

MESA DEMONSTRATIVA SOBRE RECURSOS LÚDICO-EDUCATIVOS PARA A PROMOÇÃO DE SAÚDE BUCAL EM PACIENTES COM MUCOPOLISSACARIDOSE.

**ALMEIDA, Sâmia Cordovil^{1,4}; CAVALEIRO, Rosely Maria dos Santos^{1,4}; ANDRADE, Roseani da Silva^{2,4};
MONTEIRO, Laise Pena Braga^{1,4}; SOUZA, Isabel Cristina Neves³; FEIO, Raimunda Helena³; SANTANA DA
SILVA, Luiz Carlos⁴.**

(1) Curso de Odontologia da Universidade Federal do Pará (UFPA); (2) Curso de nutrição da UFPA; (3) Hospital Universitário Bettina Ferro de Souza / UFPA; (4) Laboratório de Erros Inatos do Metabolismo – Instituto de Ciências Biológicas / UFPA.

RESUMO

As Mucopolissacaridoses (MPS) são doenças causadas por mutações que afetam a atividade de enzimas e caracterizam-se pelo contínuo acúmulo de metabólitos tóxicos, no interior dos lisossomos. Entre os diversos comprometimentos, a síndrome do túnel do carpo e a mão em garra, limitam ou impedem a realização dos movimentos necessários para uma boa higiene bucal. Adaptações são necessárias para compensar as limitações motoras. Os familiares devem ser instruídos e treinados para supervisionar ou mesmo realizar a higiene bucal diária, nos casos graves. **OBJETIVO:** Informar e instruir profissionais, pacientes e familiares sobre a importância das dentições e dos recursos e adaptações para realizar a higiene bucal completa. **MATERIAIS E MÉTODOS:** A partir dos resultados dos benefícios ao paciente do projeto de pesquisa aprovado pelo comitê de ética sob nº 193/2007 (CEP/CCS/UFPA) será realizada a exposição, em mesa, dos materiais e a instrução das técnicas com recursos adaptados para a higiene bucal dos pacientes com MPS. **MATERIAIS:** macromodelos, materiais lúdicos, kit de higiene bucal, adaptações para escova e fio dental, recursos alternativos para higiene bucal, alimentos cariogênicos e não cariogênicos. **RESULTADOS:** Os recursos táteis e audiovisuais reforçam o aprendizado sobre a importância da saúde bucal. As técnicas de higiene bucal para pessoas com MPS são diferenciadas pelo comprometimento precoce do sistema ósteo-articular. **CONCLUSÃO:** A promoção de saúde bucal contribui para a saúde geral do indivíduo, pois a boca é porta de entrada do organismo, mas deve envolver profissionais, familiares e pacientes. O conhecimento sobre a dentição sensibiliza as pessoas para melhorar a higiene bucal. O uso de adaptações motiva as pessoas com MPS a realizar a higiene bucal. Prevenindo as infecções bucais é possível reduzir o risco de pneumonias nosocomiais (traqueostomizados) e endocardite bacteriana.

Palavras-chave: Mucopolissacaridose. Endocardite bacteriana. Pneumonia nosocomial. Saúde bucal. Mão em garra.

Cardiac findings in 61 Noonan syndrome patients with proven mutations in genes of the RAS/MAPK signaling pathway.

Bertola, D¹; Brasil, A1,²; Jorge, A³; Malaquias, A³; Wanderley, L^{1,2}; Kim, C¹; Krieger, JE²; Pereira, A².

(1) Unidade de Genética, Instituto da Criança, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; (2) Laboratório de Cardiologia e Biologia Molecular, InCor, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; (3) Endocrinologia, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

ABSTRACT

Noonan syndrome is an autosomal dominant disorder due to mutations in genes of the RAS/MAPK signaling pathway. The cardiac involvement is the one that poses more threatening outcomes. We evaluated the cardiac findings in 43 patients presenting PTPN11, 13 with SOS1 and 5 with RAF1 gene mutations. Cardiac abnormality was present in 53/61 patients (87%). The most frequent one was pulmonary stenosis (37/53 – 70%), followed by hypertrophic cardiomyopathy (8/53 – 15%), atrioventricular septal defect (3/53 – 6%), isolated septal defects (2/53 – 4%), mitral valve prolapse (2/53 – 4%) and Ebstein anomaly (1/53 – 2%). In the group of patients with pulmonary stenosis, 20/37 (54%) required a surgical procedure and in 2/6 a balloon pulmonary valvuloplasty was not effective. In accordance to the literature, in patients presenting RAF1 gene mutations, 4/5 presented hypertrophic cardiomyopathy and among the individuals with PTPN11 gene mutations, 26/36 (72%) presented pulmonary stenosis. Ebstein anomaly (disclosed here in a patient with SOS1 gene mutation) was rarely described in Noonan syndrome and its genetic mechanisms are still uncovered. Based on these data, 26 patients presenting this cardiac anomaly as an isolated form was screened for SOS1 gene mutations, but no abnormalities in the coding region of this gene was found, suggesting that this gene is not a main one in the etiology of this particular cardiac abnormality. Our data supports previous reports emphasizing that cardiac abnormalities in Noonan syndrome are particularly important, with high frequency of surgical procedures in patients presenting pulmonary stenosis. (FAPESP 08/50184-2).

Key-Words: Noonan syndrome. Cardiac findings. PTPN11 gene. SOS1 gene. RAF1 gene.

JUVENILE NEURONAL CEROID-LIPOFUSCINOSIS: PHENOTYPICAL VARIABILITY IN A LARGE FAMILY IN BRAZIL

VALADARES, Eugênia R. ^{1,4}; PIZARRO, Mayara X. ²; OLIVEIRA, Luís R. ³; AMORIM, Regina H. C. ³; SANTOS, Helena H. ⁴; PINHEIRO, Tarcísio M. M. ⁵; LOPES, Guilherme ²; GODARD, Ana L.B. ²

¹Departamento de Propedêutica Complementar, Faculdade de Medicina, UFMG

²Laboratório de Genética Animal e Humana, Instituto de Ciências Biológicas, Departamento de Biologia Geral, UFMG

³Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina, UFMG

⁴Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, UFMG

⁵Departamento de Medicina Preventiva e Social, Faculdade de Medicina, UFMG

ABSTRACT

Objective: Juvenile Neuronal Ceroid-Lipofuscinosis (JNCL, CLN 3, Batten Disease) (OMIM #204200) belongs to the most common group of neurodegenerative disorders of childhood. We report the clinical data and molecular analysis of a large Brazilian family.

Methods: Family composed of two consanguineous couples and their thirty-two children. Clinical data of ten JNCL patients and molecular analyses on 13 participants were obtained.

Results: The large 1.02 kb deletion was detected. The most severe phenotype, with autistic behavior, tics and parkinsonism was seen in a 12-year-old female and a milder phenotype in a 14-year-old male. Nyctalopia was the first symptom in one deceased child. The visual loss of six patients has been first observed in the school and not at home.

Conclusion: The report highlights the phenotypical intrafamily variation in 10 affected children of this family. Brazil is an emergent country, but there are still limitations to realize clinical propedeutics, as brain NMR, EEG and ERG, in certain poor regions. The molecular investigation of this large family in our metabolic center turned possible the diagnosis, right approach and genetic counseling.

Keywords: Batten disease, Neuronal Ceroid-Lipofuscinoses, Polymerase Chain Reaction

PROTOCOLO CLÍNICO DE ASSISTÊNCIA MULTIPROFISSIONAL A PORTADORES DE MUCOPOLISSACARIDOSES

Holanda, G.B.M.¹; Fernandes, V.J.J.²; Costa, MLF da³.

(1) Residência Multiprofissional em Saúde da Criança (Biologia/Genética); (2) Residência Multiprofissional em Saúde da Criança (Enfermagem); (3) Centro de Reabilitação Infantil – SESAP – RN (Médica/MSc em Genética)

RESUMO

As mucopolissacaridoses (MPS) são um grupo de doenças de depósito lisossômico, hereditárias, raras e causadas pela deficiência das enzimas lisossômicas necessárias para degradar os glicosaminoglicanos (GAGs). Nesses distúrbios, os GAGs não degradados ou parcialmente degradados se acumulam nos lisossomas. As manifestações clínicas das MPS mostram uma evolução crônica e progressiva; são de natureza multissistêmica e incluem hepatoesplenomegalia, disostose múltipla, fácies característica e artropatia grave. As funções auditiva, visual, respiratória e cardiovascular são todas afetadas e, tipicamente, a mobilidade das articulações fica gravemente diminuída. Atualmente, a terapia de reposição enzimática é o tratamento de escolha, e tem representado ganhos significativos na qualidade de vida desses pacientes. Por ser uma patologia caracteristicamente crônica e multissistêmica, os portadores de MPS necessitam de um acompanhamento multiprofissional. Este trabalho se propõe à descrição de protocolo clínico multidisciplinar aplicado a pacientes com MPS dos tipos I, II e VI atendidos no Hospital de Pediatria Professor Heriberto Ferreira Bezerra (HOSPED) no estado do Rio Grande do Norte, como produto das atividades teórico-científicas dos alunos de pós-graduação em residência multiprofissional em saúde da criança do Hospital Universitário. Dentro de uma abordagem clínica integrada, são contemplados, no programa, profissionais de enfermagem, biologia genética, farmácia, psicologia, fisioterapia, nutrição, odontologia e especialidades médicas. O estabelecimento de rotinas e processos faz-se de extrema importância no seguimento desses pacientes, ao passo que viabiliza a sistematização da assistência dando garantias de execução de intervenções seguras e necessárias.

Palavras-chave: Mucopolissacaridose. Assistência integral. Residência multiprofissional em saúde da criança.

PROMOÇÃO DE SAÚDE BUCAL DIFERENCIADA ÀS CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM MPS

CAVALEIRO, Rosely Maria dos Santos^{1,4}; ANDRADE, Roseani da Silva^{2,4}; ALMEIDA, Sâmia Cordovil^{1,4}; MONTEIRO, Laise Pena Braga^{1,4}; SOUZA, Isabel Cristina Neves³; FEIO, Raimunda Helena³; SANTANA DA SILVA, Luiz Carlos⁴.

(1) Curso de Odontologia da Universidade Federal do Pará (UFPA); (2) Curso de Nutrição da UFPA; (3) Hospital Universitário Bettina Ferro de Souza / UFPA; (4) Laboratório de Erros Inatos do Metabolismo – Instituto de Ciências Biológicas / UFPA

RESUMO

As Mucopolissacaridoses (MPS) são causadas por deficiência enzimática. Apresenta manifestações multissistêmicas e progressivas, incluindo a baixa imunidade e, na maioria dos casos, doenças cardíacas, com alto risco de endocardite bacteriana, com o avanço da idade. Os participantes de um projeto de pesquisa aprovado por comitê de ética sob nº 193/2007 (CEP/CCS/UFPA), participaram de um programa de saúde bucal, voltado às suas necessidades especiais. **OBJETIVO:** Compreender a importância de preservar a saúde bucal. **MATERIAIS E MÉTODOS:** Realizou-se pesquisa quali-quantitativa através de entrevista semi-estruturada voltada às preferências de atividades, dieta alimentar, dificuldades na higiene bucal, comportamento e medos no dentista. Os resultados serviram para as reuniões com pacientes e familiares de quatro pessoas com MPS. Utilizou-se o método da observação-participante e a técnica lúdico-pedagógica. Os encontros envolveram: atividades lúdicas, palestras educativas, merenda com dieta não cariogênica e escovódromo adaptado. **Materiais:** macromodelos, macroescova, tigrão de pelúcia com dentes, pincéis, tintas à base d'água, kit de higiene bucal, papel, telas, temas de saúde bucal, tesoura, cola branca, giz de cera, canetas hidrocor, lápis e borracha. **RESULTADOS:** Os resultados mostraram efeito positivo na valorização dos dentes, melhora da técnica de higiene bucal; incentivo à dieta não cariogênica e a constatação das dificuldades de postura e motoras nas atividades subsidiaram as adaptações no escovódromo e consultório odontológico, assim como criaram um vínculo de confiança entre paciente/familiares/odontólogo. **CONCLUSÃO:** A observação de crianças com MPS em atividades lúdicas extraconsultório revelam as dificuldades na coordenação motora para realizar higiene bucal e necessidade de adaptações no consultório. As reuniões fortaleceram o vínculo de confiança entre paciente/familiares/odontólogo. As atividades lúdico-educativas voltados aos familiares e crianças com MPS surtiram efeitos positivos na preservação da saúde bucal por reduzir o risco de endocardite infecciosa e facilitar procedimentos no consultório.

Palavras-chave: Mucopolissacaridose. Endocardite bacteriana. Saúde bucal. Técnicas de Higiene bucal.

EXPERIÊNCIA DO CENTRO DE REFERÊNCIA EM OSTEÓGENESIS IMPERFECTA DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE

FÉLIX, Têmis M.; BITTAR, Camila M.; VAIRO, Filippo P.; CARVALHO, G.;
ZAMBRANO, Marina.

Serviço de Genética Médica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre

RESUMO

Em dezembro de 2001 o Ministério da Saúde estabeleceu Centros de Referência em *Osteogenesis Imperfecta* (CROI) no Brasil. Entre os 10 hospitais cadastrados, o HCPA foi a instituição credenciada no RS. Este trabalho tem o objetivo de relatar a experiência do CROI-RS. Os pacientes avaliados no CROI-RS são atualmente atendidos por uma equipe multiprofissional constituída por geneticista, nutricionista, fisioterapeuta, ortopedista, pediatra e dentista. Os pacientes são avaliados clinicamente a cada 2-6 meses, quando é realizada a indicação de tratamento medicamentoso com bifosfonados. Desde a criação do CROI-RS, 90 pacientes de 58 famílias foram atendidos. A idade de primeiro atendimento variou de 1 dia a 53 anos de idade, com mediana de 8 anos de idade. 54,4% dos pacientes são do sexo feminino e 45,6 % do sexo masculino. Em relação ao tipo de *Osteogenesis Imperfecta* (OI) foram atendidos 42 casos de OI tipo I (46,7%), 13 casos OI tipo III (14,4%), 34 OI tipo IV (37,8%) e 1 OI tipo V(1,1%). 28% dos casos apresentaram fraturas identificadas ao nascimento. Em relação à mobilidade, 15,6 % dos casos eram restritos ao leito ou cadeira de rodas e 10% eram capazes de andar com auxílio ou somente curtas distâncias no momento da primeira avaliação. Entre as características clínicas, 23 casos (25,6%) apresentavam *dentinogenesis imperfecta*, 71 (78,9%) escleróticas azuladas e 6 (6,7%) escleróticas cinzas. Até o momento, foi realizada indicação de pamidronato cíclico em 45 pacientes, em pacientes com OI tipo III ou IV ou tipo I com 2 ou mais fraturas anuais ou fratura de coluna. Em 17 pacientes foi indicada terapia com alendronato. Estes dados demonstram que a OI é uma patologia freqüente no nosso meio, apresentando expressividade variável, requerendo atendimento por equipe mutiprofissional. O diagnóstico preciso, aliado ao tratamento adequado permite uma melhor qualidade de vida nestes indivíduos.

Palavras-chave: Osteogenesis Imperfecta, epidemiologia, tratamento com bifosfonados.

