de Saúde (DATASUS) referentes à produção dos SRDR entre 2017 e junho de 2020.

Resultados: Dos 17 SRDR habilitados, somente 9 apresentaram produção no período, entretanto 6 foram habilitados em 2016, 1 em 2018 e 2 em 2019. Estes SRDR se localizam na Região Sudeste (3), Sul (2), Nordeste (2) e Centro-Oeste (2). Foram realizados 22.437 procedimentos (2.943±3.653 por centro), destes, 6.771 foram procedimentos de Aconselhamento Genético e o restante (15.666) procedimentos diagnósticos do Eixo I:2 (deficiência intelectual, 28,3%), seguido pelo Eixo I:1 (anomalias congênitas e de manifestação tardia, 24,7%) e Eixo I:3 (erros inatos do metabolismo, 23,3%). Os CIDs mais frequentemente informados foram: F790 - Retardo Mental (RM) não Especificado (1.306, 5,8%), F71.0 - RM Moderado (1.129, 5,02%), Q780 - Osteogênese Imperfeita (1071, 4,76%), Q85.0 - Neurofibromatose (987, 4,38%), G11.2 - Ataxia cerebelar de início tardio (958, 4,26%), Q87.8 - Síndromes com malformações congênitas especificadas (909- 4,04%), F70.0 - RM leve (875, 3,89%), G71.0 - Distrofia muscular (820, 3,64%), entre outras.

Conclusão: A classificação CID-10 é conhecida por não ser a classificação ideal para DR, desta forma, outros métodos de classificação devem ser utilizados para identificar estas doenças. Os dados disponíveis referem-se a procedimentos realizados e não a pacientes atendidos, portanto um estudo epidemiológico multicêntrico será fundamental para um melhor reconhecimento da assistência às DR no âmbito do SUS.

**PE-271 - ANÁLISE DE ASSOCIAÇÃO ENTRE POLIMORFISMOS DO GENE MASP2 E O CÂNCER DE MAMA ESPORÁDICO**  
*TAMYRES MINGORANCE CARVALHO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), RAFAELA NASSER VEIGA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), SARAH ELIZABETH SANTOS CUPERTINO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), NINA DE MOURA ALENCAR (FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ, INSTITUTO CARLOS CHAGAS), ANA CAROLINA RODRIGUES (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), ANGELICA BEATE WINTER BOLDT (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), DANIELA FIORI GRADIA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), ENILZE MARIA DE SOUZA FONSECA RIBEIRO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)*

Introdução: A cascata enzimática que compõe o sistema complemento é constituída por três vias: a clássica, a alternativa e a das lectinas, sendo esta última ativada por padrões moleculares associados a patógenos (PAMS), associados à lectina ligante de manose (MBL), ficolinas ou coletinas. A MBL forma complexo com duas proteases, MASP-1 e MASP-2. A MASP-2 é considerada como iniciadora autônoma da cascata proteolítica na via das lectinas. Alguns estudos sugerem que o complexo formado por MBL e MASP2 possa agir como iniciador ou esteja envolvido na evolução do câncer permitindo a evasão da imunovigilância. Objetivo: O objetivo deste estudo é identificar se os SNPs rs17409276 e rs2273346 (intron 9 e exon 10, respectivamente) no gene MASP2 estão associados à suscetibilidade ou proteção ao câncer de mama esporádico, uma das neoplasias mais incidentes no mundo. Métodos: Utilizando PCR multiplex sequência específica (SSP), avaliamos amostras de 93 mulheres com câncer de mama e 171 controles. Resultados: Foi observada uma associação positiva em relação aos heterozigotos CV/TV ( $p = 0,003$ , OR = 2,33) e a doença, bem como a presença de TV ( $p = 0,008$ , OR = 2,06). No entanto, não foi evidenciada associação entre homozigotos TV/TV e a doença, provavelmente devido ao baixo número amostral encontrado com essa variante. Em contrapartida, homozigotos CV/CV foram vistos em maior frequência nos controles ( $p=0,001$ , OR = 0,44), sugerindo proteção ao câncer de mama. O haplótipo CV também apresentou maior frequência no grupo de controles ( $p = 0,007$ ). Conclusão: Sabe-se que a presença de SNPs em regiões não traduzidas podem interferir no processamento e tradução do RNA mensageiro. Dessa forma, sugere-se que tais alterações podem influenciar na ativação e regulação da resposta imunológica, favorecendo a evasão da resposta antitumoral.

**PE-272 - SÍNDROME DE NOONAN-LIKE COM PERDA DE CABELOS ANÁGENOS TIPO 1: RELATO DE CASO**  
*GABRIEL BEZERRIL PEREIRA (UFMG), BÁRBARA LETÍCIA DE M. PINHEIRO (UFMG), JULYA CAROLINE B. PAVÃO SANTOS (UFMG), PAULA FRASSINETTI V. DE MEDEIROS (UFMG)*

Introdução: As Síndromes Noonan-Like com Perda de Cabelos Anágenos (SNL-PCA) caracterizam-se pela sobreposição clínica à Síndrome de Noonan (SN), mas com cabelos finos, esparsos e de fácil remoção. Os genes envolvidos nas SNL-PCA tipo 1 e 2 são respectivamente o SHOC2 e PPP1CB, ambos com padrão de herança AD, mas a maioria dos casos decorre de mutação de novo. Relato de caso: Paciente masculino, 1 anos e 7 meses, filho único de pais saudáveis, foi encaminhado para avaliação genética por atraso no desenvolvimento e importante déficit pondo-estatural. No exame físico apresentava face sindrômica, semelhante a de Noonan, macrocrania, desproporção craniofacial, pescoço curto, cabelos curtos e escassos e ausência de pelos no corpo. Ecocardiograma mostrou estenose pulmonar. A investigação genética com um painel de genes (KRAS, NRAS, PTPN11, RAF1, RIT1, SOS1) associados à Síndrome de Noonan foi negativa. A amplificação da investigação com um painel de genes associados a atraso no desenvolvimento identificou uma variante deletéria em heterozigose no exon 2 do gene SHOC2 (c.4A>G p.(Ser2Gly), comprovando o diagnóstico de SNL-PCA tipo 1. DISCUSSÃO: A SN apresenta sobreposição de sinais clínicos com outras síndromes mais raras, denominadas Síndrome Noonan-Like (SNL), dentre elas a Síndrome de Costello, Córdio-Face-Cutânea, Neurofibromatose-Síndrome de Noonan, Síndrome de Leopard e com a SNL-PCA. No caso relatado, a presença de face típica de Noonan, associada à baixa estatura e estenose pulmonar indicavam um possível envolvimento etiológico do gene PTPN11A. A sobreposição dos achados clínicos das diversas SNL associada aos casos atípicos de cada uma dessas síndromes, dificultam a investigação etiológica, podendo ser contornado por meio do sequenciamento de um painel de genes específicos ao caso. Conclusão: A identificação do paciente com SNL-PCA associada ao gene SHOC2 evidencia a importância da observação de aspectos fenotípicos raros, como os cabelos anágenos, nos pacientes com fenótipo de SN.