***DEMANDAS JUDICIAIS EM SAÚDE: O EXEMPLO DA LARONIDASE PARA O TRATAMENTO DA
MUCOPOLISSACARIDOSE TIPO I***

Boy, Raquel^{1,10}; Krug, Barbara² Santana-da-Silva- Luiz⁴; Steiner, Carlos⁵; Acosta, Angelina⁶; Ribeiro, Erlane⁷; Galera, Francis⁸; Braz, Ana Beatriz; Braz, Marlene¹⁰; Schwartz Ida¹¹, em nome dos investigadores do projeto **MCT/CNPq/MS-SCTIE-DECIT 033/2007**

1-Departamento de Pediatria UERJ, Rio de Janeiro, RJ, 1, 10-Departamento de Ciências Sociais, ENSP/FIOCRUZ- Rio de Janeiro, RJ, 2, 11 Serviço de Genética Médica, HCPA, Departamento de Genética, UFRGS, Porto Alegre, RS, 3-Departamento de Medicina Interna, UFRGS, Porto Alegre, RS, 4-Laboratório de erros Inatos do Metabolismo, Instituto de Ciências Sociais, UFPA, Belém, PA, 5-Departamento de Genética Médica, Faculdade de Medicina, UNICAMP, Campinas, São Paulo, SP, 6-Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina, UFBA, Salvador, BA, 7- Hospital Infantil Albert Sabin, Fortaleza, CE, 8- Unidade de Genética Médica e Biologia Molecular, UNIC- Cuiabá, MT, 9-Procurador Federal da República, Faculdade de Direito, UFRGS, Porto Alegre, RS, Brazil

A Mucopolissacaridose tipo I (MPSI) é uma doença rara cujo tratamento se dá com laronidase, medicamento órfão, aprovado pelo FDA e EMEA desde 2003 e ANVISA desde 2005. A laronidase não está incluída no Componente Especializado de Assistência Farmacêutica. O acesso se dá, predominantemente, por via judicial, sendo pouco conhecidos os dados processuais. **Objetivos:** Caracterizar as ações judiciais envolvendo laronidase em âmbitos estadual e federal. **Metodologia:** Estudo observacional, transversal e retrospectivo aprovado pelas instâncias éticas competentes. Utilizado instrumento específico formulado e analisado por advogados, médicos e economistas. As solicitações foram identificadas a partir de contato com Secretarias de Estado do RS, fóruns do Estado do RJ e RS e Departamento de Assistência Farmacêutica do Ministério da Saúde. Período das ações: maio/2004 a set/2007. Coleta dos dados: janeiro a agosto/2008 e julho/2009. **Resultados:** Analisados 16 processos judiciais, 10 Estaduais (RS-07, RJ-03) e 06 federais oriundos do PR(2), BA (01), MG (02) e GO (01). 17 demandantes compunham os processos, maioria do sexo feminino (09/17), menores de 18 anos de idade (15/17), todos com apenas um demandante em litisconsórcio ativo, egressos de pesquisa clínica (08/17). Processos movidos por advogados particulares (10/16) e Ministério Público (06/16). Origem das prescrições médicas: SUS (13/16) e particulares (03/16). Prescritores: geneticistas clínicos (12/15), pediatra (01/15), cardiologista (01/15), hematologista (01/15). Antecipação de tutela e liminar favorável em 100% casos. Argumentos para concessão: direito à saúde (12/16) e laudos médicos (12/17). Contestação do Réu (12/16): Previsão no impacto no orçamento público (08/12), Ética aplicada à alocação de recursos escassos (08/12), Participação em Protocolos de Pesquisa (06/12). Perícias médicas (03/16) ratificaram a necessidade do medicamento. **Conclusões:** A constituição brasileira reforça o direito à assistência farmacêutica, inclusive para o tratamento de doenças de alto custo. Financiamento público de drogas órfãs representa um desafio especialmente para países em desenvolvimento e com sistema universal de saúde. Questões éticas acerca de pesquisas em seres humanos precisam ser discutidas. A criação de mecanismos de sustentabilidade a longo prazo do tratamento de doenças órfãs, a exemplo da MPSI, deva ser estimulada levando-se em conta análises periódicas de riscos/custos e benefícios à sociedade e baseadas em protocolos clínicos periodicamente revisados.

Palavras-chave: Judicialização da saúde. Assistência farmacêutica. Medicamentos órfãos. Doenças raras.

ALTERAÇÕES AUDITIVAS EM PACIENTES COM MUCOPOLISSACARIDOSE (MPS) DO ESTADO DA BAHIA

PAULON, RMC^{1,2}; FERNANDES, LC^{1,3,4}; SALLES, C⁵; ACOSTA, AX^{2,5,6}; ABÉ-SANDES, K^{1,2}.

(1) Universidade do Estado da Bahia – UNEB; (2) Laboratório Avançado de Saúde Pública - LASP/ CPqGM/ FIOCRUZ;

(3) Escola Baiana de Medicina e Saúde Pública – FBDC; (4) União Metropolitana de Educação e Cultura- UNIME; (5)

Faculdade de Medicina da Bahia– UFBA; (6) Hospital Universitário Professor Edgar Santos - HUPES.

RESUMO

INTRODUÇÃO: MPS são doenças metabólicas hereditárias caracterizadas pelo funcionamento deficiente de determinadas enzimas lisossomais, resultando no acúmulo de glicosaminoglicanos, comprometendo a função celular e orgânica. Deficiência auditiva é uma frequente manifestação nesses indivíduos, podendo correlacionar-se à otite média serosa secundária, à disfunção da tuba auditiva e ao espessamento crônico da mucosa da orelha média. **OBJETIVOS:** Este estudo investigou alterações auditivas em pacientes com MPS atendidos no HUPES/UFBA, caracterizando perfil audiológico quanto ao tipo e grau de perda, configuração audiométrica e localização da alteração. **METODOLOGIA:** Estudo observacional descritivo. Amostra: 12 pacientes, com idades entre 1 e 19 anos, ambos os sexos, devidamente diagnosticados com MPS. Submeteram-se os pacientes à avaliação otorrinolaringológica no HUPES/UFBA e avaliação fonoaudiológica na UNIME, através dos exames audiológicos imitanciométrie, audiometria tonal liminar, emissões otoacústicas transientes (EOAT) e potenciais evocados auditivos de tronco encefálico (PEATE). **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** Queixas auditivas mais frequentes: otalgia (41,67%) e otite (100%) recorrentes. Otorréia e quadro sugestivo de rinosinusite crônica estiveram presentes em toda amostra. Resultados imitanciométricos: curvas timpanométricas tipos “A”, “As”, “B” e “C” com ausência dos reflexos acústicos estapedianos. Quatro pacientes realizaram audiometria tonal, resultando: perda auditiva condutiva de grau leve e perda mista severa, em ambos pacientes bilateralmente; nos outros dois casos, um apresentou orelha direita normal e perda auditiva condutiva leve à esquerda, enquanto o outro apresentou perda mista moderada na orelha direita e perda condutiva leve à esquerda. Um paciente realizou EOAT com presença destas na orelha direita e ausência à esquerda. Dois pacientes submeteram-se aos PEATE, resultando: ausência de distúrbios retrococleares em um e possibilidade de alteração retrococlear no outro. **CONCLUSÃO:** Pacientes com MPS podem apresentar alterações de orelha média e interna ou até de origem central. As manifestações clínicas decorrentes da MPS são progressivas e multi-sistêmicas, requerendo monitoramento audiológico, com avaliações periódicas da audição.

Palavras-chave: Fonoaudiologia. Alterações Auditivas. Mucopolissacaridose.

**HIPERMETABOLISMO EM PACIENTES COM DOENÇA DE GAUCHER TIPO I, EM TRE:
AVALIAÇÃO DO GASTO ENERGÉTICO BASAL POR CALORIMETRIA INDIRETA**

DONEDA Divair¹; LOPES André L²; OLIVEIRA Álvaro R²; MOULIN Cileide C³; SCHWARTZ Ida V D^{1,4,5}

(1) Programa de Pós Graduação em Ciências Médicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Brasil; (2) Escola de Educação Física, UFRGS, Brasil; (3) Curso de Nutrição, Faculdade de Medicina, UFRGS; (4) Serviço de Genética Médica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brasil; (5) Departamento de Genética, UFRGS, Brasil

RESUMO

INTRODUÇÃO: A doença de Gaucher (DG) é caracterizada pela heterogeneidade clínica e está associada a anormalidades metabólicas, tais como o aumento do gasto energético em repouso. **OBJETIVOS:** Avaliar o estado nutricional e o gasto energético basal (GEB) de uma amostra de pacientes com DG tipo I acompanhados no Centro de Referência do Rio Grande do Sul – Brasil. **PACIENTES E MÉTODOS:** O estado nutricional dos pacientes foi avaliado por meio do índice de massa corporal (IMC). Quatorze pacientes (masculino=6) e 14 controles saudáveis, pareados por sexo, idade e IMC, foram incluídos no estudo. O GEB foi aferido por meio de calorimetria indireta. **RESULTADOS:** A média de idade e de IMC dos pacientes e dos controles foi de 32,8±17,6 e 32,1±16,6 anos e 23,3±3,1 e 22,4±3,1kg/m², respectivamente. Doze pacientes estavam recebendo terapia de reposição enzimática (TRE) (média de tempo de tratamento = 5,2 ± 4,3 anos; média de dose de imiglucerase= 24,2±7,3 UI/kg/inf. de imiglucerase). O diagnóstico do estado nutricional (n=14) apontou 5 pacientes (36%) com sobrepeso e 9 (64%) eutróficos. A média de GEB dos pacientes em TRE (n=12) foi 27,1% maior do que a dos controles (p=0,007). O GEB de pacientes em TRE (n=12) comparado aos sem TRE (n=4) não apresentou diferença (p=0,92). Comparando o GEB dos pacientes em TRE e o de seus controles com o GEB estimado pela equação de Harris-Benedict, observa-se que os pacientes apresentaram GEB 6,3% maior do que o estimado (p = 0,1), enquanto que seus controles tiveram GEB 17,0% menor do que o estimado (p=0,001). **DISCUSSÃO E CONCLUSÃO:** O estado nutricional classificado pelo IMC mostrou que a maior parte dos pacientes estava eutrófica, contudo um terço apresentou pré-obesidade. Todos os pacientes, mesmo em TRE, apresentaram um GEB significativamente maior do que os controles. A TRE não consegue normalizar o hipermetabolismo desses pacientes.

Palavras-chave: Doença de Gaucher. Estado Nutricional. Gasto Energético. Calorimetria Indireta.

HETEROGENEIDADE DA PRESCRIÇÃO DE IMIGLUCERASE NO BRASIL: EVIDÊNCIA DE DESPERDÍCIO DE RECURSOS PÚBLICOS

Krug, BC^{1,3}; Laporte, EA¹; Saccilotto, IC²; Vieira, TA²; Schwartz, IVD³; Picon, PD^{1,2,3}

(1) Secretaria Estadual da Saúde do Rio Grande do Sul; (2) Hospital de Clínicas de Porto Alegre; (3) Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Introdução: imiglucerase é um medicamento de alto custo utilizado para o tratamento da doença de Gaucher (DG) e distribuído pelo Ministério da Saúde (MS). A posologia é regulamentada pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) que não é rigorosamente seguido pela maioria dos médicos. Nos últimos sete anos o Estado do Rio Grande do Sul (RS) criou um Centro de Referência para a implementação do PCDT e adequou as doses de imiglucerase de seus pacientes. Em julho de 2009, a otimização da dose se tornou ainda mais necessária em virtude da redução da produção do medicamento em virtude da contaminação dos biorreatores do laboratório fabricante. Objetivo: comparar a dose média utilizada no RS, que segue estritamente as regras do PCDT, com outros 19 Estados brasileiros. Método: uma equipe multidisciplinar visitou 19 Estados e realizou reuniões com médicos, farmacêuticos e gestores da Secretaria da Saúde dos Estados com o objetivo de discussão da complexidade dos casos e da dose utilizada. Resultados: o Brasil tem, atualmente, 606 pacientes em tratamento com imiglucerase. O RS tem 29 pacientes, enquanto que os outros 19 Estados têm 388 pacientes (65% do total). Em julho de 2009 (antes da redução da produção), a dose média / kg para cada infusão era de 26 U ($\pm 14,7$) no RS e 44,0 U ($\pm 17,7$) nos demais. Se a dose dos demais Estados seguisse as recomendações do PCDT, representaria uma economia de aproximadamente R\$ 48 milhões/ano sem prejuízos aos pacientes. Conclusões: existe uma grande heterogeneidade da prescrição de imiglucerase no Brasil em virtude do não cumprimento do PCDT. Tais variações representaram uma evidência de enorme desperdício dos recursos públicos, que poderiam ter sido evitados e utilizados em outra prioridade de saúde pública.

Palavras-chave: Gaucher. Imiglucerase. Prescrição. Heterogeneidade.

Qualidade de Vida e Estado Funcional de pacientes com Mucopolissacaridose em Terapia de Reposição Enzimática

Ribeiro, M.G.¹; Maia Filho, H.S.²; Guerreiro L.B.¹; Horovitz, D.³; Magalhães, T.³; Boy, R.⁴; Acosta, A.X.⁵; Floriano, H.⁵; Santos, E.S.⁶; Schwartz, I.D.⁷; Rocha, N.S.⁷

(1) Universidade Federal do Rio de Janeiro; (2) Universidade Federal Fluminense; (3) Instituto Fernandes Figueira; (4) Universidade do Estado do Rio de Janeiro; (5) Universidade Federal da Bahia; (6) Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas; (7) Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

RESUMO

INTRODUÇÃO: As mucopolissacaridoses (MPS) afetam a qualidade de vida (QV) de forma significativa e variada. A terapia de reposição enzimática (TRE) tem se demonstrado efetiva nas MPS I, II e VI, mas permanecem dúvidas sobre mais ampla eficácia e custo-efetividade. Avaliação da QV pode ser uma forma de observar tais efeitos em aspectos mais subjetivos e individuais. **OBJETIVO:** Avaliar QV e estado funcional (EF) de pacientes com MPS I, II e VI através de dois instrumentos genéricos, comparando aspectos clínicos e terapêuticos. **METODOLOGIA:** Estudo transversal e descritivo onde 36 pacientes foram avaliados através do CHQ-PF50 (QV) e CHAQ (EF). Resultados comparados com aspectos sócio-demográficos e clínicos. Testes para hipótese de normalidade (Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilk), revelaram distribuição normal dos dados, adequada para análise paramétrica. Utilizados testes ANOVA, Bonferroni, X^2 e Pearson (nível de significância 5%). **RESULTADOS:** Dos 36 pacientes, 32 (88,9%) encontravam-se em TRE regular e 32 eram do sexo masculino; média de idade 10,9 anos e de escolaridade, 3,3 anos; distribuição dos tipos: MPS I (n=6), MPS II (n=15) e MPS VI (n=15). Não houve diferença significativa entre tipos de MPS e escores obtidos. Ausência de correlação entre escore do CHAQ e tempo de doença ou número de infusões, mas presença em relação ao número de sistemas/órgãos comprometidos (Pearson 0,584). Pacientes em TRE apresentaram escores mais altos nas seguintes escalas do CHQ: funcionamento físico, limitação emocional-comportamental, limitação física e percepção de saúde global. O escore do CHAQ correlacionou-se positivamente com vários escores do CHQ, bem como a correlação entre várias escalas do CHQ (Pearson entre 0,336-0,864). **CONCLUSÕES:** Os resultados sugerem efeito positivo da TRE em aspectos da QV, particularmente na percepção geral de saúde e limitações físicas e emocionais. Os construtos QV e EF correlacionam-se na avaliação de MPS, reforçando a importância da incorporação desta variável no acompanhamento clínico.

Palavras-chave: Mucopolissacaridose. Qualidade de Vida Relacionada à Saúde. CHQ PF50. CHAQ.

Apoio: MCT/CNPq/MS-SCTIE-DECIT Editais 037/2008 e 067/2009

**AVALIAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA DAS OSTEOCONDRODISPLASIAS
(OCD) DE MANIFESTAÇÃO PERINATAL NA AMÉRICA DO SUL**

**BUCK, Cecília O.B.¹; ORIOLI, Ieda M.²; CASTILLA, Eduardo E.³; DUTRA, Maria da Graça³;
CAVALCANTI, Denise P.¹**

(1) Programa de Genética Perinatal – FCM/Unicamp, Campinas, Brasil; (2) ECLAMC, INAGEMP – UFRJ, Rio de Janeiro, Brasil; (3) ECLAMC – Instituto Oswaldo Cruz/FIOCRUZ, Rio de Janeiro, Brasil

RESUMO

As osteocondrodisplasias (OCD) são um grupo heterogêneo de doenças genéticas que afetam o desenvolvimento do esqueleto, comprometem o crescimento e acarretam alta morbimortalidade infantil. A incidência de 2/10.000 nascimentos é considerada subestimada. O objetivo deste estudo foi avaliar epidemiologicamente as OCD de manifestação perinatal na América do Sul registradas no programa ECLAMC (Estudo Colaborativo Latino Americano de Malformações Congênitas) no período 2000-2007. Os casos foram selecionados a partir de dois códigos específicos de OCD em 133 hospitais de nove países. Os diagnósticos iniciais foram revisados e escalonados em cinco níveis de evidência, sendo o padrão-ouro (nível 1) baseado na avaliação de radiografias disponíveis ou resultado de análise molecular. Utilizaram-se os *softwares* Excell™ 2007 e SPSS 15.0 para Windows™ para análise estatística dos dados. Após a eliminação de 42 casos a prevalência observada foi de 3,2(2,9-3,5)/10.000 (494 casos entre 1.544.498 nascimentos), variando de 1,3(0-4,0)/10.000 (Paraguai) a 5,6(4,8-6,5)/10.000 (Brasil). Em 69% dos casos o diagnóstico foi pré-natal. A mortalidade neonatal precoce foi de 61%. Considerando apenas os casos do nível 1 (219), as OCD foram distribuídas nos seguintes grupos: OI – 31% (62% OI-II); FGFR3 – 30% (54% D. Tanatofórica); Colágeno 2 – 7% (50% Acondrogênese II); Bent bones – 8% (71% D. Campomélica); Costela-Curta-Polidactilia – 6%; outros – 19%. Distribuição semelhante dos dois primeiros grupos foi observada nos demais casos (275) de OCD. A prevalência geral de OI foi 1/13.500 e de Acondroplasia e D. Tanatofórica, ambas 1/20.000. Em conclusão, a prevalência geral observada superou a comumente referida/estimada e, embora ainda possa representar uma subestimativa, ela parece mais próxima da realidade. Além disso, esses resultados também mostram a alta proporção de diagnóstico pré-natal das OCD na América do Sul, bem como reiteram a alta morbimortalidade desse grupo de doenças.

Palavras-chave: Osteocondrodisplasias. Epidemiologia. Prevalência.

MODULAÇÃO DA GRAVIDADE CLÍNICA DA FIBROSE CÍSTICA (FC) MEDIADA POR GENES CANDIDATOS A MODIFICADORES DE ACORDO O GENÓTIPO DO GENE *CFTR*

MARSON, Fernando Augusto de Lima¹; RIBEIRO, José Dirceu¹; BERTUZZO, Carmen Silvia²; RIBEIRO, Antônio Fernando¹.

(1) Departamento de Pediatria - UNICAMP; (2) Departamento de Genética Médica - UNICAMP.

RESUMO

Genes *ACE* (atividade pró-inflamatória), *GCLC* (polimorfismos-129C/T e -350A/G) e *GST(M1,T1,P1)* (ciclo da glutatona), *NOS-1* (resposta antimicrobiana- polimorfismo de repetição AAT, TG1, TG2) e *ADRB2R* (resposta broncodilatadora, polimorfismo-46A/G e -79C/G) foram selecionados como modificadores da FC e associados a gravidade clínica de acordo com a mutação do gene *CFTR*. Método: 181 fibrocísticos. Técnicas: PCR (NESTED e Multiplex)- análise dos polimorfismos de deleção. Polimorfismos do tipo SNPs analisados pela digestão enzimática, gene *ADRB2R* pela PCR ARMS e *NOS-1* pela genotipagem. Variáveis: Escores de Kanga (EK), Shwachman-Kulczycki (ES) e Bhalla, IMC, diagnóstico, início dos sintomas (pulmonar/digestivo), microrganismos isolados, espirometria (CVF, VEF1, CVF/VEF1 e FEF25-75%) e SaO₂. Estatística: teste de regressão logística/linear, significância: 5%. Resultados: Pacientes distribuídos de acordo com o genótipo *CFTR* em 3 grupos (portadores de duas, uma ou nenhuma mutação grave) para a realização das análises. *GSTM1*, *GCLC* (polimorfismo-129C/T) e *GSTP1* sem correlação significativa. *GSTT1*MI*: portadores do alelo codificante tiveram menor IMC (OR: 3,08; IC=1,35-7,09) e ambos alelos nulos menor SaO₂ (OR: 4,27; IC=1,2-20,09) e ES (OR: 9,0; IC=1,47-5,07). Alelo nulo para *T1* associado à infecção pela *Pseudomonas aeruginosa* não mucóide e mucóide (OR: 3,1; IC=1,28-7,56; OR: 4,8; IC=1,69-13,74). *GCLC350(A/G)*: genótipo A/A associado com pior SaO₂ (OR: 5,8; IC=2,31-14,54), EK (p=0,02) e espirometria [FEF25-75% (p=0,01), VEF1/CVF (p=0,02) e VEF1 (OR: 4,6; IC=1,3-5,2)]. *ACE*: alelo D associado ao diagnóstico e início do quadro digestivo precoces (OR: 3,07; IC=1,1-2,61; OR: 8,2; IC=1,4-1,46); e genótipo DD com pior ES (OR: 6,8; IC=1,19-34,21) e infecção pulmonar pelo *Achromobacter xylosoxidans* (OR: 4,5; IC=1,20-17,05). *ADRB2R*: genótipo C/C (polimorfismo+79C/G) associado ao início do quadro pulmonar, digestivo e diagnóstico precoce (p=0,04) e genótipo G/G a pior classificação no EK (p=0,04) e ES (p=0,04). Genótipo A/A (polimorfismo+46A/G) associado com redução do FEV1/CVF (%) após uso do broncodilatador (p=0,02), diagnóstico (p=0,02), idade da 1ª manifestação (p=0,04) e início do quadro pulmonar (p=0,02) precoces. *NOS-1*: mais que 12 repetições AAT associou-se com início das manifestações (p=0,03) e da doença pulmonar (p=0,01), menor FEV1 (p=0,04) e SaO₂ (p=0,03), e infecção pela *Burkholderia cepacia* (OR=2,6; IC: 1,23-2,40). TG1: mais que 16 repetições associou-se a melhor CVF (p=0,03) e FEV1 (p=0,04), porém isolou-se *B. cepacia* precocemente (p=0,03). E, pacientes com mais que 25 repetições TG-2, tiveram *A. xylosoxidans* precocemente (p=0,03) e presença crônica do *Staphylococcus aureus* (OR=2,15). Conclusão: Polimorfismos em diferentes genes podem modular a gravidade da FC.

Palavras-chave: Mucoviscidose. Genótipo-fenótipo. Variabilidade. Modulação gênica.

TERAPIA DE REPOSIÇÃO ENZIMÁTICA NA DOENÇA DE FABRY: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA

ALEGRA, Taciane¹; VAIRO, Filippo^{1,2}; VINHAS DE SOUZA, Monica³; KRUG, Bárbara Correa^{1,3}; SCHWARTZ, Ida Vanessa^{1,2}.

(1) PPG de Genética Médica e Biologia Molecular - UFRGS; (2) Serviço de Genética Médica - Hospital de Clínicas de Porto Alegre; (3) PPG Ciências Médicas-UFRGS.

RESUMO

Na Doença de Fabry (DF) há deficiência da enzima α -galactosidase A, acumulando globotriaosilceramida (GL-3) nos tecidos. Existem dois produtos para terapia de reposição enzimática (TRE) nests pacientes, ambos de aplicação quinzenal: alfavalsidase (0,2mg/kg, produzida em células humanas) ou betagalsidase (1mg/kg, produzida em células CHO); estudos sugerem que ambos teriam propriedades funcionalmente indistinguíveis. Avaliamos, por revisão sistemática da literatura, a eficácia e segurança da TRE na DF. **Metodologia:** Até 10/7/10 dois autores buscaram estudos prospectivos com >5 pacientes comparando alfa ou betagalsidase à outra intervenção nas seguintes bases dados: “Clinical Trials”, “Cochrane Library”, MEDLINE, EMBASE, LILACS. Outros dois revisaram os artigos encontrados, avaliaram a qualidade e extraíram os dados através de regras pré-estabelecidas. **Resultados:** Nove Ensaios Clínicos Randomizados (ECRs) preencheram os critérios de inclusão, somando 187 pacientes; 4/9 compararam alfavalsidase a placebo e 5/9 compararam betagalsidase a placebo. Destes, apenas 1/9 (c/betagalsidase) pesquisou desfechos clínicos (eventos renais, cerebrovasculares ou cardíacos), não evidenciando diferenças na incidência ou velocidade de progressão dos eventos em pacientes com doença renal leve a moderada. A função renal foi avaliada em 2/9 ECRs, nenhum exibiu diferença entre os grupos TRE vs placebo quanto à taxa de filtração glomerular. Dor neuropática foi avaliada em 2/9 ECRs, um reportou melhora no grupo tratado (c/alfavalsidase), em contraste ao outro (c/betagalsidase), que não mostrou diferença entre os grupos. Mensurados níveis GL-3 plasmáticos em 3/9 ECRs, havendo redução significativa após TRE em dois deles. Aferidos depósitos GL-3 no rim (3/9 ECRs), pele (2/9 ECRs) e coração (2/9 ECRs), havendo redução em todos locais com betagalsidase, mas não com alfavalsidase. Ambas as enzimas recombinantes foram consideradas seguras. **Conclusão:** a maioria dos desfechos aferidos nos ECRs foram secundários, com heterogeneidade clínica e poucos pacientes avaliados, limitando as conclusões sobre efeito da TRE na DF. Realizaremos meta-análise dos dados extraídos. **Apoio:** EDITAL MCT/CNPq/MS-SCTIE-DECTI 033/2007

Palavras-chave: terapia de reposição enzimática, Doença de Fabry, alfavalsidase, betagalsidase, revisão sistemática.

Impacto na Qualidade de Vida de Crianças e Adolescentes com Doenças Crônicas que Afetam o Desenvolvimento: Mucopolissacaridoses, Epilepsia e TDAH

Maia Filho, H.S.¹; Ribeiro, M.G.²; Guerreiro, L.B.²; Horovitz, D.³; Magalhães, T.³; Boy, R.⁴; Costa, U.T.¹; Gomes, M.M.G.²; Rocha, N.S.⁵; Schwartz, I.D.⁵

(1) Universidade Federal Fluminense; (2) Universidade Federal do Rio de Janeiro; (3) Instituto Fernandes Figueira; (4) Universidade Estadual do Rio de Janeiro; (5) Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

INTRODUÇÃO: Mucopolissacaridose (MPS), epilepsia e Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) são doenças crônicas que afetam de forma diferenciada o desenvolvimento de crianças e adolescentes e influenciam na Qualidade de Vida (QV) dos pacientes e seus familiares. **OBJETIVO:** Obter informações sobre a QV destas três doenças a partir da aplicação de um instrumento genérico de QV e comparar os resultados obtidos. **METODOLOGIA:** Estudo transversal e descritivo. Aplicação do instrumento de QV (Impact of Childhood Illness Scale/ICIS) a crianças e adolescentes com epilepsia (64), TDAH (92) e MPS (21). Foram utilizados os seguintes testes estatísticos não-paramétricos: Mann-Whitney e Kruskal-Wallis (p de 0,05). **RESULTADOS:** A média de idade (em anos e desvio padrão) em cada grupo foi: epilepsia (11,3 ± 2,9), TDAH (9,6 ± 2,1) e MPS (11,7 ± 4,1), não havendo diferença. Os grupos variaram em sua qualidade de vida, quando comparados os três grupos nos seguintes domínios: impacto no desenvolvimento (MPS > Epilepsia > TDAH) e na família (MPS > TDAH > Epilepsia). Quando comparados dois a dois, a MPS sempre apresentou os piores escores, com significância na comparação com epilepsia em impacto da doença e família (frequência e preocupação); com TDAH em impacto do tratamento (frequência), desenvolvimento (frequência e preocupação). A comparação entre epilepsia e TDAH mostrou piores escores de impacto na família para TDAH. **CONCLUSÕES:** As doenças analisadas afetaram de forma diferenciada a QV Relacionada à Saúde (QVRS) de pacientes e familiares. A doença genética grave com comprometimento sistêmico (MPS) afeta de forma mais intensa a QVRS em diversos aspectos, seguida da doença neurológica (epilepsia). A doença psiquiátrica (TDAH), contudo, pode afetar significativamente a QVRS da família, apesar de menor gravidade de complicações físicas.

Palavras-chave: Mucopolissacaridose. Qualidade de Vida Relacionada à Saúde. Epilepsia. TDAH.

Apoio: MCT/CNPq/MS-SCTIE-DECIT Editais 037/2008 e 067/2009

MUCOPOLISSACARIDOSE TIPO I: ESTUDO DA HISTÓRIA NATURAL BASEADO EM ASPECTOS ECONÔMICOS

BITENCOURT, Fernanda¹; FEDERHEN, Andressa¹; ÁVILA, Mayna¹; SCHWARTZ, Ida^{1,2}

(1) Serviço de Genética Médica - Hospital de Clínicas de Porto Alegre; (2) Departamento de Genética - Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

RESUMO

Com o objetivo de contribuir para a caracterização dos aspectos econômicos da história natural da mucopolissacaridose tipo I (MPS I) no Brasil, foi realizado um estudo retrospectivo e longitudinal no qual foram avaliados 13 pacientes acompanhados regularmente, desde o seu diagnóstico, pelo SGM/HCPA. Os pacientes foram analisados em relação ao número de consultas, internações, cirurgias, exames e medicamentos utilizados durante o período pré (n=13 pacientes; mediana de tempo=4 anos) e pós (n=9; mediana da idade de início da TRE=9 anos; mediana de tempo em TRE=4 anos) terapia de reposição enzimática (TRE). Essas variáveis também foram analisadas segundo a gravidade da MPS I (fenótipos atenuado=53,8%; grave=46,2%) e tempo de doença. **Resultados:** 1) *Consultas:* a média anual de consultas pré-TRE ($7,95 \pm 1,61$) não diferiu em relação ao número de consultas pós-TRE ($6,03 \pm 1,40$), ao fenótipo (atenuado= $6,54 \pm 1,20$; grave= $7,34 \pm 2,56$) e ao tempo de doença. 2) *Internações:* a média anual do número de internações no período pré-TRE ($0,01 \pm 0,003$) diferiu em relação ao período pós-TRE ($0,09 \pm 0,04$; $p < 0,001$), ao fenótipo (atenuado= $0,01 \pm 0,004$; grave= $0,07 \pm 0,04$; $p = 0,013$) e ao tempo de doença ($p < 0,001$) 3) *Cirurgias:* a média anual do número de cirurgias pré-TRE ($0,47 \pm 0,17$) não diferiu em relação ao número de cirurgias pós-TRE ($0,42 \pm 0,14$), ao fenótipo (atenuado= $0,14 \pm 0,15$; grave= $0,50 \pm 0,18$) e ao tempo de doença.; 4) *Exames:* os pacientes pós-TRE realizam mais exames ($31,36 \pm 2,80$ /ano) que os pacientes pré-TRE ($13,17 \pm 3,39$ /ano) ($p = 0,002$), principalmente durante o primeiro ano pós-TRE. Não foi encontrada diferença significativa em relação ao fenótipo (atenuado= $19,87 \pm 1,46$; grave= $20,78 \pm 4,73$) e ao tipo de doença. 5) *Medicamentos:* os pacientes pós-TRE utilizam mais medicamentos ($27,66 \pm 3,14$) que os pacientes pré-TRE ($7,00 \pm 2,15$, $p < 0,001$), assim como os pacientes graves ($22,33 \pm 3,04$) apresentam tendência a utilizar mais medicamentos que os atenuados ($12,33 \pm 2,15$, $p = 0,05$). **Discussão/Conclusões:** Os nossos dados são limitados pelo pequeno tamanho amostral, mas sugerem que, em nosso Centro, a TRE não alterou de forma significativa a história natural da MPS I. Isto pode ser explicado pela idade relativamente alta de início do tratamento. Espera-se, com este estudo, contribuir para posteriores estudos de custo-efetividade na área.

Palavras-chave: Mucopolissacaridose tipo I. História natural. Terapia de Reposição Enzimática.

Apoio: CNPq

SUPOORTE VENTILATÓRIO MECÂNICO NO TRATAMENTO DA APNÉIA DO SONO E INSUFICIÊNCIA RESPIRATÓRIA CRÔNICA NAS MUCOPOLISSACARIDOSES

TAVARES, Leonardo Augusto Fogaça¹; FILHO, José Semionato¹; MUZZI, Alexandra¹;
CORRÊA, Camila Ferreira¹; OLIVEIRA, Cibele Cardozo¹; PENNA Andréa¹; LUCENA, Aline
Moreira¹; COELHO, Silvia Ferreira Dias¹; CARVALHO, Soraia Santos¹

(1) Hospital Infantil João Paulo II / Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais (FHEMIG)

RESUMO

Na fase mais avançada das mucopolissacaridoses (MPS), ocorre comprometimento respiratório. Isso pode ser devido à fraqueza muscular respiratória, que ocasiona prejuízo na ventilação pulmonar, na capacidade do paciente tossir, deformidades torácicas e escoliose, que agravam mais o processo restritivo. Associado a falência ventilatória com hipoventilação alveolar e esforço respiratório tem-se os distúrbios do sono. Recursos como manobras com ambú, tosse assistida na vigência de hipersecreção em vias aéreas e suporte ventilatório mecânico (SVM) não-invasivo (VNI) ou invasivo (VI) são empregados no tratamento das alterações respiratórias crônicas e do sono de pacientes com MPS. Esses recursos constituem parte do tratamento, adjuvante a terapia de reposição enzimática (TRE), da insuficiência respiratória crônica e dos distúrbios do sono. Espera-se como resultado diminuição das atelectasias, infecções, internações hospitalares, intubação endotraqueal e traqueostomia. A sobrevida pode ser aumentada.