**PE-273 - GENETIC EPIDEMIOLOGY OF BRONCHIAL ASTHMA IN THE MENNONITE POPULATION**  
*ISABELA DALL'OGGIO BUCCO (LABORATORY OF HUMAN MOLECULAR GENETICS, DEPARTMENT OF GENETICS, FEDERAL UNIVERSITY OF PARANÁ - UFPR), VICTOR LEON DE CARVALHO (LABORATORY OF HUMAN MOLECULAR GENETICS, DEPARTMENT OF GENETICS, FEDERAL UNIVERSITY OF PARANÁ - UFPR), CAROLINE GRISBACH MEISSNER (FEDERAL UNIVERSITY OF PARANÁ - UFPR, REGENERON GENETICS CENTER), LUANA CAROLINE OLIVEIRA (LABORATORY OF*

*HUMAN MOLECULAR GENETICS, DEPARTMENT OF GENETICS, FEDERAL UNIVERSITY OF PARANÁ - UFPR), PRISCILA IANZEN DOS SANTOS (LABORATORY OF HUMAN MOLECULAR GENETICS, DEPARTMENT OF GENETICS, FEDERAL UNIVERSITY OF PARANÁ - UFPR), REGENERON GENETICS CENTER (), FRANCIS MCMAHON (HUMAN GENETICS BRANCH, NATIONAL INSTITUTE OF MENTAL HEALTH), FABIANA LEÃO LOPES (INSTITUTO DE PSIQUIATRIA IPUB - UFRJ, NATIONAL INSTITUTE OF MENTAL HEALTH), ANGELICA BEATE WINTER BOLDT (LABORATORY OF HUMAN MOLECULAR GENETICS, DEPARTMENT OF GENETICS, FEDERAL UNIVERSITY OF PARANÁ - UFPR)*

Introduction: Mennonites are a Christian Anabaptist group with cc. 500 years genetic isolation and a closed community structure that, added to three bottleneck events, reduced their genetic diversity and increased their susceptibility to chronic diseases. Objectives: to investigate the influence of genetic and environmental factors to bronchial asthma (BA) among Brazilian Mennonites. Methods: Information and samples were collected from 558 Mennonites, 60.4% female, through a 2013 PNS-based epidemiological survey from 2016-2020: 213 from Colônia Nova (CON-PR), 157 from Colônia Witmarsum (CWI-PR), 185 from Curitiba (CWB-PR). We also sequenced 144 CON-RS exomes to >30x coverage (Illumina HiSeq), comparing 50 exomes of Mennonites that had BA or reported first-degree affected relatives, with 50 that were unaffected and reported unaffected relatives, evaluating variants in Hardy-Weinberg equilibrium ( $p > 10^{-7}$ ) and call rates >99%, with multivariate logistic regression (PLINK v1.9, STATA). Results: Cc. 12% of individuals in the three communities had bronchial asthma (CON: 8.1%, CWI: 15%, CWB: 14.3%), compared with 4.5% among Brazilians. This was independently associated with familial aggregation (OR=3.53, IC95%=1.85-6.72,  $P < 0.0001$ ), relatives with dermatitis herpetiformis (OR= 4.45, IC95%= 1.35-14.62,  $P = 0.014$ ) and environmental exposure to chemicals (OR=1.96, 95%CI=1.07-3.5,  $P = 0.028$ ). Thirty-four variants of 30 genes were associated with a dominant effect for BA ( $p < 0.005$ ), independently of the aforementioned risk factors. Among these, 22 are associated with mRNA levels in the lungs/whole blood (GTEX), 8 replace amino acids, and 14 create/destroy CpG sites, with a possible epigenetic effect. The frequencies of 19 and 18 alleles differed from those in the non-Finnish Europeans and Brazilians, respectively ( $p < 0.02$ ), indicating a possible founder effect. Twenty-two (73%) were associated with protection from BA ( $p < 0.0005$ ), but most of them present a lower frequency among Mennonites ( $P < 0.006$ ). Conclusion: Higher BA prevalence in Mennonites is associated with a founder effect decreasing the frequency of protective alleles.

#### **PE-274 - HEMOGLOBINÚRIA PAROXÍSTICA NOTURNA (HPN): RELATO DE UM CASO EM PACIENTE PEDIÁTRICO COM TROMBOSE VENOSA CEREBRAL**

*THAYANE HOLANDA GURJÃO (CENTRO UNIVERSITÁRIO CHRISTUS (UNICHRISTUS)), MARIANA ALVES DE SOUZA VASCONCELOS (CENTRO UNIVERSITÁRIO CHRISTUS (UNICHRISTUS)), JOÃO GABRIEL OLIVEIRA SOUSA (CENTRO UNIVERSITÁRIO CHRISTUS (UNICHRISTUS)), CLARISSA OLIVEIRA LOPES OLIVEIRA LOPES (CENTRO UNIVERSITÁRIO CHRISTUS (UNICHRISTUS)), LUANA DE OLIVEIRA MEDEIROS (CENTRO UNIVERSITÁRIO CHRISTUS (UNICHRISTUS)), RAFFAELA NEVES MONT'ALVERNE NAPOLEÃO (CENTRO UNIVERSITÁRIO CHRISTUS (UNICHRISTUS)), MARINA LEITE DE OLIVEIRA (CENTRO UNIVERSITÁRIO CHRISTUS (UNICHRISTUS)), MÁRCIA LIMA VERDE CAMPOS OLIVEIRA (HOSPITAL INFANTIL ALBERT SABIN (HIAS)), KALINA LÍVIA LOPES CARNEIRO (HOSPITAL INFANTIL ALBERT SABIN (HIAS)), ERLANE MARQUES RIBEIRO (HOSPITAL INFANTIL ALBERT SABIN (HIAS))*

Introdução: A hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) é uma doença genética hematológica rara (prevalência de 1-9:100.000 habitantes), caracterizada por fenômenos trombóticos, anemia hemolítica intravascular e pancitopenia devido a graus variáveis de insuficiência medular e de prevalência ainda menor em crianças e adolescentes.