Objetivo: Descrever o uso do SVM no Programa de MPS/HIJPII. **Pacientes e Métodos:** Estudo descritivo, retrospectivo. Coleta de dados: janeiro de 2007 a junho de 2010. Incluiu-se todos pacientes avaliados pelo Programa. **Resultados:** Pacientes avaliados: 25, em TRE: 16, iniciou SVM: 12 (VNI: 3 MPS I, 7 MPS VI e 1 MPS II; VI 24 horas: 1 MPS VI). Medianas: idade no momento do SVM: 9 anos, tempo de monitoramento no Programa: 3,5 anos. SVM por insuficiência respiratória crônica: 4. Óbitos: 1 MPS VI sem SVM por falência cardíaca em TRE e 1 MPS VI com VNI em TRE por hipertensão intracraniana. Medianas: número de internações hospitalares/paciente por piora respiratória: pré-SVM: 3, pós-1 ano de SVM: zero; capacidade vital (% previsto na espirometria): usuários de SVM: pré-SVM: 37%, pós-SVM: 48%; não-usuários de SVM: 70%. Polissonografia alterada: pré-SVM: 9, pós-SVM: zero. Nenhum paciente utilizou SVM preventivo. **Conclusão:** SVM constitui uma modalidade de tratamento adjuvante à TRE para insuficiência ventilatória crônica e distúrbios do sono em pacientes com MPS.

Palavras-chave: Mucopolissacaridoses. Suporte ventilatório mecânico. Síndrome de apnéia do sono. Insuficiência respiratória. Tratamento.

A História Natural da Mucopolissacaridose Tipo I em uma amostra de pacientes brasileiros.

**PINTO, Louise L.C.^{1,3}; DORNELLES, Alícia D.²; DE PAULA, Ana Carolina³; STEINER, Carlos Eduardo³;
LOURENÇO, Charles M.³; KIM, Chong A.³ HOROVITZ, Dafne D.G.³ RIBEIRO, Erlane M.³;
VALADARES, Eugênia R.³; DE SOUZA, Isabel C.N.³; SOBRINHO, Ruy P.O.³; SCHWARTZ, Ida V. D.^{1,3,4}**
¹Serviço de Genética Médica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre; ²Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; ³ Rede MPS Brasil; ⁴Departamento de Genética, Universidade Federal do Rio Grande do Sul;

RESUMO

Introdução: A Mucopolissacaridose tipo I (MPS I) é uma doença lisossômica rara, causada pela deficiência da enzima alfa-iduronidase, com acúmulo progressivo dos glicosaminoglicanos. Os pacientes podem apresentar alterações esqueléticas, infecções respiratórias (IR) e comprometimento do sistema nervoso central. Há poucos estudos na literatura sobre sua história natural. **Objetivo:** Caracterizar a história natural de uma amostra de pacientes brasileiros com MPS I. **Material e Métodos:** Estudo retrospectivo, longitudinal. Foram coletados dados de pacientes investigados pela Rede MPS Brasil em dois momentos: ao diagnóstico (T1; n=37) e, em média, 3,5 anos após [T2; n=23/37; fenótipo grave=13, atenuado=10; em terapia de reposição enzimática (TRE) =15; em transplante de medula óssea (TMO)=1]. A análise comparativa foi realizada nos 23 pacientes que fizeram as 2 avaliações. **Resultados:** Em 27/36 pacientes, as manifestações clínicas iniciaram durante primeiro ano de vida. A sintomatologia inicial (SI) foi bastante heterogênea: gibosidade (n=7), alterações articulares (n=6) e IR (n=5) as mais frequentes. Sete pacientes faleceram entre T1 e T2 e a mediana do óbito foi 2,7 anos. Dois pacientes faleceram por IR e um por complicações do TMO. A mediana de sobrevida global pela análise de Kaplan-Meier foi de 6,3 anos. A probabilidade de sobrevivência 2 anos após SI foi de 91% e 8,5 anos após SI foi de 71%. Foi observado aumento da prevalência de: atraso na linguagem, adenoidectomia, Síndrome da Apnéia do Sono, cardiopatia, contraturas articulares e baixa estatura. Oito pacientes iniciaram a TRE antes dos 5 anos, sendo a mediana em TRE de 3 anos. **Conclusões:** Nossos dados demonstram que a MPS I é uma doença progressiva, de início precoce, alta mortalidade e que a presença de várias comorbidades pode interferir na rotina dos pacientes e familiares. Através do melhor entendimento sobre o mecanismo dessa doença poderão ser produzidas ferramentas que permitam o melhor acompanhamento desses pacientes.

Palavras-chave: MPS I. Pacientes brasileiros. História natural. Sintomatologia inicial.

DOENÇAS RARAS NO BRASIL

Micheletti, Cecília^{1,2} Vertemati, Tânia¹ ; Roldan, Emilio³ ;Llera, Virginia³

(1) Instituto Canguru (2) Setor de genética e Erros Inatos do Metabolismo - Departamento de Pediatria – UNIFESP (3) Fundacion GEISER

INTRODUÇÃO: A Fundação GEISER (Grupo de Enlace, Investigacion y Soporte de Enfermedades Raras de Latino America), é uma organização não governamental Latino-americana, membro mutuo da EURORDIS (European Organization for Rare Diseases) e NORD (National Organization for Rare Disease), tem como modelo de trabalho o estilo “guarda-chuva” promovendo a organização das Doenças Raras (DR) em todos os países da América Latina. Em 2009 inicia a sua atuação no Brasil **OBJETIVO:** Descrever as atividades sobre as DR no Brasil. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** Para iniciar os trabalhos no Brasil, a GEISER designa uma delegada, sendo esta a coordenadora médica do Instituto Canguru (IC) e do departamento científico de Associação de Pacientes com Doenças Genéticas da Sociedade Brasileira de Genética Medica (SBGM) e geneticista do Departamento de Pediatria da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), passa a organizar eventos no Brasil e com o apoio e participação de diversas instituições científicas e de associações de pacientes organiza o *I Congresso Brasileiro de Doenças Raras* que acontece em novembro/09, na Câmara Municipal de São Paulo, promovendo uma discussão entre a sociedade civil, autoridades públicas, academia e empresas farmacêuticas. Desta discussão resulta documento com propostas de trabalho que está sendo encaminhado a diversos setores do governo e entidades afins. Organizamos a *Primeira Caminhada de Apoio ao Paciente de Doenças Raras* no dia internacional das doenças raras, com a participação de 1000 pessoas e 47 associações de pacientes. **CONCLUSÃO:** Baseado nos trabalhos e debates ocorridos no Congresso, foi redigido documento contendo ações propostas para mudar o cenário atual das DR no Brasil. Este documento está sendo encaminhado a diversos setores do governo e de entidades afins. Todos os trabalhos com DR no Brasil foram apresentados no *II Encuentro Latino Americano y Caribe de Enfermedades Raras* que ocorreu dentro da *Conferência Internacional de Doenças Raras e Medicamentos Órfãos (ICORD) 2010*.

Palavras-chaves: Doenças Raras, Medicamentos órfãos, eventos

DISPLASIAS ÓSSEAS LETAIS EM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE MINAS GERAIS

GALVÃO, HCR¹; SILVA, VSX¹; ORDONES, MB¹; AMARAL, TDN¹; CAMPOS, AS¹; AGUIAR, RALP¹; AGUIAR, MJB¹.

(1) Serviço de Genética Médica da Universidade Federal de Minas Gerais.

RESUMO

Introdução: Displasias ósseas letais (DOL) são desordens do desenvolvimento osteocondral que levam à morte intra-uterina ou logo após o nascimento. Marcadores pré-natais alertam para a suspeita diagnóstica. O diagnóstico definitivo, porém, é estabelecido após o nascimento, baseado principalmente em dados clínicos e radiológicos. **Objetivos:** Determinar a prevalência de DOL na maternidade do Hospital das Clínicas da UFMG, entre agosto/1990 e dezembro/2009. **Métodos:** Trabalho descritivo baseado em banco de dados do Estudo Colaborativo Latino-Americano de Malformações Congênitas (ECLAMC), no Hospital das Clínicas da UFMG, que registra todos os recém-nascidos vivos (RNV) e mortos (RNM) com anomalias congênitas. Todo RNV com malformações dá origem a um controle. Foram estudados os RNV e RNM com DOL no período proposto. **Resultados:** Foram identificados 54 casos em 47.683 nascimentos (11,32:10.000): Vinte e oito com diagnóstico de *Osteogenesis Imperfecta* tipo IIA (5,86:10.000), 17 de Displasia Tanatofórica (3,57:10.000), três (0,63:10.000) de Acondrogênese e um caso (0,21:10.000) das seguintes: Displasia Campomélica, Síndrome de Ellis-van Creveld, Fibrocondrogênese, Hipocondrogênese, Síndrome de Jeune e Síndrome Costela Curta-Polidactilia (tipo não especificado). Em 48 casos, havia relato de ultrassonografia pré-natal com detecção de marcadores de displasias ósseas. São eles: encurtamento de ossos tubulares (37 casos-68,5%), tórax hipoplásico ou hipoplasia pulmonar (31 casos-57,4%), fêmur encurvado (14 casos-25,9%), mineralização óssea reduzida (14 casos-25,9%), sinais de fratura (7 casos-13%), platispondilia (3 casos-5,6%). Outros achados mostraram-se prevalentes: polidrâmnio (16 casos-29,6%), bossa frontal (12 casos-22,1%) e hidropisia (3 casos-5,6%). **Conclusão:** A incidência de DOL encontrada é maior que aquela descrita na literatura provavelmente por este ser um hospital de referência. A detecção de marcadores ultrassonográficos relacionados às DOL é importante, mas não representa o estabelecimento de diagnóstico definitivo. A comunicação com pais deve ser cuidadosa e solícita, atentando-se para o fato de que precipitações na revelação do prognóstico podem ser nocivas e algumas vezes equivocadas.

Palavras-chave: Displasias ósseas letais; marcadores ultrassonográficos; diagnóstico.

AVALIAÇÃO GENÉTICA DA INFERTILIDADE MASCULINA

MAIA, LMA¹; GALVÃO, HCR¹; AGUIAR, RALP¹;

(1) Serviço de Genética Médica da Universidade Federal de Minas Gerais.

RESUMO

Infertilidade masculina é uma das principais indicações de tratamento de reprodução assistida. Dentre as causas de infertilidade cita-se: infecções, traumas, exposição a drogas ou radiação, doenças endócrinas e anomalias congênitas. Anormalidades cromossômicas podem ser encontradas em homens inférteis com prevalência aumentada comparada com a população geral. Anomalias genéticas podem estar associadas em casos de oligoasteno/azoospermia não obstrutiva. A agenesia de ductos deferentes (ADD) pode compor o espectro da Fibrose Cística ou estar associada a casos de agenesia renal. Nesta situação, é entidade genética heterogênea que traz desafios ao aconselhamento pré-concepcional. **Métodos:** estudo retrospectivo de casais avaliados no Serviço Especial de Genética do Hospital das Clínicas da UFMG, no período de junho/1991 a junho/2010, encaminhados para aconselhamento genético após diagnóstico de infertilidade masculina e indicação de tratamento por injeção intracitoplasmática de espermatozóide. **Objetivo:** identificar as principais causas de infertilidade por fator masculino e o resultado do estudo cromossômico e de outros exames complementares. **Resultados:** foram identificados 81 casais diagnosticados como inférteis por fator masculino, sendo 17 (20,99%) devido ADD uni ou bilateral. Vinte e seis casos (32,1%) tinham diagnóstico de azoospermia, sendo 19 (23,46% dos casais) por obstrução de vias excretoras. A principal causa de azoospermia foi ADD uni ou bilateral (13 casos – 50% daqueles com azoospermia). Foram observadas anormalidades cromossômicas em 5 pacientes (6,17%), sendo 4 (4,94%) com Síndrome de Klinefelter. Apenas um paciente com ADD apresentou alteração no estudo cromossômico e 5 deles (29,41% daqueles com ADD, 71,43% daqueles submetidos a exame ultrassonográfico) tinham agenesia renal associada. **Conclusão:** a avaliação cromossômica deve ser oferecida a todo homem com infertilidade antes da utilização de técnicas de reprodução assistida. Como a entidade ADD pode estar associada casos de agenesia renal, deve-se realizar ultrassonografia de vias urinárias de todos os pacientes com diagnóstico clínico de agenesia de deferente.

Palavras-chave: Infertilidade masculina; Agenesia de deferentes; Estudo cromossômico.

Avaliação de Tecnologias de Saúde para as Doenças Raras: um modelo markoviano para Doença de Fabry (DF), Terapia de Reposição Enzimática considerando (TRE).

VINHAS DE SOUZA, Monica¹; SCHWARTZ, Ida Vanessa Doederlein^{1,2}.

(1) Universidade Federal do Rio Grande do Sul/UFRGS; (2) Serviço de Genética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre/HCPA.

RESUMO

A Doença de Fabry (DF) é uma doença lisossomal, de herança ligada ao X, causada pela deficiência da enzima alfaGAL-A. Sua incidência no Brasil é desconhecida, no mundo é estimada em 1:40.000-1:100.000 dos RNs masculinos. A deficiência desta enzima leva ao acúmulo de GB3 nas células, e a DF evolui com neuropatia periférica, doença cerebrovascular e cardiovascular e insuficiência renal. A insuficiência renal é a principal causa de morbi-mortalidade nesta população e sua fase final inclui diálise. Existem duas enzimas recombinantes licenciadas para a terapia de reposição enzimática (TRE) na DF: a agalsidase alfa licenciada apenas na Europa, e a agalsidase beta licenciada no Brasil e no resto do mundo. Seus custos são altos, cerca de 170 mil dólares/paciente/ano. Porém, a hemodiálise é também um procedimento de alto custo realizado em centros de alta complexidade. Construímos um modelo markoviano para avaliar o desenvolvimento de doença renal na DF, levando em conta a probabilidade de evolução da doença renal naqueles tratados e não tratados com TRE. Avaliamos ainda os custos e custo-efetividade associados. A metodologia empregada envolveu um modelo markoviano com 4 estágios de doença renal e ciclos temporais fixos de um ano. As probabilidades de mudança de estágios com e sem TRE foram avaliadas. A perspectiva adotada foi a do SUS. Como resultado principal o modelo mostrou uma significativa redução na probabilidade de evolução da doença renal com uso da TRE naqueles tratados em estágios iniciais da disfunção renal. O modelo não incluiu os aspectos da qualidade de vida que serão adicionados numa nova avaliação. Um aspecto relevante foi que nosso modelo utilizou-se de desfechos clínicos, algo inovador na área de avaliação de tecnologias de saúde (ATS) no campo das doenças raras. A modelagem de ATS para doenças raras é ainda um tópico em desenvolvimento. **Apoio CNPq /MS-SCTIE-DECITn33/2007 e 37/2008.**

Palavras-chave: Avaliação de Tecnologias de Saúde. Doença de Fabry. Doenças Raras. Terapia de Reposição Enzimática.

**X-LINKED ADRENOLEUKODYSTROPHY IN SOUTH AMERICAN PATIENTS:
IDENTIFICATION OF 23 MUTATIONS IN THE *ABCD1* GENE IN 24 INDEX CASES AND 83
RELATIVES**

PEREIRA, Fernanda dos Santos^{1,3}; GIUGLIANI, Roberto^{1,2,3,4}; BLANK, Deborah²; CASTILHOS, Raphael Machado^{2,3}; HABEKOST, Clarissa Toller²; CARVALHO, Gerson da Silva²; GIULIANI, Liani⁷; KIM, Chong Ae⁸; HONJO, Raquel⁸; LOURENÇO, Charles Marques⁹; SANTOS, Mara Lúcia Schmit Ferreira¹⁰; VARGAS, Carmen Regla⁵; MATTE, Ursula da Silveira¹ and JARDIM, Laura Bannach^{2,3,6}

(1) Centro de Terapia Gênica e (2) Serviço de Genética Médica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre; (3) Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas e Departamentos de (4) Genética, de (5) Análises e de (6) Medicina Interna, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil; (7) Centro Integrado de Neurologia, Genética e Reabilitação, Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brazil; (8) Instituto da Criança, São Paulo, Brazil; (9) Hospital de Clínicas de Ribeirão Preto, São Paulo, Brazil; (10) Hospital Pequeno Príncipe, Curitiba, Paraná, Brazil

Abstract

X-linked adrenoleukodystrophy is caused by a defect in the gene for the adenosine triphosphate (ATP)-binding cassette *ABCD1*. This gene codes for ALD protein (ALDP), a peroxisomal membrane protein that belongs to the ATP-binding cassette superfamily of membrane transport proteins. In this study, we analyzed the *ABCD1* gene in X-ALD patients and relatives from 34 unrelated families. Methods: Male ALD patients from Brazil and Uruguay have been previously diagnosed by VLCFA analysis. Families were then invited to participate in molecular studies to improve genetic counseling. After consent, blood was collected and DNA was extracted. All samples were screened by SSCP analysis of PCR fragments, followed by automated DNA sequencing to establish the specific mutation in each family. Results: We identified twenty-three different mutations, of which 12 were novel. This population had an important allelic heterogeneity, as only p.Arg518Gln was found in two families, all other mutations being private. Intra-familial phenotype variability was observed in all families. Twenty one families were sufficiently studied in order to define mother carrier status and two *de novo* mutations were found (2/21, or 10%). Conclusions: This study extends the spectrum of mutations in X-ALD and confirmed the usual rate of *de novo* mutations.

Palavras-chave: X-linked adrenoleukodystrophy. X-ALD. VLCFA. ABCD1. ALDP.

TERAPIA DE REPOSIÇÃO ENZIMÁTICA COMO RISCO SECUNDÁRIO PARA COMPRESSÃO MEDULAR EM MUCOPOLISSACARIDOSE TIPO VI

Horovitz, Dafne DG¹; Magalhães, Tatiana SPC¹; Pena e Costa, Alessandra¹; Carelli, Luis E²; Souza e Silva, Daniel¹; Riello, Anna Patricia FL³; Llerena, Juan C¹

¹Instituto Fernandes Figueira / FIOCRUZ – Rio de Janeiro, Brazil; ²Instituto Nacional de Traumatologia-Ortopedia – Rio de Janeiro, Brazil; ³Rede Labs D'Or – Rio de Janeiro, Brazil

INTRODUÇÃO E OBJETIVOS: A compressão medular (CM) é complicação conhecida da mucopolissacaridose VI (MPS VI), secundária a subluxação atlanto-axial, estenose cranio-vertebral, hipertrofia do ligamento longitudinal posterior ou espessamento da dura-mater. Apesar da terapia de reposição enzimática (TRE), CM ainda ocorre, pois a enzima não cruza a barreira hemato-encefalica. Descrevemos quatro crianças com MPS VI e CM, possivelmente relacionada a TRE. **RESULTADOS:** Paciente1: sintomas motores aos 6 anos; CM confirmada, submetido a 4 infusões intratecais (IT) de Galsulfase, iniciando TRE intravenosa (IV) posteriormente. Apesar da melhora na sensibilidade, parou de deambular, apresentou hipotonia, estabilizando após laminectomia e fixação cervical. Paciente2: 31 meses, em TRE desde 10 meses; sinais piramidais e hipotonia após início da TRE. Ressonância magnética (RNM) revelou estenose de junção crânio-vertebral com CM; potenciais evocados motores anormais; tônus normalizou após cirurgia espinal. Paciente3: 5 anos, em TRE desde 35 meses, exame neurológico basal normal, estenose de junção crânio-vertebral (RNM). CM com potenciais evocados motores alterados detectados após 2 anos de TRE. Paciente 4: 7 anos, TRE desde 5 anos, exame neurológico basal normal e estenose de junção; CM cervical com subluxação do atlas, espessamento longitudinal posterior e potenciais evocados com lesão de vias sensitivas após 2 anos em TRE. **DISCUSSÃO:** O paciente 1 apresentou piora motora importante após TRE IV. Pacientes 2, 3 e 4 apresentaram CM precocemente, apesar de normais no baseline. Esses casos ilustram riscos previamente não detectados da TRE, que pode ter contribuído para aumentar a instabilidade cervical, liberando a articulação do pescoço e levando a CM. Reforçamos a atenção para CM, avaliação neurológica periódica, RNM cervical e neurofisiologia na MPS VI antes e durante a terapia enzimática. Em caso de CM basal, estabilização espinal cirúrgica deverá preceder a TRE. A maior gravidade da MPS VI no Brasil pode estar relacionada às complicações precoces.

Palavras-chave: Compressão medular, MPS VI, TRE.

**DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DAS MUCOPOLISSACARIDOSES:
A EXPERIÊNCIA DA REDE MPS BRASIL**

FEDERHEN, Andressa¹; SCHWARTZ, Ida^{1,2}; BURIN, Maira¹; LEISTNER-SEGAL, Sandra¹; MATTE, Ursula¹; TORALLES, Maria³; ACOSTA, Angelina³; AMORIM, Tatiana⁴; LLERENA JUNIOR, Juan⁵; HOROVITZ, Dafne⁵; RIBEIRO, Márcia⁶; BOY, Raquel⁷; KIM, Chong⁸; PINA NETO, João⁹; STEINER, Carlos¹⁰; MARTINS, Ana Maria¹¹; RIBEIRO, Erlane¹²; SILVA, Luis¹³; VALADARES, Eugênia¹⁴; DUARTE, Andre¹⁵; LACERDA, Elisângela¹⁶; SANTOS, Mara Lúcia¹⁷; GIUGLIANI, Roberto^{1,2}.

(1) Serviço de Genética Médica – Hospital de Clínicas de Porto Alegre; (2) Departamento de Genética – UFRGS, Porto Alegre, Brasil; (3) Serviço de Genética Médica, HUPES-UFBA, Salvador, Brasil; (4) APAE/Salvador; (5) Centro de Genética, IFF-FIOCRUZ, Rio de Janeiro, Brasil; (6) Serviço de Genética Clínica, UFRJ, Rio de Janeiro, Brasil; (7) Departamento Materno-Infantil, HUPE, Rio de Janeiro, Brasil; (8) Unidade de Genética Médica, IC-HC-USP, São Paulo, Brasil; (9) Setor de Genética Médica, HCRP, Ribeirão Preto, Brasil; (10) Departamento de Genética Médica, UNICAMP, Campinas, Brasil; (11) Departamento de Pediatria-Centro de Genética Médica, UNIFESP-EPM, São Paulo, Brasil; (12) Serviço de Genética Médica, Hospital Geral César Cals, Fortaleza, Brasil; (13) Departamento de Fisiologia, UFPA, Belém, Brasil; (14) Departamento de Pediatria, FM-UFMG, Belo Horizonte, Brasil; (15) Serviço de Genética Médica, IMIP, Recife, Brasil; (16) Departamento de Biologia Geral, ICB-UFMG, Goiânia, Brasil; (17) Hospital Pequeno Príncipe, Curitiba, Brasil.

RESUMO

A REDE MPS BRASIL é uma parceria entre diversos centros médicos brasileiros que tem entre seus objetivos facilitar o diagnóstico das mucopolissacaridose (MPS) no país. A fim de atingir tal objetivo, a REDE promove ações educativas sobre as MPS, tais como livretos informativos e encontros de pacientes e familiares, além de oferecer gratuitamente os testes laboratoriais necessários para o diagnóstico da doença. De abril de 2004 a junho de 2010, foram investigados 925 pacientes brasileiros, procedentes de diversos estados, com suspeita clínica de MPS. O diagnóstico da doença foi confirmado em 432 (46,7%) pacientes. Nos 493 (53,3%) em que o diagnóstico de MPS foi excluído, em 45/493 (9,1%) pacientes foram diagnosticadas outras doenças. Em 33/45 (73,3%) foram identificadas outras doenças lisossômicas (DL), enquanto que em 12 (26,7%) foram identificadas doenças não lisossômicas, tais como cromossomopatias. As DL mais diagnosticadas foram: Mucopoliosidose I e II (12 pacientes), Niemann-Pick A, B e C (7 pacientes) e Gangliosidose GM1 (7 pacientes). Após confirmação do diagnóstico, o resultado foi enviado para o médico responsável para o manejo adequado do caso. A cada dois meses, um paciente, em média, é diagnosticado com outra doença pela REDE MPS BRASIL, o que reflete a importância do trabalho de diagnóstico laboratorial realizado em função da pouca especificidade relativa do quadro clínico desse grupo de enfermidades.

Palavras-chave: Rede MPS Brasil, mucopolissacaridoses, doenças lisossômicas, erros inatos do metabolismo.

ESTADO NUTRICIONAL DOS PACIENTES COM DOENÇA DE GAUCHER DO RIO GRANDE DO SUL

DONEDA, Divair¹; DORNELES, Alicia²; LEAL, Lisiane F³; VAIRO, Pilippo³; NETTO, Cristina³; MOULIN, Cileide C⁴; SCHWARTZ, Ida V D^{1,3,5}

(1) Curso de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS); (2) Graduanda em Medicina/UFRGS e bolsista PROBIC/FAPERGS/UFRGS; (3) Hospital de Clínicas de Porto Alegre, UFRGS; (4) Curso de Nutrição, UFRGS; (5) Departamento de Genética, UFRGS.

RESUMO

INTRODUÇÃO: A doença de Gaucher (DG) pode apresentar ausência (tipo I) ou presença (tipo II e III) de comprometimento neurológico e caracteriza-se pela heterogeneidade clínica. O tratamento com terapia de reposição enzimática (TRE) tende a melhorar os sintomas. **OBJETIVO:** Avaliar o estado nutricional dos pacientes com DG em acompanhamento no *Centro de Referência do Rio Grande do Sul*. **METODOLOGIA:** Todos os pacientes atendidos no centro (n=31; tipo I=28; masculino=18, adolescentes <19 anos=8) foram avaliados em relação ao Índice de Massa Corporal (IMC) sendo que para os adolescentes foi utilizado o score-z para IMC e estatura. Os pacientes em TRE (26/31) foram avaliados em relação ao estado nutricional no período pré e pós-tratamento. **RESULTADOS:** A média de idade dos pacientes foi de 30±15 anos. Dos pacientes com DG tipo I, 5/22 adultos encontravam-se com sobrepeso, todos os adolescentes encontravam-se eutróficos em relação à estatura e 1/6 apresentava sobrepeso. Dos pacientes com DG tipo III, 2/3 encontram-se com desnutrição pôndero-estatural e o outro eutrófico. Dos pacientes em TRE, 24/26 têm DG tipo I (19 adultos). Os adultos apresentaram mediana de tempo de tratamento e de dose de enzima de 8 anos e 20UI/kg/inf.; os adolescentes, média de 6±3 anos e 26±5UI/kg/inf; os pacientes de tipo III tinham respectivamente 12, 18 e 21 anos, sendo que o primeiro não encontrava-se em TRE em decorrência de reação alérgica e os outros estavam em TRE há 15 anos e recebiam dose de imiglucrase de 60 e 30UI/kg/inf. Dos pacientes adultos com DGI, 10 iniciaram a TRE na idade adulta e desses, 6 aumentaram, e 4 reduziram seu peso. Todos os adolescentes com dados prévios disponíveis apresentaram adequada evolução para estatura e IMC. **CONCLUSÃO:** A TRE parece contribuir para ganho de peso nos adultos e melhora de estatura nos adolescentes com DG tipo I.

Palavras-chave: Doença de Gaucher. Estado Nutricional. Terapia de Reposição Enzimática.

REDE NACIONAL PARA INVESTIGAÇÃO DA DEFICIÊNCIA MENTAL DE ORIGEM GENÉTICA: SEGUNDA CHAMADA

OLIVEIRA, Gisele Santos de¹ ; MARQUES-DE-FARIA, Antonia Paula¹

(1) Departamento de Genética Médica – FCM - Unicamp.

RESUMO

Por sua frequência e impacto em aspectos como aceitabilidade social, produtividade, demanda por serviços médicos e educacionais especializados, a deficiência mental (DM) merece atenção especial no âmbito da saúde pública e da sociedade em geral. Cerca de 30% dos casos são atribuídos a causas genéticas, enquanto 40% a 50% não tem origem definida. A determinação de um diagnóstico específico é relevante no planejamento da atenção à saúde dos indivíduos com DM e na orientação de suas famílias. É um processo que pode ser complexo, envolvendo exames por vezes não disponíveis para uma parcela significativa da população e essa desigualdade poderia ser reduzida pela integração das instituições que realizam esse tipo de trabalho em nosso país. Assim, no XIX Congresso Brasileiro de Genética Médica em 2007, foi proposta a construção de uma rede de colaboração entre centros e serviços que investigam a DM de origem genética no país. Na ocasião, criou-se um banco de dados com informações como tipo de atendimento, especialidades e laboratórios disponíveis, exames realizados, projetos de pesquisa, cujo compartilhamento possibilitaria estabelecer um panorama da atenção a indivíduos com DM no país, favorecendo o intercâmbio de conhecimentos e recursos tecnológicos, propiciando uma abordagem mais completa a indivíduos com DM, mesmo em regiões com maior limitação de recursos. Também auxiliaria em estratégias de prevenção e suporte, reduzindo custos e melhorando a qualidade de vida dos indivíduos afetados e suas famílias, especialmente frente à perspectiva do estabelecimento de uma política nacional de atenção integral à saúde em Genética incluindo uma linha de atenção específica para a pessoa com DM. Até o momento, 24 instituições distribuídas por todas as regiões do país se cadastraram, mas é certo que esse número pode ser ampliado, com a adesão de outras a partir deste XXII Congresso, permitindo a consolidação da Rede.

Palavras-chave: Redes. Deficiência mental. Genética Clínica.

Fatores de risco gestacionais e familiares para portadores de cardiopatias congênitas no Sul do Brasil

**ROSA, RFM^{1,2}; ZEN, TD^{2,3}; ZEN, PRG^{1,2,3}; TREVISAN, P³; SILVA AP^{1,3};
RICACHINEVSKY, CP⁴; PASKULIN, GA^{1,2,3}.**

- (1) Genética Clínica, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSA) e Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre (CHSCPA), RS, Brasil.; (2) Programa de Pós-Graduação em Patologia, UFCSA, RS, Brasil.; (3) Departamento de Clínica Médica, UFCSA, RS, Brasil.; (4) Cardiologia, Intensivismo e Cirurgia Cardíaca Pediátricas, CHSCPA, RS, Brasil.

RESUMO

INTRODUÇÃO: malformações cardíacas representam um verdadeiro problema de saúde pública. No entanto, a maioria delas não apresenta quaisquer fatores de risco conhecidos. Assim, nosso objetivo foi estudar uma amostra de pacientes oriundos de um hospital pediátrico do Sul do Brasil, procurando identificar fatores de risco gestacionais e familiares para as cardiopatias congênitas. **METODOLOGIA:** avaliou-se uma amostra prospectiva e consecutiva de pacientes com e sem doença cardíaca congênita, hospitalizada na Unidade de Tratamento Intensiva (UTI) Pediátrica do Hospital da Criança Santo Antônio/Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre, procurando identificar fatores de risco gestacionais e familiares. Todos os pacientes com cardiopatia congênita foram submetidos ao cariótipo por bandas GTG. Anormalidades cromossômicas foram observadas em 47 pacientes (15,8%), e estes foram excluídos do estudo. A amostra final foi composta de 250 casos e 303 controles. **RESULTADOS:** dos pacientes com cardiopatia congênita, aproximadamente metade (52%) eram do sexo masculino e suas idades variaram de 1 a 174 meses (mediana de 7 meses). A cirurgia cardíaca foi a principal causa de admissão na UTI (77%). Após análise estatística, utilizando regressão logística, encontramos que as variáveis idade, origem rural, perdas gestacionais, e uso de drogas anti-hipertensivas, antibióticos e álcool durante o primeiro trimestre de gestação foram todas independentemente associadas às cardiopatias congênitas. Estes resultados foram similares a alguns estudos e diferentes de outros. Entretanto, deveria ser notado que, para diversas variáveis, os dados encontrados tanto na literatura como em nosso estudo são insuficientes para determinar um risco. **CONCLUSÕES:** algumas diferenças encontradas podem ser explicadas por fatores relacionados à constituição genética dos indivíduos e à sua diversidade sociocultural. Por outro lado, como as cardiopatias congênitas são representadas por um grupo heterogêneo de lesões, elas podem apresentar diferentes associações etiológicas.

Palavras-chave: cardiopatias congênitas. Malformações cardíacas. Fatores de risco. Teratógenos.

CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA E EPIDEMIOLÓGICA DAS FISSURAS ORAIS EM UMA AMOSTRA DE PACIENTES NASCIDOS NO PARANÁ

SOUZA, Josiane¹; RASKIN, Salmo².

(1) Centro de Atendimento Integral ao Fissurado Lábio-palatal, Pontifícia Universidade Católica do Paraná - PUCPR; (2) Professor Titular da Pontifícia Universidade Católica do Paraná - PUCPR.