Relato do caso: Paciente de 14 anos, sexo feminino, filha de pais não consanguíneos, menarca aos 12 anos e ciclos irregulares. Há 14 meses, no exame de rotina apresentou pancitopenia com plaquetas de 66.000/ mm<sup>3</sup>. Evoluiu com cefaleias e sintomas de parestesia em membro inferior esquerdo, seguido do direito. Com a mudança no padrão da cefaleia, foi internada na unidade de terapia intensiva onde recebeu o diagnóstico de trombose venosa cerebral, sendo realizada a imunofenotipagem para HPN e citometria de fluxo que caracterizou a doença em hemácias, neutrófilos e monócitos. Atualmente a paciente usa Eculizumabe com boa resposta clínica.

Discussão: A HPN caracteriza-se principalmente por fenômenos trombóticos, que foi comprovado em nossa paciente através da trombose venosa cerebral e associada a pancitopenia. Além dos sintomas característicos, os pacientes podem apresentar diversos sintomas como fadiga, dor abdominal, dispneia e hemoglobinúria. O diagnóstico é feito pela citometria de fluxo. O tratamento é feito de acordo com as manifestações clínicas e consiste em terapia de suporte, corticosteroides, inibição do sistema complemento com Eculizumabe e transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas. No caso que apresentamos, a paciente teve manifestações clínico-laboratorial compatíveis com HPN e a terapia com Eculizumabe foi efetiva, reduzindo os sintomas.

Conclusão: A HPN acomete qualquer idade e tem apresentação clínica heterogênea. O diagnóstico precoce, especialmente em crianças e adolescentes, como no caso que apresentamos, torna-se essencial para evitar a morbimortalidade.

#### **PE-275 - DNA POLYMORPHISMS IN MITOCHONDRIAL RESPIRATORY CHAIN SUBUNITS ARE ASSOCIATED WITH PEMPHIGUS FOLIACEUS**

*MARIANA BASSO SPADONI (UFPR), VALÉRIA BUMILLER BINI (UFPR), GABRIEL ADELMAN CIPOLLA (UFPR), MARIA LUIZA PETZ-ERLER (UFPR), ANGELICA BEATE BOLDT (UFPR)*

Introduction: Pemphigus foliaceus (PF) is an autoimmune skin disease endemic in Brazil, characterized by acantholysis and anti-desmoglein 1 antibodies. Mitochondrial dysfunction produces reactive oxygen species (ROS), which potentially mediate skin cell death in this disease. AIM: To evaluate the association of SNPs (single nucleotide polymorphisms) from genes whose products are enrolled in mitochondrial respiratory chain subunits with susceptibility to PF. Methods: We genotyped 69 SNPs from 13 genes in the mtDNA (mitochondrial DNA) and 109 SNPs from 39 nuclear genes (all encoding respiratory chain subunits) by microarray hybridization in 227 PF patients and 194 controls, correcting the associations with two principal components. Results: We found one intronic rs5910697\*G variant in the NDUFA1 (ubiquinone oxidoreductase subunit A1) gene associated with protection from PF (OR=0.40, [95%CI=0.23-0.72] p=0.00198). The NDUFA1 gene encodes an essential component of the respiratory chain complex I, which transfers electrons from NADH to ubiquinone. We further found one stop gain variant (rs2159132\*G) in the COX10 (cytochrome c oxidase assembly factor heme A) gene, associated with susceptibility to PF (OR=2.009, [CI95%=1.30-3.08] p=0.00143). COX10 encodes the terminal component of the mitochondrial respiratory chain and catalyzes the electron transfer from reduced cytochrome c to oxygen. Interestingly, skin ultraviolet exposure, a known risk factor for PF, increases ROS formation. Possible reasons for the associations with these polymorphisms should be the focus for further functional studies. Conclusion: SNPs in genes encoding mitochondrial respiratory chain subunits have relevance for PF development and may alter susceptibility to the disease.

#### **PE-276 - SÍNDROME DE RUBINSTEIN-TAYBI COM MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DISTINTAS EM GÊMEOS MONOZIGÓTICOS**

*GABRIELA SALZANO SILVA (UFCSA), EMANOEL DOS SANTOS PEREIRA (UFCSA), THIAGO MENEZES CÉSAR (UFCSA), EDUARDO CORLETA MARTINEZ (UFCSA), AMANDA VIEIRA ALVES (UFCSA), ESTHER RODRIGUES ROCHA ALVES (UFCSA), BRAION ANTONIO PELISSONI (UFCSA), BRUNA BAIERLE GUARANÁ (UFCSA), PAULO RICARDO GAZZOLA ZEN (UFCSA), RAFAEL FABIANO MACHADO ROSA (UFCSA)*

Introdução: a síndrome de Rubinstein-Taybi (SRT) é uma condição genética rara, com prevalência de 1 caso em 250.000 nascidos-vivos, cujos sinais principais são a face típica e o alargamento dos polegares e háluces. Nosso objetivo foi relatar o caso de gêmeos monozigóticos afetados pela SRT, salientando a variabilidade clínica existente mesmo nesse contexto.

Relato do Caso: os pacientes eram filhos de um casal jovem e hígido. Não havia história de casos semelhantes na família. No pré-natal, verificou-se aumento da translucência nucal em um dos fetos. As crianças nasceram após 36 semanas de gestação. Foi necessário que um dos bebês permanecesse hospitalizado devido ao baixo peso, após alguns meses, ele foi submetido a uma cirurgia para correção de uma comunicação interventricular. Era possível perceber no exame físico desse bebê a presença de achatamento occipital, fendas palpebrais oblíquas para baixo, hemangioma na fronte, micrognatia, hélix proeminente, hipertelorismo mamilar, criptorquidia bilateral, prega palmar única na mão direita e polegar com desvio radial bilateral. Ambos evoluíram com dificuldades na fala e na visão. Aos 5 anos, apresentavam atraso na fala, emitindo apenas sons e dissílabas. Em um deles, identificou-se também a presença de glaucoma. O diagnóstico da SRT foi realizado por meio de uma avaliação médica dos pacientes e por exames complementares. O cariótipo de ambos foi normal (46,XY).