RESUMO

O objetivo deste estudo foi analisar as características clínicas e epidemiológicas da fissura oral típica no estado do Paraná (PR) através da análise de casos atendidos no centro de referência para o tratamento a deformidades craniofaciais do PR, o Centro de Atendimento Integral ao Fissurado Lábio-palatal (CAIF). Foi verificado um total de 2356 prontuários: 1838 avaliados por médico geneticista entre os anos de 2005 e 2008 e mais 518 pacientes nascidos entre 2002 e 2008. Dos 1838 pacientes com Fissura Oral (FO): 389 (21,2%) apresentavam Fissura Palatal (FP), 437 (23,8%) Fissura Labial (FL) e 1012 (55%) Fissura Lábio-palatal (FLP). Para a FLP e FL o sexo masculino, a unilateralidade e o lado esquerdo acometido preponderaram. Em relação à FP o que preponderou foi a fenda incompleta e o sexo feminino. Foram identificados 282 pacientes com FO associada a outra anomalia ou FO síndrômica (15,3% da amostra), sendo 10,4% da FLP e FL e 33,9% da FP. Existiu diferença significativa entre a avaliação do médico geneticista e de outras especialidades para o diagnóstico de FO síndrômica. Dentro da FO síndrômica observou-se que 3% apresentavam cromossomopatias, 26,6% Síndromes Monogênicas ou de Microdeleção, 10,6% Sequências, 15,6% Síndromes Ambientais Conhecidas e 37,94% Anomalias Congênitas Múltiplas sem diagnóstico específico. Os sistemas orgânicos mais acometidos foram: Sistema Nervoso Central (36,6% dos casos síndrômicos e 5,44% de toda amostra), membros (28,2% e 4,57%), sistema cardiovascular (19,5% e 3,1%) e sistema musculoesquelético (16,7% e 2,72%). A incidência da FO não-síndrômica no PR foi de 1/961 nascidos vivos e observamos a falta de notificação geral de 39,59% dos casos de FO, principalmente a FLP (50,78% dos casos)

Palavras-chave: Fissuras Oraais, Fissura Lábio-palatal, epidemiologia.

NEW MUTATION CAUSING ADRENOLEUKODYSTROPHY IDENTIFIED IN A BRAZILIAN FAMILY

VALADARES, Eugênia R.^{1,4}; TRINDADE, Ana Laura C.²; OLIVEIRA, Luís R.^{3,4}; ARANTES, Rodrigo R.⁴; GODARD, Ana L.B.²

¹Departamento de Propedêutica Complementar, Faculdade de Medicina, UFMG

²Laboratório de Genética Animal e Humana, Instituto de Ciências Biológicas, Departamento de Biologia Geral, UFMG

³Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina, UFMG

⁴Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, UFMG

ABSTRACT

Adrenoleukodystrophy is a neurodegenerative X-linked recessive disorder. It is characterized by abnormal function of peroxisomes, which leads to an accumulation of very long chain fatty acids in plasma and tissues, especially in the cortex of adrenal glands and white matter of the central nervous system causing demyelinating disease and adrenocortical insufficiency (Addison's disease). It is caused by a mutation in the ABCD1 gene (ATP-binding cassette, subfamily D), which encodes the protein ALDP related to the transport of fatty acids into the interior of the peroxisome, where they would be degraded. The variable expression is recognized in families that segregate the disease. A large Brazilian family of Minas Gerais State, Brazil, was studied. The proband is an adult with adrenomyeloneuropathy, adrenocortical insufficiency and a stable cerebral form. The DNA was extracted from his blood sample and was sequenced to identify the mutation. To confirm it, the patient's genes were cloned. A new mutation in exon 5 of the gene ABCD1 (c.1430delA) and also a SNP in exon 6, previously described, were found. The mutation causes a frame shift, resulting in a truncated protein with almost total absence of ATP binding domain. A total of 33 subjects of this family were molecularly studied and 15 had the mutation (45.45%). From these, 12 were women (80%) and 3 were men (20%). The genetic counseling was performed.

Keywords: Adrenoleukodystrophy. ALD, X-linked. ABCD1 gene. Molecular Diagnostics.

UNRAVELING THE LEUKODYSTROPHIES: CLINICAL, BIOCHEMICAL AND MOLECULAR STUDY OF SIXTY BRAZILIAN PATIENTS WITH WHITE MATTER ABNORMALITIES

Lourenço, CM¹; Funayama, CAR²; Turcato, M²; Sobreira, C¹; Simão, GN³; Santos, AC³; Pessoa, ALS⁴; Weinmann, ARO⁵; Giuliani, LR⁵; Wajner, M⁶; Giugliani, R⁶; Marques Jr, W¹

(1) Neurogenetics Unit, Clinics Hospital of Ribeirao Preto, University of São Paulo, Brazil; (2) Child Neurology Unit, Clinics Hospital of Ribeirao Preto, University of São Paulo, Brazil; (3) Department of Radiology, Clinics Hospital of Ribeirao Preto, Faculty of Medicine of Ribeirao Preto, University of São Paulo, Brazil; (4) Albert Sabin Hospital, Ceará, Brazil; (5) Federal University of Mato Grosso do Sul, Mato Grosso do Sul, Brazil (6) Medical Genetics Service, Clinics Hospital of Porto Alegre, Federal University of Rio Grande do Sul, Brazil

RESUMO

Leukodystrophies are a group of rare, genetic diseases, which affect myelin, the major constituent of brain and spinal cord white matter. Patients suffer from numerous, progressive neurologic symptoms, which frequently cause death. **Aims:** Describe the clinical findings of 60 patients diagnosed with a primary disorder of cerebral white matter and the approaches for the diagnosis **Methods:**All patients were evaluated in the neurogenetics clinics by geneticists and neurologists. Clinical anamnesis, physical exam, neuroimaging studies (CT scan and brain MRI with spectroscopy), ophtalmological and auditory evaluations, neurophysiological studies (EEG, ERG, BAER and EMG/NCV), hormone and biochemical tests, muscle biopsy with respiratory chain mitochondrial analysis, screening for inborn errors of metabolism (enzyme studies, peroxisomal and sterol panels, cholestanol dosage, organic acids, sulfatides and aminoacids chromatography, GAGs analysis) and, when indicated, nerve/skin biopsy for EM studies, karyotype and molecular tests were performed in the course of the investigation of the investigation. **Results:** In 41 patients was possible to establish a diagnosis for the leukodystrophy/leukoencephalopathy. X-linked adrenoleukodystrophy, metachromatic leukodystrophy and Krabbe disease were the commonest inborn errors of metabolism (IEM) implicated in the pathophysiological of the “metabolic leukodystrophies”. Infantile Refsum disease, Niemann-Pick type C, neuronal ceroid lipofuscinoses, holocarboxylase deficiency were other rare IEM diagnosed. It was worthy of note the fact that Vanishing White Matter disease was a leading cause of leukodystrophies in our patients, it was identified in nine patients. Other diseases identified were mitochondrial disorders (MNGIE, Leigh syndrome), Cockayne syndrome, and Troyer syndrome. **Conclusions:** About 50% of patients with white matter abnormalities remains without diagnosis. Treatment options, although not available for the majority of the leukodystrophies, are becoming a reality for some disorders so the urging for a specific diagnosis is not only for an academic or scientific purpose but mandatory to offer for such patients the correct therapeutics.

Palavras-chave: Leukodystrophies. White Matter Disease. Clinical Investigation.

GENETIC “METABOLIC” EVALUATION OF INTELLECTUAL DISABILITY: INVESTIGATING INBORN ERRORS OF METABOLISM AS CAUSE OF MENTAL RETARDATION

**Lourenço, CM¹; Kok, F¹; Madeira, M¹; Giusti, E²; Bosse, E²; Scalco, F³; Oliveira, MLC³; Burin, MG⁴;
Coelho, JC⁴; Giugliani, R⁴; Pina-Neto, JM^{1,2}**

(1) Neurogenetics Unit, Medical Genetics Division, Clinics Hospital of Ribeirao Preto, University of São Paulo, Brazil; (2) APAE (Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais), Limeira, São Paulo, Brazil; (3) Laboratório de Erros Inatos do Metabolismo – LABEIM – Federal University of Rio de Janeiro, Brazil (4) Medical Genetics Service, Clinics Hospital of Porto Alegre, Federal University of Rio Grande do Sul, Brazil

RESUMO

All patients with an intellectual disability (mental retardation) or global developmental delay should have a comprehensive evaluation to establish the etiology of the disability. Some forms of mental retardation have been known to have a biochemical basis for many years, but the biochemical mechanisms of brain damage, dysfunction, and destruction are still poorly understood, and the basis of most forms of retardation is not known. Although rare, the collective incidence of inborn errors of metabolism (IEMs) is one in 1,500 persons. Aims: The aim of this study was to evaluate patients with mild/moderate mental retardation attending special schools for children and adults with mental impairment. Material and methods: We surveyed 300 patients through a standard protocol for investigation of intellectual disability (clinical evaluation, cytogenetical studies, PKU and hypothyroidism screening in Guthrie card, FRAXA and FRAXE PCR molecular screening); 102 out of 300 patients were selected for “metabolic screening” with a metabolic panel (GAGs analyses, organic acids, sialil/oligosaccharides, SAICAR and aminoacids chromatography, creatine studies, T3/T4/RT3 studies, ammonia, lactate, CK, glycemia, acid uric, cholesterol, tryglicerids and homocystein dosage; fibroblasts studies, acylcarnitine profile and transferrin isoelectric focusing were done when clinically indicated) . Results: 13 patients were diagnosed with an IEM. MCAD deficiency, folate remethylation defects, creatine disorders, Hunter syndrome, urea cycle disorders, Niemann-Pick type C disease, holocarboxylase synthetase deficiency were some of the IEMs identified. Conclusion: A diagnosis of an IEM offers not only the opportunity to discuss treatment, prognosis, and genetic recurrence risk for the families but also the possibility of a specific therapeutic approach since many metabolic hereditary disorders are amenable to treatment.

Palavras-chave: Inborn errors of metabolism. Mental Retardation. Screening.

MICRODELEÇÃO EM 17q11.2 DETECTADA POR aCGH EM PACIENTE COM NEUROFIBROMATOSE E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA SÍNDROME DE NOONAN

CAPELLI, Leonardo Pires¹; KREPISCHI, Ana Cristina Victorino¹; HECK, Benjamin¹;
DE CAMARGO, Beatriz¹; ROSENBERG, Carla^{1,2}

(1) Fundação Antônio Prudente, Hospital do Câncer AC Camargo, São Paulo, SP; (2) Departamento de Genética e Biologia Evolutiva, Instituto de Biociências, USP, São Paulo, SP.

RESUMO

A neurofibromatose tipo 1 (NF1) é uma doença autossômica dominante de penetrância completa e expressividade variável que afeta 1:3500 indivíduos. Nesse trabalho, apresentamos uma paciente com quadro clínico de NF1 (múltiplas manchas café com leite, efélides axilares, neurofibromas e nódulos de Lisch) e características compatíveis com o quadro da síndrome de Noonan (dismorfismos faciais, pescoço alargado e anomalia torácica). A síndrome de Neurofibromatose-Noonan (NFNS) consta na literatura: trata-se do fenótipo NF1 estendido, geralmente causado por diferentes mutações intragênicas (*nonsense*, *missense*, deleções *out-of-frame*, *in frame* e grandes deleções exônicas) no gene *NF1*. A análise por array-CGH de alta resolução (plataforma 180K, *Agilent*) em nossa paciente revelou uma microdeleção (~1,2 Mb) em 17q11.2. Em 5%-10% dos pacientes NF1, microdeleções em 17q11.2 que englobam o gene *NF1* e cerca de 10 outros genes codificadores causam a síndrome de microdeleção do *NF1*, na qual o fenótipo parece ser mais grave do que os quadros observados quando há mutações intragênicas e, em geral, envolve pelo menos duas características de NF1, deficiência mental ou dificuldades de aprendizagem, além de dismorfismos variados (incluindo características *Noonan-like*). Estudos prévios apontam a presença de regiões parálogas flanqueando o gene *NF1* que contribuiriam para o mecanismo de recombinação homóloga não alélica (*NAHR*), causando a perda de segmentos cromossômicos de tamanhos específicos. Três tipos principais de microdeleções nesse loco já foram caracterizadas: tipo-1 (~1,4 Mb, 77% dos casos), tipo-2 (~1,2 Mb, 9% dos casos) e tipo-3 (~1,0 Mb, 4% dos casos). As demais microdeleções (10%) são consideradas atípicas. Nesse trabalho, discutimos até que ponto a haploinsuficiência dos demais genes contidos na microdeleção do tipo-2 que identificamos (*NAHR* entre *SUZ12P*, um pseudogene, e *SUZ12P*) contribui para produzir o fenótipo da paciente e como a variabilidade clínica dos pacientes com alterações em 17q11.2 dificulta o estabelecimento de uma correlação genótipo-fenótipo eficiente. Apoio financeiro: FAPESP.

Palavras-chave: aCGH. Neurofibromatose. Microdeleção 17q11.2.

**ATAXIA CEREBELAR E SÍNDROME PARKINSONIANA EM DOIS IRMÃOS: DOIS
FENÓTIPOS, UMA HERANÇA?**

Saraiva,J.F.;Lucena,S.U.A.;Costa,M.D.L.; Andrade,R.S.;Nunesmaia,H.G.S.;Souza;G.M.L.
Hospital Universitário Lauro Wanderley/Universidade Federal da Paraíba

RESUMO

Os autores relatam os casos de dois pacientes, filhos da mesma mãe e de pais diferentes, com síndromes neurológicas distintas de início aos 13 anos em ambos: uma ataxia generalizada simétrica que se iniciou com tremores e evoluiu para um quadro de astasia, abasia e anartria e, uma síndrome parkinsoniana de predomínio acinético-rígido. **CASO 1:** GCB, 19 anos, masculino, pardo, natural de Guarabira-PB, nascido de parto normal a termo, sem intercorrências gestacionais, com desenvolvimento neuropsicomotor normal até os 13 anos de idade, quando começou a apresentar tremores generalizados de evolução subaguda até a instalação do quadro atáxico cerebelar atual que inclui: astasia, abasia e anartria, obtendo 40 pontos na *Scale for the assessment and rating of ataxia* (SARA). Os achados no eletroencefalograma e eletroneuromiografia foram inespecíficos. Os exames de imagem, laboratoriais e as dosagens de cobre sérico e urinário, normais. Aguarda o resultado de estudo molecular para ataxia de Friedreich. **CASO 2:** MGCS, 16 anos, feminino, branca, natural de Guarabira-PB, nascida de parto normal a termo e sem intercorrências no período gestacional, com desenvolvimento neuropsicomotor normal até os 13 anos, quando instalou-se uma síndrome acinético-rígida de evolução progressiva, atualmente correspondendo ao estágio 4 da classificação de Hoehn & Yahr e somando 45 pontos no escore motor UPDRS na fase *off*, destacando-se uma acentuada camptocormia. A pesquisa de ceruloplasmina foi negativa e os exames de imagem e laboratoriais, normais, com achados inespecíficos no eletroencefalograma e na eletroneuromiografia. Aguarda resultado de estudo molecular para mutação no gene CLN3. Considerando-se tratar de uma doença genética, os autores encontram dificuldades no enquadramento nosológico uma vez que, tendo início na mesma idade e com uma evolução incapacitante, manifesta-se, porém, com duas síndromes neurológicas puras.

Palavras-chave: neurogenética, ataxia, parkinsonismo, mutação.