Discussão: a SRT está relacionada ao acometimento de diversos órgãos e sistemas. Por isso, esses casos usualmente necessitam de um acompanhamento multidisciplinar. Ressalta-se o fato de que existem poucos relatos de gêmeos monozigóticos afetados pela síndrome na literatura. Embora os irmãos sejam monozigóticos e apresentem um fenótipo similar, é possível verificar diferenças entre ambos. Exemplos disso são o glaucoma, a comunicação interventricular e a criptorquidia bilateral, presentes em apenas um dos gêmeos.

Conclusão: a SRT pode acometer gêmeos monozigóticos, sendo que ambos podem ter uma apresentação clínica distinta.

#### **PE-277 - GUCA1A DELETION IN A FAMILY WITH A NEW CACD-LIKE HEREDITARY EYE DISEASE**

*JOÃO PAULO KAZMIERCZAK DE CAMARGO (LABORATÓRIO DE GENÉTICA HUMANA, DEPARTAMENTO DE GENÉTICA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), GIOVANNA NAZARÉ DE BARROS PREZIA (FACULDADES PEQUENO PRÍNCIPE E PELÉ PEQUENO PRÍNCIPE), ALESSANDRO MAX (LABORATÓRIO DE GENÉTICA HUMANA, DEPARTAMENTO DE GENÉTICA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), LIANA ALVES DE OLIVEIRA (FACULDADES PEQUENO PRÍNCIPE E PELÉ PEQUENO PRÍNCIPE), SARA CRISTINA LOBO ALVES (FACULDADES PEQUENO PRÍNCIPE E PELÉ PEQUENO PRÍNCIPE), MÁRIO SATO (RETINA E VÍTREO CONSULTORIA), NAOYE SHIOKAWA (RETINA E VÍTREO CONSULTORIA), ANGELICA WINTER BOLDT (LABORATÓRIO DE GENÉTICA HUMANA, DEPARTAMENTO DE GENÉTICA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), ROBERTO ROSATI (FACULDADES PEQUENO PRÍNCIPE E PELÉ PEQUENO PRÍNCIPE)*

Introduction: Central areolar choroidal dystrophy (CACD) is a retinal disorder with progressive decrease of visual acuity due to atrophy of photoreceptors and choriocapillaris, especially in the macula, commonly following an autosomal dominant inheritance pattern associated with GUCY2D or PRPH2 variants. Case report: We sought to investigate candidate variants in a family affected by CACD in a pattern suggestive of autosomal dominance. Patients were evaluated at Retina e Vitreo Consulting Clinic in Curitiba, Brazil. DNA was extracted from 14 family members. Whole exome sequencing was performed on two affected participants. Variants were initially filtered according to genes of interest, parallelly, prioritization was realized with the Exomiser software. Discussion: We identified in both patients a heterozygous 6-nt deletion (rs1554185944) within the coding region of guanylate cyclase-activating protein 1 (GUCA1A), a gene linked to macular dystrophies and retinitis pigmentosa and recently implicated in a familial case of CACD. Accurate analysis of patient symptoms leads to a belief that we face a new macular disease, based in age of onset, characteristic bipartite lesion found in more than one patient and normality in color's test. Sanger sequencing confirmed the variant in both patients and two tested symptomatic relatives, two out of ten asymptomatic relatives were also positive ( $p=0.015$ ). The variant is listed as "uncertain significance" in ClinVar with no population frequency data, our evidence suggests a "likely pathogenic" ACMG classification. Rare variants in other retinal disease-associated genes were also investigated. A missense variant in CLN5 was present in 4/4 affected family members, but also in 7/10 unaffected members. Missense variants in AIPL1, IMPDH1 and HGSNAT did not fully segregate with disease. Conclusion: In this study, we identified a rare, likely pathogenic GUCA1A variant in a family with a new macular disease with some resemblance to CACD, but clearly differing from this or other macular diseases.

#### **PE-278 - SÍNDROME DE WIEDEMANN-RAUTENSTRAUCH: RELATO DE CASO**

*ARYANE CRUZ AGUIAR (UNICHRISTUS), ANA CAROLINA PINHEIRO FROTA CAVALCANTE (UNICHRISTUS), LÍVIA HERCULANO (HOSPITAL INFANTIL ALBERT SABIN), ERLANE MARQUES RIBEIRO (HOSPITAL INFANTIL ALBERT SABIN)*

Introdução: A síndrome de Wiedemann-Rautenstrauch (síndrome progeróide neonatal) é uma doença rara caracterizada por deficiência de crescimento pré e pós-natal, pseudo-hidrocefalia, deficiência de tecido adiposo e anomalias dentárias.

Descrição do caso: Menina de 12 anos, nascida de parto cesáreo com 29 semanas, peso de 630 gramas e estatura de 34 cm cujo pré-natal não teve intercorrências, porém a USG obstétrica mostrava feto pequeno para idade gestacional. Na genealogia a paciente era filha única de pais jovens, sadios e não consanguíneos, sem casos semelhantes na família. Na evolução, realizou cirurgia de glaucoma congênito e catarata bilateral aos oito dias de vida, teve atraso de desenvolvimento neurológico e ponderoestatural, várias internações por pneumonia e ITU de repetição. A voz era anasalada e esganiçada. Ao exame físico havia face progeróide e triangular, desproporção craniofacial com predomínio de crânio, macrocrania importante, veias visíveis em região de temporas, fronte proeminente, cabelos, sobrancelhas e cílios finos e esparsos, opacidade corneana bilateral total com deficiência visual, hipoplasia malar e mandibular, boca pequena, hipodontia, queixo pontudo, redução de tecido celular subcutâneo, hipotricose, lipoatrofia subcutânea, braços e pernas finos, cifoescoliose grave, mãos e pés longos. Além disso, no ecocardiograma foi observado estenose valva pulmonar. Atualmente, foi realizado aconselhamento genético à mãe com risco de recorrência de 25%. A paciente encontra-se em acompanhamento multidisciplinar com pediatra, geneticista, fonoaudiólogo, neurocirurgião, cardiologista, gastroenterologista, nutricionista e ortopedista.

Discussão: A anamnese e exame físico permitiram o diagnóstico clínico da síndrome em questão. O aconselhamento genético foi importante para que a família possa tomar decisões reprodutivas informadas. O acompanhamento multidisciplinar contribui na redução de complicações, melhorando a qualidade de vida e reduzindo a morbimortalidade.

Conclusão: Trata-se de um caso típico de síndrome de Wiedemann-Rautenstrauch, de diagnóstico clínico que se mantém em aconselhamento genético e acompanhamento multidisciplinar.

#### **PE-279 - ACHADOS CLÍNICOS DE UM PACIENTE COM A SÍNDROME DE MOEBIUS-POLAND**

*MANUELA GUIMARÃES DIAS GOMES (ULBRA), GABRIELA SALZANO SILVA (UFCSPA), DANNA GOMES MATEUS (UFCSPA), IZADORA BOUZEID ESTACIA (UFCSPA), FRANCIELE MANICA (UFCSPA), GIOVANA DAL POZZO SARTORI (UFCSPA), ANA CAROLINA FOSCARINI (UFCSPA), KEROLAINY ALVES GADELHA (UFCSPA), PAULO RICARDO GAZZOLA ZEN (UFCSPA), RAFAEL FABIANO MACHADO ROSA (UFCSPA)*

Introdução: a síndrome de Moebius-Poland é uma condição caracterizada pelo envolvimento dos pares dos nervos cranianos e da musculatura peitoral. Nosso objetivo foi descrever os achados clínicos de um paciente com a síndrome, discutindo questões relacionadas à sua etiologia.

Relato do caso: o paciente era o segundo filho do casal e sua gestação cursou sem intercorrências. Ele nasceu de parto vaginal, a termo, e com peso de 2750 g. O seu desenvolvimento neuropsicomotor foi atrasado. Ao exame físico, aos 6 meses, ele apresentava microcefalia, hipotonia, ausência de expressões faciais, epicanto e estrabismo bilaterais, antebraço direito com defeito de redução logo após o cotovelo, além de estreitamento do rádio e da ulna, e ausência de mão, e mão esquerda com sindactilia parcial, encurtamento dos dedos dos pés. No exame físico, realizado aos nove anos de idade, evidenciou-se também hipoplasia do músculo peitoral maior. A avaliação radiográfica revelou úmero, cotovelo e antebraço direitos hipoplásicos, mão esquerda com alteração da segunda, terceira e quarta falanges médias, além de agenesia das falanges distais desses mesmos dedos. A avaliação oftalmológica revelou paralisia do sexto e sétimo nervos cranianos, bem como palidez da papila do olho esquerdo. O paciente chegou a apresentar também dificuldade de aprendizagem e crises convulsivas parciais complexas.

Discussão: a sequência de Moebius, tal como a de Poland, não possui uma etiologia conhecida, entretanto, existem teorias que sugerem uma associação com alterações no fluxo normal de sangue da artéria subclávia. Alterações oftalmológicas ocorrem em decorrência da sequência de Moebius, que pode envolver a paralisia completa ou parcial do nervo facial, bem como o acometimento de outros pares de nervos cranianos. O envolvimento da musculatura peitoral, por sua vez, associa-se à sequência de Poland.

Conclusão: a sequência de Moebius-Poland é uma condição pouco frequente que parece estar relacionada a uma etiologia disruptiva vascular.

#### **PE-280 - IMPLEMENTAÇÃO DO PROGRAMA DA OMS DE TREINAMENTO DE HABILIDADES PARA CUIDADORES DE CRIANÇAS COM ATRASO DO NEURODESENVOLVIMENTO NO BRASIL**

*MARIA DE FATIMA MINETTO (UFPR), GUSTAVO M. S. DÓRIA (UFPR), RAFAEL MASSUDA (UFPR), CRISTIANE GEYER (UFPR), CAMILA C. RAUEN (UFPR), CINTHIA GUILHARDI (USP), LETÍCIA PASCELLI (UFPR), ANDRÉ CHOINSKI (UFPR), ELYSE M B BATISTA DE MATOS (UFPR), KARIME HAVIARAS NOGARA (UFPR)*

O Caregivers Skills Training (CST) é um programa destinado a auxiliar cuidadores de crianças (2 a 9 anos) com atrasos do Neurodesenvolvimento (TEA, síndromes genéticas, outros) a promover a aquisição das habilidades de comunicação, interação social e manejo de comportamentos de seus filhos. O programa foi desenvolvido pela Organização Mundial da Saúde (OMS), em parceria com a Autism Speaks e está sendo validado em 36 países. O objetivo deste trabalho foi avaliar os resultados da adaptação do CST para o contexto brasileiro. A análise da implementação do programa foi realizada com metodologia quali e quantitativa. A coleta de dados qualitativa foi realizada em grupos focais ao final dos treinamentos. Para a análise quantitativa, foram comparados resultados de pré e pós teste de questionários desenvolvidos pela OMS para o CST e instrumentos padronizados (WHOqOL, ATEC, CGI, SDQ, Vineland e PedsQL). Os dados foram coletados em dois momentos da validação no contexto brasileiro, no pré-piloto com 7 famílias (realizado em 2019) e no piloto com 29 famílias (realizado em 2020). Os resultados indicam boa aceitabilidade e viabilidade do programa no contexto brasileiro, assim como melhora dos sintomas nas áreas de comunicação, interação social, autocuidado e problemas comportamentais por parte das crianças, assim como mudanças positivas nos cuidadores e a criação de rede de apoio entre eles. Conclui-se que essa é uma proposta viável, de baixo custo, que oferece subsídios para organização de políticas públicas que podem impactar positivamente o desenvolvimento de crianças com atrasos no Neurodesenvolvimento.