**Caso sem Diagnóstico: Síndrome Genética associada à Síndrome
Alcoólica Fetal?**

**ANTONIALLI, Graziela P. Machado; MIGLIAVACCA, Michele; MINILLO, Renata Moldenhauer;
BRUNONI, Décio; PEREZ, Ana Beatriz Alvarez.**

Departamento de Genética Médica – Universidade federal de São Paulo

RESUMO:

Introdução: O Diagnóstico em Genética Médica não é tarefa fácil, frequentemente características clínicas de quadros sindrômicos diferentes se sobrepõem, outras vezes a dificuldade está no conhecimento dos dados de pré-natal, parto e período neonatal, principalmente quando estes incluem assuntos delicados como o uso de teratógenos. **Objetivos:** Descrever caso sem diagnóstico e discutir importância dos teratógenos na gestação. **Metodologia:** Exame genético-clínico e exames complementares. **Resultados:** G.M.P., masculino, 2º filho de casal não consanguíneo. Hemorragia no 3º mês de gestação, DHEG e diabetes gestacional com uso de metildopa e insulina, crescimento intra-uterino restrito e oligoâmnio em US de 2º trimestre, sorologias negativas. Ingestão de 1 copo de cerveja/dia durante todo 1º trimestre de gestação. Parto cesáreo, pré-termo, peso 1215g, comprimento 38cm, perímetro cefálico 27cm, Apgar 6/9. Ao nascimento assimetria corpórea e rarefação dos cabelos. Evoluiu com convulsões aos 7 meses de vida e grave atraso no desenvolvimento neuropsicomotor. Aos 5 anos: peso 13Kg ($p < 3$), estatura 97cm ($P < 3$), microcefalia, assimetria facial, obstrução de ductos lacrimais, orelhas anteriorizadas, anti-hélices hipoplásicas, filtro longo e apagado, lábio superior fino, micrognatia, alopecia temporal, cabelos secos, sobranceiras rarefeitas, escoliose torácica, hemihipertrofia direita, xerose cutânea, alteração ungueal, hiper mobilidade articular, braquidactilia, prega palmar única bilateral, polegares baixo implantados, fístula arteriovenosa em membro superior direito. Presença de FOP em ecocardiograma, hipsarritmia em EEG, baço acessório em Us abdominal, leucoencefalopatia, cistos temporais e displasia cortical em RM de crânio, perda auditiva mista em BERA, cariótipo normal. **Conclusões:** Após minucioso estudo de caso foram levantadas hipóteses diagnósticas. A Síndrome Lacrimo-dento-aurículo-digital foi descartada pela presença de microcefalia e hemihipertrofia; o paciente também não fecha critérios para hipóteses como Doença de Menkes, Proteus, e Displasia Ectodérmica com Deficiência Imunológica. Uma hipótese ainda não descartável é a de Síndrome Alcoólica Fetal. Porém achados adicionais nos levam a pensar em outro diagnóstico associado à SAF.

Palavras-chave: Diagnóstico Clínico. Genética Médica. Síndrome Alcoólica Fetal.

DISPLASIA ECTODÉRMICA: RELATO DE CASO EM FAMÍLIA ALAGOANA

AGRA, Isabela Karine Rodrigues¹; CRISTINO, Camila Cruz Soares¹; LIPINSKI-FIGUEIREDO, Eneida¹; MONLLEO, Isabella Lopes^{1,2}; PORCIÚNCULA, Carlos Guilherme Gaelzer¹; QUINTILIANO, Kátia Macário Santos¹; SANTOS, Emerson Santana^{1,2}; SANTOS, Laís Oliveira¹; SANTOS, Virginia de Fátima Paes¹; SILVA, Ana Celina Santos da¹.

(1) Universidade Federal de Alagoas; (2) Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas.

RESUMO

Displasia ectodérmica refere-se a um conjunto de desordens da gênese de tecidos derivados da ectoderme, envolvendo dois ou mais dos seguintes sinais e sintomas: tricodisplasia, anomalias dentárias, oncodisplasia e disidrose. As formas clássicas dessa síndrome são anidrótica ou hipoidrótica e hidrótica, sendo relatados na literatura diferentes níveis de expressividade da doença. Neste trabalho são descritos casos de displasia ectodérmica em uma família atendida no Serviço de Genética Clínica do Hospital Universitário Professor Alberto Antunes, da Universidade Federal de Alagoas - UFAL. Os pacientes, primos em 1º grau, foram encaminhados pelo Serviço de Odontologia da UFAL, devido a “ausência de dentes”. M.H.P.B., masculino, doze anos, teve sua primeira erupção dentária aos dois anos de idade. Apresenta persistência da dentição descídua, anodontia e dentes conóides. Ao exame, observa-se também madarose, cabelos escassos e pêlos de distribuição irregular nos membros inferiores. Unhas sem alterações, sudorese presente e mamilo direito hipoplásico. Notou-se ainda fácies típica, com fronte proeminente, ponte nasal baixa, hiperpigmentação infraorbitária, pálpebras inferiores rugosas, lábio inferior evertido e hiperpigmentação perilabial. J.J.S., masculino, oito anos, não possui dentes incisivos – os superiores laterais e inferiores não erupcionaram, enquanto os superiores centrais não foram substituídos após extração. Apresenta pêlos escassos nas sobrancelhas. Unhas e sudorese normais. As mães têm discretas alterações de dentes e pêlos. Houve recorrência familiar em outros membros da família materna, com quadro clínico mais acentuado nos indivíduos do sexo masculino. O heredograma e as características clínicas apresentadas sugerem padrão de herança ligado ao cromossomo X e Síndrome de Christ-Siemens-Torraine, respectivamente. Entretanto não se observa uma característica imprescindível: hipoidrose. A análise molecular ainda não foi concluída. Não há cura para as displasias ectodérmicas, mas o tratamento multidisciplinar pode contribuir para a melhora estética, funcional e psicossocial dos pacientes. Os diagnósticos nosológico e etiológico são relevantes para o aconselhamento genético.

Palavras-chave: Displasia Ectodérmica. Anomalias dentárias. Síndrome de Christ-Siemens-Torraine.

Referências Bibliográficas

- BUYSE ML. *Birth Defect Encyclopedia*. Cambridge, Massachusetts: Blackwell Scientific Publications; 1990. p. 596-605.
- CONNOR JM; EMERY AEH; PYERITZ RE; RIMOIN DL. *Principles and Practice of Medical Genetics*. New York: Churchill Livingstone; 1997. Capítulo 58: Ectodermal Dysplasias; p. 1279-1288.
- COSTA CPS; DINIZ SM; LIMA STR; LOPES FF; NEVES MIR. *Relato de caso clínico. Síndrome de Crist-Siemens-Touraine*. NewsLab. 2005; edição 71; 164:167.
- FALCÃO AFP; MEYER GA; RAMALHO LMP; SARMENTO VA; TAVARES RB; VILLAS-BOAS R. *Displasia Ectodérmica – Revisão de literatura e relato de casos clínicos*. Sitenbus. 2006; n.34; p. 87-100.

HIPOTONIA, ALTERAÇÃO CAPILAR E NÍVEIS REDUZIDOS DE COBRE E CERULOPLASMINA

OLIVEIRA, Gisele Santos de¹

(1) Departamento de Genética Médica – FCM - Unicamp

RESUMO

TBF, feminino, com 1 ano de idade veio para investigação de ataxia cerebelar. É a primeira filha de casal não consanguíneo, com duas meio-irmãs maternas. Nasceu a termo, adequada para idade gestacional, por cesariana segmentar transversa, com índice de Apgar de 8 e 9. A alta foi no segundo dia. Iniciou com regressão lenta a partir dos 8 meses de idade, quando já estava sentando sozinha, embora o psicológico tenha evoluído. Tem estenose do canal lacrimal, crosta láctea, engasgos frequentes com líquidos. Nunca teve convulsão. Ao exame físico, tem cabelos ralos com impressão de ressecados, implantação baixa na nuca, mechas acinzentadas, aspecto de "*pillitorti*" e *tricorrex* nodosa, áreas de alopecia com cabelos curtos e encaracolados, orelhas de implantação baixa, epicanto, fendas palpebrais oblíquas para cima, pescoço curto, proeminência de escápula, peito escavado, diástase de retos abdominais, polegares adutos, hiperextensibilidade articular, hipoplasia de grandes lábios, hipoplasia ungueal em pés, pequenas áreas de acromia em região interna de coxas, 02 manchas mongólicas em região glútea direita e sacro. A pele é flácida e hiperelástica, embora áspera, seguindo padrão de linhas de Blaschko em MMSS e MMII com áreas de hiper/hipocromia disseminadas, lembrando aspecto de bolo mármore. Não senta sozinha, não sustenta o peso do corpo quando em pé, reflexos profundos diminuídos globalmente. Não foi percebido nistagmo, ataxia ou espasticidade. A fundoscopia e o eletrencefalograma foram normais, a dosagem de cretino fosfoquinase foi 360 (VR até 180). A avaliação com dermatologista, com lâmpada de Wood, não evidenciou alterações dignas de nota. As dosagens de biotina, carnitina e vitamina E foram normais. A alfa-feto proteína foi alta e o cobre plasmático e a ceruloplasmina foram diminuídos. A biópsia capilar sugeriu doença de Menkes. O sequenciamento do ATP7A foi negativo. Iniciou reposição de cobre, sem melhora dos níveis plasmáticos ou da hipotonia.

Palavras-chave: Hipotonia. Distúrbio do Cobre. Doença de Menkes. *Pilitorti*. *Tricorrex*.

Displasia Ectodérmica com macrocrania e baixa estatura: relato de caso e discussão de diagnóstico diferencial

RUANO, Simone Hernandez; BRUNONI, Decio; PEREZ, Ana Beatriz Alvarez

Centro de Genética Médica – Universidade Federal de São Paulo

RESUMO

Objetivo: Descrever associação de Displasia Ectodérmica, macrocrania e baixa estatura. **Relato de caso:** Paciente masculino, 15 anos, primeiro filho de pais não consanguíneos. Parto cesárea a termo, peso ao nascimento, 3350g e estatura, 48cm. Apresentou insuficiência respiratória, perfuração gástrica por iatrogenia seguida de cirurgia para correção, 35 dias na UTI neonatal. Sentou com apoio aos 6 meses, andou sem apoio aos 1 ano e 1 mês, primeiras palavras com 1 ano e 1 mês, frequenta 1º ano do ensino médio. Ao exame físico foram evidenciados macrocrania (>p97), baixa estatura (<p3), fronte ampla, cílios longos, hipoplasia malar, lábios grossos, dentes incisivos espaçados, genitais externos sem pilificação (G1P1), pés planos e ceratoconjuntivite. Observou-se xerose grave, com placas eritemato-descamativas liquenificadas escoriadas nos cotovelos e joelhos, dorso de pés e mãos, presença de poucas lesões atópicas e pequena quantidade de sudorese, correspondendo ao diagnóstico de Displasia Ectodérmica Hipohidrotica. As radiografias do esqueleto mostraram metáfises com cartilagem e acetábulo irregular. A idade óssea encontrava-se abaixo da idade cronológica, que motivou o tratamento com hormônio do crescimento pela endocrinologia. A ressonância nuclear magnética do SNC mostrou dilatação do sistema ventricular, sem sinais de hipertensão e o USG de abdômen foi normal. **Discussão:** Foram considerados os seguintes diagnósticos diferenciais: síndrome de Papillon-Lefreuve (OMIM: 245000) e síndrome de Haim Munk (OMIM: 245010), caracterizadas por hiperqueratose em região palmo-plantar de mãos e pés, perda prematura de dentes, atrofia de alvéolos dentários sendo ambas causadas por mutação no gene da catepsina (locus 11q14.1-q14.3), o que sugere se tratarem da mesma doença. No entanto, não se associam a macrocrania, baixa estatura e braquidactilia. **Conclusão:** O paciente em estudo parece apresentar Displasia Ectodérmica Hipohidrotica associada a macrocrania, braquidactilia e baixa estatura, que não se assemelha as demais doenças conhecidas neste grupo, o que pode sugerir síndrome ainda não descrita.

Palavras-chave: Displasia Ectodérmica, baixa estatura, macrocrania, ceratoconjuntivite, braquidactilia, síndrome de Papillon-Lefreuve, síndrome de Haim Munk.

OSTEOPETROSE: RELATO DE CASO

ALMEIDA, Leander L.A.¹; BARRETO, Gil T.¹; SOUTO, Claudia M.B.¹; NOBRE, Gabriela C. M.¹;
ALBUQUERQUE, Daniele A.¹; OLIVEIRA, Helen M.N.S.¹; MONLLEÓ, Isabella L.^{1,2}; SANTOS, Emerson S.^{1,2}.

(1) Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas – UNCISAL; (2) Universidade Federal de Alagoas – UFAL.

INTRODUÇÃO

A osteopetrose é uma doença genética monogênica autossômica, com prevalência de 1/500.000 habitantes nos EUA e 1/200.000 Brasil, normalmente se manifesta no segundo ano de vida com fraturas e reabsorção deficiente de osso, pode ser evidente ao nascimento. Pode apresentar complicações severas e morte por anemia, sangramento e infecções severas. Os sinais mais comuns são: envolvimento ocular, convulsões por hipocalcemia, atrofia óptica, esplenomegalia, hepatomegalia, proeminência frontal, retardo no crescimento e mental. A sobrevida é de 30% até os 06 anos de idade nas formas graves.

RELATO DO CASO

ASD, sexo masculino, 02 anos, natural e procedente de Maceió/AL, terceiro filho de casal jovem, hígidos e não consangüíneos, com recorrência familiar em irmã mais velha que faleceu aos dois anos de idade com anemia grave e broncopneumonia. Atendido na Associação dos Pais e Amigos Excepcionais em 29/09/2009. Encaminhado pelo serviço de pediatria da Santa Casa de Misericórdia de Maceió com queixa de “problemas ósseos”. Desde os 05 meses evolui com retardo no crescimento e desenvolvimento neuropsicomotor, atraso no fechamento da fontanela anterior, hepatoesplenomegalia. Parto normal, a termo, em maternidade, sem intercorrências durante a gravidez. Genitora nega alcoolismo e tabagismo durante a gravidez. Ao exame físico: paciente não deambula livremente, 9.2 kg, 0.76 cm de altura (ambos abaixo do percentil 3), perímetro cefálico de 49 cm. Face arredondada e achatada, proeminência frontal. Olhos: exoftalmia, nistagmo e diminuição da acuidade visual. Dentes: dentição iniciada por volta dos cinco meses, com perda dentária precoce. Atraso do desenvolvimento neuropsicomotor. Sistema respiratório: infecções de repetição. Abdome: globoso com hepatoesplenomegalia. *Genu varum*. Radiografia de tórax mostrou discreto aumento da área cardíaca e a de crânio revelou craniossinostose, esclerose do esqueleto focalizada e da base do crânio com órbitas em “arlequin”. Ultra-sonografia de abdome apresentou hepatoesplenomegalia de textura modificada, sugestiva de doença crônica, sem imagens nodulares.

Palavras-chave: Genética Médica. Osteopetrose. Osteoclastos.

ABORDAGEM CLÍNICA, CITOGENÉTICA E MOLECULAR DE CINCO PACIENTES COM CROMOSSOMOS MARCADORES DERIVADOS DO CROMOSSOMO 22

Belangero, Sintia Iole Nogueira¹; Pacanaro, Ade Nubia Xavier¹; Bellucco, Fernanda Teixeira da Silva¹; Christofolini, Denise Maria¹; Leslie Domenici Kulikowski^{1,2}, Guilherme, Roberta dos Santos¹; Piazzon, Flavia³, Hacker, April M.⁴; Emanuel, Beverly S⁴, Melaragno, Maria Isabel¹, Cernach, Mirlene Cecília Soares Pinho³.

(1) Disciplina de Genética, Departamento de Morfologia e Genética, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), Brasil; (2) Departamento de Patologia, Universidade de São Paulo (USP), Brasil; (3) Centro de Genética Médica, Departamento de Morfologia e Genética, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), Brasil; (4) Division of Human Genetics, Department of Pediatrics, the children's Hospital of Philadelphia and The University of Pennsylvania School of Medicina, PA, USA.

RESUMO

Introdução: Cromossomos marcadores supranumerários constituem um achado citogenético em aproximadamente 0,05% da população, sendo que por volta de 8% são derivados do cromossomo 22. Podem resultar em trissomia ou tetrassomia da região cromossômica correspondente a 2 Mb proximais de 22q11.2. Através de estudos moleculares foi revelada a presença de múltiplas cópias de uma complexa unidade de repetição região-específica localizadas em 22q11.2, as denominadas Low Copy Repeats (LCRs). Foram descritas nove LCRs (LCR-A a LCR-H e LCR-A') como estruturas que favorecem o crossing-over desigual, já que promovem as recombinações homólogas não alélicas intra e intercromossômica, ou ainda rearranjos intracromátides, resultando na formação de cromossomos com duplicação ou deleção dessas regiões.

Metodologia: Cinco pacientes não relacionados com cromossomo marcador supranumerário derivado do cromossomo 22 foram estudados quanto às características clínicas e cromossômicas usando técnicas de citogenética clássica, hibridação in situ por fluorescência (FISH) e MLPA. **Resultados:** Quatro pacientes mostraram um cromossomo dicêntrico e bissatelitado com ponto de quebras em LCR22-A caracterizando o tipo I da Síndrome de Cat-eye (CES). Um paciente apresentou um cromossomo derivado de 22 monocêntrico e monosatelitado gerado por uma translocação entre os cromossomos 11 e 22 de origem materna que resultou em Síndrome de Emanuel. **Conclusão:** Embora exista uma sobreposição de fenótipos entre todos os casos, nossos dados mostraram que coloboma de íris parece ser um sinal cardinal da Síndrome de Cat-Eye e não relatado na síndrome de Emanuel. Por outro lado, a ausência do coloboma de íris não exclui o diagnóstico de CES. Nós confirmamos o envolvimento de LCRs na CES, bem como na Síndrome de Emanuel, principalmente LCR-A e LCR-B respectivamente. Nossos casos e prévios relatos na literatura contribuem para uma melhor correlação genótipo-fenótipo, determinação diagnóstica de pacientes com esses marcadores e, portanto para um aconselhamento genético mais apropriado.