## TEMAS LIVRES - CASOS SEM DIAGNÓSTICO

### **CSD-01 - DOR CRÔNICA E FADIGA EM PACIENTE COM MUTAÇÃO NO GENE COL4A1**

*DENISSON DE CARVALHO SANTOS*

Anamnese: Paciente de 33 anos, sexo masculino, queixa-se de artralgia crônica, difusa, poliarticular, cuja localização é variável e fadiga iniciadas aos 14 anos. Relata dificuldade para manutenção do sono, noctúria, sono não reparador. Refere nascimento de parto normal, a termo, sem uso de fórceps e displasia do quadril, tratada com sucesso após uso da cinta de Pavlik. Descreve histórico de múltiplas entorses de tornozelo. Cirurgia prévia de hérnia umbilical aos 7 anos e varicocele aos 16 anos. Refere sintomas sugestivos de hipotensão ortostática postural.

História familiar: Relata o pai com história de hiperextensão articular e da pele parecidos com o do paciente, porém sem queixas de artralgia ou outras queixas similares ao caso aqui descrito.

Exame físico: Hiperextensão articular, escala de Beighton atual 7/9, relata ser capaz na adolescência de fazer todos os movimentos pedidos (possível 9/9) pele hiperextensível (4cm em região ventral do antebraço e pescoço), múltiplas estrias atróficas em região lombar, nádegas e coxas bilateralmente.

Exames complementares: Realizado sequenciamento NGS de painel genético para síndrome de Ehlers Danlos mais colágeno – GTR – NCBI, janeiro 2019, totalizando 89 genes. A escolha das variantes foi baseada nos bancos de dados ClinVar e LOVD, de acordo com o quadro clínico sugestivo do paciente. Não foram identificadas variantes patogênicas compatíveis com a hipótese diagnóstica. Foi identificada uma Variante de Significado Incerto (VUS) no gene COL4A1 (localização chr13:110181359, rs150129180), do tipo missense (NM\_001845.5, c.2126CT, p. Pro709Leu, exon 29/52), Omin: 611773, a qual necessita de uma investigação para eventual associação com os sintomas.

Hipóteses diagnósticas: Síndrome de Ehlers-Danlos tipo hipermobilidade (hEDS), Síndrome de Hiper mobilidade Articular, distúrbios do COL4A1.

Material adicional: Fotos atuais e antigas do paciente com a órtese de Pavlik, polissonografia, painel genético, tilt test hemodinâmico, todos disponíveis para consulta durante a apresentação.

### **CSD-03 - MACROCRANIA, OBESIDADE, ALTERAÇÕES ESQUELÉTICAS E ACELERAÇÃO DE IDADE ÓSSEA A ESCLARECER.**

*FERNANDA ROCHA ROJAS AYALA*

A propósita é a segunda filha de pais jovens e não consanguíneos, sendo encaminhada aos 4 anos por macrocrania e obesidade. Sem antecedentes familiares dignos de nota. Houve trabalho de parto prematuro com 20 semanas, sendo medicada com corticóide. Ultrassonografia do 1º trimestre sugeriu macrocefalia e pernas encurtadas, não confirmadas em exame posterior. Parto cesáreo, 32 semanas, com peso 2950g (p99), comprimento 44 cm (p73) e perímetro cefálico 35 cm (p99) (GIG). O DNPM foi adequado, marcha independente aos 15 meses. Aos 12 anos, os dados antropométricos eram: peso: 76 kg (P> 97), estatura: 1,45 (p25), PC: 58,8 (p>97); a paciente está acima do canal de crescimento familiar, que varia de 135 a 152 cm. Observou-se também cabelos encaracolados, face arredondada, orelhas de implantação limítrofe, micrognatia, pescoço curto, mãos pequenas, com relação dedo médio/mão 0,43, clinodactilia em quinto dedo, polegares encurtados e de implantação proximal, dedos fusiformes e com encurtamento de falanges distais. Pés edemaciados, distância aumentada entre háluces e segundo artelhos, alargamento e desvio lateral dos háluces. Tornozelos com equinogenismo, encurtamento de tendões de Aquiles. Genitália feminina típica, menarca aos 11 anos. Pais sem macrocrania. Avaliação neurológica e oftalmológica normais. Inventário ósseo: cifoescoliose torácica, corpos vertebrais lombares ovoides, fenda em C7, sinais de esclerose em corpos vertebrais, platispondilia, nódulos de Schmorl, asas dos ilíacos com contornos irregulares, colo femoral curto e verticalizado. Idade óssea: 11 anos

(cronológica de 8 anos). Tomografia computadorizada e ressonância magnética de crânio normais, assim como metabolismo ósseo, função tireoidiana, renal, dimorfismo eritrocitário, ultrassonografia abdominal e de vias urinárias e cintilografia tireoidiana. Pannel de colagenopatia tipo II (plataforma Nextera-Miseq – 75 genes): normal. Trata-se de quadro caracterizado por macrocrania, obesidade, alterações esqueléticas e aceleração de idade óssea. Alguns sinais da síndrome Osteocondrodysplasia Hipertrófica, estão presentes, mas insuficientes para conclusão diagnóstica. Materiais adicionais disponíveis para apresentação -Fotos,vídeos,radiografias.

Agradecimento: DENISE PONTES CAVALCANTI

#### **CSD-04 - UM QUADRO SINDRÔMICO A ESCLARECER: ATRASO GLOBAL DO DESENVOLVIMENTO ASSOCIADO A EPILEPSIA E MALFORMAÇÃO COMPLEXA DE SISTEMA NERVOSO CENTRAL**

*BRUNA FAGUNDES RODRIGUES*

Paciente do sexo masculino, 10 anos, avaliado inicialmente aos 7 anos por atraso do desenvolvimento neuropsicomotor e convulsões mioclônicas. Pré-natal sem intercorrências relevantes; nasceu de cesárea, com 38 semanas, 3.160g (p46), 47,5cm (p17), PC: 34,5cm (p72), Apgar 8/9, sucção débil, alta com 03 dias de vida. Primeiro filho de casal não consanguíneo; prima em 2º grau (lado materno) com hemiparesia e epilepsia; tia paterna com epilepsia infantil. Aos 4 meses evoluiu com hipotonia e atraso global do desenvolvimento. Com 1 ano 11 meses apresentou primeira crise convulsiva (movimentos clônicos generalizados), progredindo diariamente para 3-4 crises, tipo espasmos em salva, até os 4 anos. Apresentou bom controle com medicação por 2 anos, porém retornou com crises de semiologia diferente. Possui déficit de acuidade visual bilateral e estrabismo; comportamento hetero e autoagressivo, intensificado aos 3 anos; submetido a herniorrafia inguinal unilateral aos 7 meses, gastrostomia aos 5 anos, correção de luxação congênita de quadril bilateral aos 6 anos. Exame físico: peso: 27Kg (p90); estatura: 1,19cm (p50); PC: 53cm (p77); braquicefalia, occipital plano, orelhas de implantação baixa, sinofre, hipertelorismo, telecanto, base nasal alargada e narinas antevertidas, palato ogival, má oclusão dentária, aumento da distância intermamilar, clinodactilia de 5º e sindactilia cutânea proximal em 2º e 3º dedos das mãos bilateralmente, testículos pré-púberes, musculatura axial hipotônica, tetraparesia, clônus, hiperreflexia de todos os membros. Exames complementares: Cariótipo: 46,XY[15]; Hibridização genômica em arrays: arr[hg19](1-22)x2,(XY)x1 - não identificadas variações no número de cópias justificando o quadro clínico. Exoma: não identificadas variantes patogênicas ou provavelmente patogênicas relacionadas ao caso. Eletroencefalograma: distúrbio epileptiforme pouco frequente em quadrante posterior; RNM crânio: heterotopia subependimária bilateral da substância cinzenta, hipoplasia/agenesia parcial de corpo caloso, hipoplasia de vermis cerebelar, ponte, mesencéfalo, pedúnculos cerebelares e hipocampo; Nasofibrosopia: hipertrofia de adenoides. Hipótese diagnóstica: déficit intelectual sindrômico de etiologia a esclarecer. Materiais adicionais: fotos, imagens RNM.

Agradecimento: DRA JOANA MARQUES PROTA E DR CARLOS STEINER



# ANAIS

## TEMAS LIVRES – COMPARTILHANDO EXPERIÊNCIAS

### **CE 01 - SIMBIOSE**

*LUCIANO H. DE MENEZES*

Objetivo: Promover discussão sobre a trajetória do diagnóstico conclusivo para a síndrome da depleção mitocondrial (TK2) e suas oportunidades. Sou um dos 3 pacientes diagnosticados na família e do 7 pacientes no Brasil.

Descrição Clínica: Síndrome da Depleção Mitocondrial (TK2D)

O que Aprender: Conhecer uma doença ultra rara, a importância do protagonismo do paciente (impaciente) e como isto pode ser revertido para toda a sociedade.

## **CE 02 - “A DOR E A DELÍCIA DE SER O QUE É...”: AVANÇOS, OBSTACULOS E RISCOS DAS NOVAS TECNOLOGIAS DIAGNOSTICAS EM GENÉTICA.**

*DAFNE DAIN GANDELMAN HOROVITZ*

Objetivo: Avanços, obstáculos e riscos das novas tecnologias diagnósticas em genética e a importância do médico geneticista no processo diagnóstico e suporte familiar.

Descrição Clínica: Com a evolução tecnológica, muitos pacientes com alterações de etiologia não previamente definida vem obtendo elucidação diagnóstica. Atendi paciente de 24 anos com atraso no desenvolvimento e déficit cognitivo leve/moderado e distúrbios sem diagnóstico estabelecido. Foi solicitado SNP/Array-CGH.

O laboratório entrou em contato informando que não foram detectadas CNV associadas a indicação clínica POREM que como achado secundário observou-se deleção de 9.955pb em 2p21, envolvendo exons 5 e 6 do gene MSH2, associado a predisposição hereditária a câncer; fui questionada se tal achado deveria ou não ser reportado. Ratifiquei que fosse informado e contatei a mãe; revisão do histórico familiar revelou que o avô materno da proposita faleceu de câncer colorretal aos 49 anos, havendo também outros relatos de câncer mais tardios. MLPA de MSH2 na mãe mostrou também a deleção. Apesar de pedido insistente da mãe ainda não fiz solicitação do exame para a outra filha, de 18 anos, que segundo a mãe “já esta ciente e quer ser submetida a investigação”. Sigo aguardando que compareça a aconselhamento genético pré-teste.

A proposita teve posteriormente, através do sequenciamento do exoma, confirmação diagnóstica de condição autossômica dominante relacionada ao déficit intelectual e distúrbios.

O que Aprender: 1- Fundamental informar sobre a possibilidade de achados incidentais em exames mais amplos (“de varredura”), incluindo SNP/array-CGH. Rever se há previsão para tais achados nos termos de consentimento dos laboratórios. 2- Sempre válido formular perguntas básicas sobre câncer no levantamento do histórico familiar, mesmo quanto o motivo da consulta for outro. 3- Não solicitar exame de indivíduo que não passou por aconselhamento genético 4- O suporte do médico geneticista é essencial para o encaminhamento do caso e orientação familiar.

## **CE 03 - SÍNDROME PIERPONT COM CIRROSE E ANORMALIDADES CARDIOPULMONARES: EVOLUÇÃO NATURAL DA DOENÇA OU ASSOCIAÇÃO DE COMORBIDADES?**

*MATEUS DE OLIVEIRA TORRES; MARINA FRANÇA; RODRIGO AMBROSIO FOCK*

Objetivo: Paciente com síndrome clinicamente reconhecível, com exoma mostrando variante provavelmente patogênica no gene TBL1XR1, porém com achados hepáticos e cardiopulmonares não descritos previamente na literatura.

Descrição Clínica: Paciente de 27 anos, filho de casal não-consanguíneo, com quadro de deficiência intelectual (DI) associado à micropênis, hepatopatia crônica com esteatose, hipertensão pulmonar e distúrbios faciais. História gestacional sem intercorrências, nascido prematuro, baixo peso (1600g), com necessidade de reanimação neonatal, sem outras intercorrências relevantes, evoluindo com atraso do desenvolvimento neuropsicomotor (ADNPM) e ganho ponderal significativo, além das características já citadas. Durante investigação etiológica realizou cariótipo, MS-MLPA para Síndrome de Prader-Willi, sequenciamento do ABCB4, focalização isoeletrica para transferrinas e ácidos orgânicos na urina, todos sem alterações. Realizado sequenciamento do EXOMA que identificou variante de sítio de splicing classificada como provavelmente patogênica pelos critérios ACMG no gene TBL1XR1 [c.703-2AG;p.(?)], relacionado com a Síndrome de Pierpont (602342). Trata-se de um síndrome de herança autossômica dominante causada por variante no gene TBL1XR1. Lipomatose plantar, ADNPM e distúrbios faciais são achados característicos dessa condição. Diversos outros achados foram descritos em literatura, porém, em nenhum dos casos publicados o paciente apresentou cirrose criptogênica ou hipertensão pulmonar. Um artigo publicado em 2016 mostrou a expressão de RNA mensageiro codificado pelo TBL1XR1 em fígado, hipotálamo, tecido adiposo e músculo, que poderia justificar a cirrose apresentada pelo paciente.

O que Aprender: (1) Limitação em relação a definir possíveis causas da hepatopatia: novo achado na Síndrome de Pierpont, ou possível associação a quadro metabólico primário.

(2) Expressão proteica em órgão alvo justificando o quadro clínico: possibilidade real ou extrapolação?

(3) História natural da Síndrome de Pierpont em indivíduo na idade adulta.

## **CE 04 – NEURODEGENERAÇÃO COM ACÚMULO CEREBRAL DE FERRO ASSOCIADA A FOSFOLIPASE A2 – ODISSÉIA DIAGNÓSTICA E IMPACTO NO ACONSELHAMENTO GENÉTICO**

*LUCAS GALIZA; RAQUEL BOY*

Introdução: A neurodegeneração com acúmulo cerebral de ferro (NBIA) é um grupo heterogêneo de doenças geneticamente determinadas de difícil diagnóstico. Objetivamos descrever a odisséia diagnóstica de um paciente de meses com neurodegeneração progressiva a partir de 15 meses de vida cuja etiologia foi somente definida aos 50 meses de vida com caso recorrente na prole neste intervalo.

Relato de caso: Lactente masculino, 18 meses de vida, pais primos em 1º grau, mãe G4P3A1, sem intercorrências pré e perinatal. 1o irmão saudável. Evoluiu com hipotonia e perda de marcos a partir de 15 meses. Apresenta hipotonia global, macrossomia, fronte ampla, estrabismo convergente. RNM de Crânio: cisto aracnóide e aumento do espaço líquido na região frontal esquerda (16 meses de vida), acúmulo de material ferromagnético em globo pálido e atrofia cerebelar (39 meses de vida). Cariótipo e análise do gene FMR1 com resultados normais. Biópsia muscular: padrão neurogênico, perda de material genético no mtDNA - mitocondriopatia? NBIA?. MPLA para análise de SMN1 – normal. Exoma obtido aos 50 meses de vida - presença em homozigose de variante de significado incerto em PLA2G6 (c.815\_817delTCA, p. (Ile272del).

Discussão e Conclusão: A neurodegeneração associada à fosfolipase A2 se divide em distrofia neuroaxonal da infância (INAD), atípica (aNAD) e distonia-parkinsonismo em idade adulta associado ao PLA2G6, de herança autossômica recessiva. Dados clínicos, radiológicos e moleculares corroboram o diagnóstico da INAD no caso: se manifesta antes dos 2 anos, atraso de desenvolvimento, regressão neurológica, atrofia cerebelar. No decorrer da investigação nasceu a segunda irmã do paciente, com evolução clínica e achados radiológicos semelhantes ao presente caso. A dificuldade de acesso ao método diagnóstico preciso, redundou em odisséia diagnóstica retardando o aconselhamento genético e abordagens preventivas mais adequadas nos diversos níveis com ampla repercussão financeira, psicológica familiar e impacto no sistema de saúde.

## **CE 05 – ÉTICA NA GENÉTICA: CONHECIMENTO, HABILIDADES E ATITUDES DE ACADÊMICOS DE MEDICINA DE UMA UNIVERSIDADE PÚBLICA SOBRE A APLICAÇÃO DE TÉCNICAS GENÉTICAS NA PRÁTICA MÉDICA**

*MARINA ANITA MARTINS; JÚLIA MATALESTA PEREIRA; MIGUEL SEGUIN NETO; KIMBERLY MASSIEL ROSALES VACA; STEVEN MANUEL CRUZ GONZÁLEZ; LUCAS EDUARDO MILIOLI VIEIRA; ALESSANDRA PAWELEC DA SILVA; MARIA LEANDRA TERCENIO; MARIA CLAUDIA GROSS*

Os avanços da manipulação gênica despertaram a necessidade de discussões sobre questões éticas e legais na área médica. Neste trabalho foi avaliado o conhecimento, habilidades e atitudes de acadêmicos do curso de Medicina da Universidade Federal da Integração Latino-Americana acerca do uso de ferramentas genéticas. Para tanto, criou-se um ambiente virtual simulador da participação estudantil como Corpo Jurado encarregado do julgamento de um caso em um tribunal fictício, relacionado a diagnóstico pré-implantacional com manipulação genética para evitar o nascimento de uma criança albina e obesa. Os responsáveis pela apresentação do caso simularam o Ministério Público e a defensoria. Após a argumentação das duas partes, que se embasaram em aspectos genéticos e legais, promoveu-se uma discussão entre os membros do Júri visando o desfecho do caso. Os participantes jurados responderam ao questionamento: “Mia e Paulina serão autorizados a realizar o procedimento de reprodução assistida para garantir que não terão filhos albinos e obesos?”. Na primeira votação, 33,3% dos estudantes escolheu “Sim” e 66,7% “Não”. Após ampla discussão sobre condutas éticas, padrões de herança e aspectos biopsicossociais foi evidenciado que: a) o padrão de herança é determinante neste tipo de análise, b) obesidade é uma característica poligênica, multifatorial e hábitos de vida são determinantes no surgimento da patologia, c) realização de testes genéticos deve ser feita de maneira orientada e com propósitos definidos. Uma segunda votação para o questionamento anterior foi feita e 55,3% dos estudantes respondeu “Sim, somente para albinismo” e 44,4% “Não, para ambas as características”. Diante dos resultados e da divergência argumentativa, concluiu-se que o Júri-Simulado é metodologicamente eficiente no ensino e abordagem dos limites éticos da Engenharia Genética, por mensurar conhecimentos e promover debates, estimulando o raciocínio crítico individual e coletivo.