Palavras-chave: cromossomo 22, cromossomo marcador, trissomia parcial do 22, tetrassomia parcial do 22, Síndrome de Cat-eye, Síndrome de Emanuel.

Triagem para Síndrome de X frágil em população com deficiência mental

Vairo, Filippo; Bittar, Camila; Segal, Sandra Leistner; Leite, Julio Cesar Loguercio; Félix, Têmis

Hospital de Clínicas de Porto Alegre – Serviço de Genética Médica

A síndrome do X frágil (SXF) é uma das principais causas de deficiência mental hereditária. É causada por uma expansão de trinucleotídeos CGG no gene FMR1. Desde o ano 2000, pacientes com deficiência mental (DM) foram avaliados no Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, para SXF, com o objetivo de correlacionar as características clínicas de pacientes com deficiência mental testados para SXF. Foram testados para SXF 702 pacientes do sexo masculino com DM, usando a técnica de PCR e dados clínicos foram revisados retrospectivamente. Análise estatística foi empregada usando teste do χ^2 . Dos 702 casos, 623 pacientes (88,75%) apresentavam dados clínicos completos e foram incluídos no estudo (569 negativos e 54 positivos). Não encontramos significância entre os grupos positivo e negativo para os seguintes dados: idade média (10,5 anos x 9,8 anos), história familiar de retardo mental (herança não ligada ao X), consanguinidade, microcefalia, fala perseverativa, hiperatividade e crises convulsivas. Os dados clínicos que mostraram diferença significativa entre casos positivos e negativos para SXF foram: retardo mental com herança ligada ao X (37% x 16,7%; $p=0,001$); macrocefalia (22,2% x 11,2%; $p=0,01$); face alongada (44,4% x 15,4%; $p<0,001$); orelhas grandes (40,7% x 9,4%; $p<0,001$); orelhas proeminentes (44,4% x 14,5%; $p<0,001$); hiperextensibilidade de articulações (38,9% x 8%; $p<0,001$); macrorquidia (22,2% x 1,8%; $p>0,001$); aversão ao contato visual (13% x 2,7%; $p=0,002$); *hand flapping* (11,1% x 1,4%; $p=0,001$); calos nas mãos por mordedura (16,7% x 1,6%; $p<0,001$). Utilizando pelo menos duas das características clínicas significativas, fomos capazes de diagnosticar a maioria dos casos positivos (sensibilidade de 66% e especificidade de 81%). Se o paciente apresentou 5 ou mais características clínicas, todos com exceção de um caso, tiveram o diagnóstico de SXF. Esse estudo demonstra a importância da triagem clínica no diagnóstico da SXF em nossa população com deficiência mental.

Palavras-chave: deficiência mental, síndrome do X frágil, características clínicas

Pharmacological treatment for pulmonar hypertension in a patient with Mucopolidosis III

Vairo, Filippo; Alegra, Taciane; Netto, Cristina; Bittar, Camila; Souza, Carolina; John, Angela; Schwartz, Ida

Medical Genetics Service – Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Introduction: Mucopolidosis III (ML III or Pseudo-Hurler Polydystrophy) is a rare autosomal recessive lysosomal storage disorder (LSD) resulting from increased activity of nearly all lysosomal hydrolases in plasma and decreased in fibroblasts because of inadequate targeting to lysosomes. One of the main associated clinical signs is cardiac involvement, typically manifesting as aortic and mitral valvar insufficiency. **Case-report:** We report a 16 years-old boy with ML III (weight: 22 kg; height: 106 cm), presenting skeletal disease since he was 3 yo. There is no cognitive impairment. Clinical diagnosis of LSD was made at 10 years and was biochemically confirmed at 16 yo. Analysis of *GNPTAB* gene is being performed. Polissonography showed obstructive sleep apnea and echocardiography revealed left ventricular hypertrophy, and tricuspid, mitral and aortic valvar thickness as well as insufficiency. Systolic pulmonary artery pressure (sPAP) was 54-59 mmHg, suggesting the diagnosis of pulmonary hypertension (PH). Sildenafil citrate (12.5 mg, three times a day) was prescribed. Three months after, the patient reported significant clinical improvement, torax and sPAP was in 44-49 mmHg; no adverse event was reported. **Discussion/Conclusions:** There is a paucity of data about pharmacological treatment of ML III patients in the literature. We brought this case to show that phosphodiesterase inhibitors, as sildenafil citrate, may improve symptomatology associated to PH in these patients, having a great impact in their quality of life (CNPq/FIPE-HCPA/MPS-Brazil Network).

Keywords: treatment, pulmonar hypertension, Mucopolidosis

TRPV4 gene analysis in three Brazilian patients with skeletal dysplasias - A novel mutation in metatropic dysplasia

Yamamoto, GL¹; Piazzon, FB¹; Moreira, MC¹; Oliveira, LAN²; Kim, CA¹; Pereira, AC³; Bertola, DR.

(1) Unidade de Genética, Instituto da Criança, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; (2) Radiologia, Instituto da Criança, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; (3) Laboratório de Biologia e Cardiologia Molecular, InCor, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

ABSTRACT

The TRPV4 gene, that codes a calcium-permeable ion channel, is associated with several previously considered distinct skeletal dysplasias – autosomal dominant brachyolmia, spondylometaphyseal dysplasia Kozlowski type, metatropic dysplasia, spondyloepiphyseal dysplasia Maroteaux type and parastremmatic dysplasia. Due to their rarity, few patients have been screened for mutations in this gene, but it seems that these disorders are allelic conditions. It is therefore important to evaluate additional patients, especially from different populations to confirm this specificity and to expand the mutational spectrum. We performed a bi-directional sequencing analysis of the TRPV4 gene in three patients, one presenting a clinical/radiological diagnosis of spondylometaphyseal dysplasia Kozlowski type and additionally a mild ventriculomegaly, and two with diagnosis of metatropic dysplasia, one with a mild form and the other severe with death due to respiratory compromise at 4 months of age. The results showed p.A594H, p.P799L and p.W733G mutations in the TRPV4 gene, respectively. The latter is a novel mutation which Polyphen analysis predicts damage to the protein. The other two mutations found in our patients were highly prevalent in the few cases described by different groups. None of the parents carried the specific mutation found in their child. These results corroborate the fact that spondylometaphyseal dysplasia Kozlowski type and metatropic dysplasia are caused by different mutations in the TRPV4 gene, all in heterozygosity. The presence of ventriculomegaly in a patient with spondylometaphyseal dysplasia Kozlowski type could be coincidental or this SNC abnormality could be part of this skeletal dysplasia. Further clinical description of other cases is necessary to confirm this association.

Keywords: Skeletal Dysplasia. Gene Sequencing. TRPV4 gene. Metatropic dysplasia. Spondylometaphyseal dysplasia.

Síndrome de bandas amnióticas: relato de um paciente apresentando múltiplas fendas orofaciais

**ROSA, RFM^{1,2}; BIER, BA³; GOETZE, TB³; de ALMEIDA, ST³; GRAZIADIO, C^{1,2}; ZEN, PRG^{1,2};
PASKULIN, GA^{1,2}.**

- (1) Genética Clínica, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA) e Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre (CHSCPA), RS, Brasil; (2) Programa de Pós-Graduação em Patologia, UFCSPA, RS, Brasil; (3) Curso de Fonoaudiologia, UFCSPA, RS, Brasil.

RESUMO

INTRODUÇÃO: a síndrome de bandas amnióticas é uma condição relativamente rara com uma variada gama de anomalias. Os achados são usualmente assimétricos e variam desde alterações menores de membros, como anéis de constrição, até anormalidades maiores como amputações e a malformações de face, cabeça e tronco como fendas orofaciais e encefalocele. Relatamos aqui um paciente com a síndrome de bandas amnióticas apresentando padrão não usual de fendas faciais e palatinas, com importantes implicações fonoaudiológicas. **METODOLOGIA:** realizou-se a descrição clínica do caso juntamente com uma revisão da literatura. **RESULTADOS:** o paciente é um menino de 1 ano e 3 meses, o quarto filho de um casal de pais não consanguíneos e sem história familiar de defeitos congênitos semelhantes. A mãe apresentava 43 anos e o pai 42 anos. A criança nasceu de parto cesáreo, por bolsa rota, a termo, pesando 2120 g, medindo 46 cm e com Apgar de 9 no quinto minuto. A gestação cursou sem intercorrências. A mãe nega o uso de fumo, álcool ou outros agentes teratogênicos durante a gestação. Ao nascimento identificou-se a presença das anormalidades craniofaciais e de membros superiores. Estas incluíram agenesia de pálpebras, importante estreitamento bilateral com marcas de constrição externa, assimetria craniofacial, anormalidades do formato do lábio superior (lembrando um esboço de fenda labial), constrição na extremidade distal do dedo anular da mão esquerda e desvio radial mão direita com encurtamento do antebraço ipsilateral. Evoluiu com atraso no desenvolvimento neuropsicomotor. **CONCLUSÕES:** a soma dos achados clínicos do paciente levou ao diagnóstico de síndrome de bandas amnióticas. As anormalidades craniofaciais são bastante variáveis, sendo que fendas orofaciais (muitas vezes atípicas), como observadas em nosso paciente, são frequentes. A importância da Fonoaudiologia, entre outras especialidades, na avaliação e tratamento destes pacientes refere-se à existência de alterações de fala, linguagem, motricidade orofacial e deglutição nestes pacientes.

Palavras-chave: Síndrome de bandas amnióticas. Bidas amnióticas. Fendas orofaciais. Fonoaudiologia.

**VI CONGRESSO BRASILEIRO DE TRIAGEM
NEONATAL/ XXII CONGRESSO BRASILEIRO DE
GENÉTICA MÉDICA**
SALVADOR – BA, 07 A 10 DE SETEMBRO DE 2010



PREVALÊNCIA DAS MUTAÇÕES 185delAG E 5382insC NO GENE *BRCA1* E 6174delT DE *BRCA2* EM MULHERES JUDIAS ASHKENAZI DE PORTO ALEGRE

BANDEIRA, Isabel Cristina¹, DILLENBURG, Crisle Vignol¹, TUBINO, Taiana Valente¹, BENDER, Fernanda⁴, DIAS, Eleonora Souza², BITTELBRUNN, Ana Cristina³, MENKE, Carlos Henrique^{1,3}, SEGAL, Sandra Leistner^{1,4}

(1) Banco de DNA/Tecidos de Mama e de Ovário do Centro de Pesquisas do Hospital de Clínicas de Porto Alegre; (2) Hospital Materno Infantil Presidente Vargas – Porto Alegre; (3) Serviço de Mastologia – Hospital de Clínicas de Porto Alegre; (4) Laboratório de Genética Molecular, Serviço de Genética Médica – Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brasil

RESUMO

As mutações comuns nos genes *BRCA1* e *BRCA2* são detectadas, principalmente, na população judaica Ashkenazi. Muitos fatores são responsáveis por essa frequência maior de mutações nesse povo, dentre eles os casamentos consanguíneos e um evento chamado *Bottleneck*, que ocorreu a algum tempo atrás e causou uma redução drástica na variabilidade genética dessa população. Muitos estudos foram realizados ao longo dos anos para tentar comprovar o envolvimento dos genes *BRCA1* e 2 na suscetibilidade ao câncer, principalmente o de mama. O objetivo deste estudo é estimar a frequência das mutações comuns de *BRCA1* (185delAG e 5382insC) e *BRCA2* (6174delT) numa população judia Ashkenazi de Porto Alegre, Brasil. As análises moleculares feitas foram PCR e posterior digestão com enzimas de restrição. Para *BRCA1* 185delAG e 5382insC foram encontradas em 0,78% e 0% nos indivíduos investigados, respectivamente. Em relação a *BRCA2* 6174delT, 0,4% apresentaram a mutação. Os dados encontrados assemelham-se, em sua maioria, aos encontrados por outros pesquisadores da área, mostrando haver uma concordância entre os resultados e as hipóteses levantadas. Estudos e análises feitas para responder mais perguntas relativas a suscetibilidade que esses genes podem ou não conferir a diversos tipos de câncer provam o papel importante dos genes em questão nos processos relacionados a tumorigênese.

Palavras-chave: *BRCA1*. *BRCA2*. Judeus Ashkenazi.

ASSOCIAÇÃO DO POLIMORFISMO DO GENE DA *SLC11A1* COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

Castro, A.P.G.¹; Sauma, M.F.L.C.¹; Pedroza, L.S.R.A.¹; Oliveira, L.F.¹, Vasconcelos, J.M.¹;
Takeshita, L.Y.C.¹; Rodrigues, E.M.R.¹; Sena, L.¹; Santos, S.E.B.¹; Santos, E.J.M.¹.

¹ LABORATÓRIO DE GENÉTICA HUMANA E MÉDICA – INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS –
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ.

Introdução: O gene *SLC11A1* produz uma proteína transportadora de cátions bivalentes, expressa na membrana lisossomal de macrófagos e polimorfonucleares. Estudos de triagem genômica associaram a região ao Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), doença auto-imune, inflamatória, caracterizada pela ação de auto-anticorpos que formam imunocomplexos. **Objetivos:** Identificar se o polimorfismo Del (4pb) do gene *SLC11A1* está associado ao LES e determinar as frequências alélicas do polimorfismo em pacientes e controles. **Materiais e métodos:** A amostra é constituída de 132 pacientes e 293 controles. A genotipagem do polimorfismo do *SLC11A1* foi feita por PCR e eletroforese em gel de poliacrilamida a 9%. As frequências alélicas foram comparadas por teste de qui-quadrado. Para testar o efeito de subestruturação populacional, portadores e não-portadores do polimorfismo tiveram sua proporção de mistura étnica estimada com base em 48 SNP marcadores de ancestralidade. Estas proporções foram comparadas por teste de Mann-Whitney. **Resultados:** Foi encontrada uma diferença significativa quanto à distribuição do polimorfismo Del (4pb) entre pacientes e controles ($p=0,0041$; $x=8,995$; $GL=1$). A frequência alélica da deleção em pacientes foi de 0,1629 e em controles foi de 0,0939. Ambas as populações estão em equilíbrio de Hardy-Weinberg. Não houve diferença entre portadores e não portadores do alelo Del em termos de proporção de africanos, europeus e ameríndios. **Conclusão:** A frequência do alelo Del (4pb) foi estatisticamente significativa entre pacientes com LES e controles, este está associado a uma maior expressão da *SLC11A1*, deixando o portador mais susceptível à auto-imunidade e câncer, provavelmente devido à ação da proteína na apoptose. A associação do polimorfismo com LES é real, já que a presença do alelo não depende da ancestralidade do indivíduo, conforme os resultados.

Palavras-chave: Lúpus eritematoso sistêmico. *SLC11A1*. Auto-imunidade.

DETERMINAÇÃO DE MUTAÇÕES NOS GENES *G6PC* E *G6PT1* EM PACIENTES COM GLICOGENOSE TIPO IA E IB

CARLIN, Marcelo Paschoalete ¹ ; SCHERRER, Daniel Zanetti ¹ ; DE TOMMASO, Adriana Maria Alves ² ;
BERTUZZO, Carmen Sílvia ¹ ; STEINER, Carlos Eduardo ¹

(1) Faculdade de Ciências Médicas (FCM) – Departamento de Genética Médica

(2) Disciplina de Gastropediatria – Departamento de Pediatria.

Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP

RESUMO

As glicogenoses formam um grupo de distúrbios hereditários autossômicos recessivos caracterizados por defeito nas enzimas que regulam a síntese ou a degradação do glicogênio. Os tipos Ia (doença de von Gierke) e Ib são os mais prevalentes, sendo o primeiro causado pela deficiência da enzima glicose-6-fosfatase (*G6Pase*), enzima responsável pela manutenção da glicose sanguínea, enquanto o segundo está relacionado à deficiência da glicose-6-fosfato translocase, responsável pelo transporte da glicose-6-fosfato para o lúmen do retículo endoplasmático, onde a unidade catalítica da *G6Pase* está situada. Desde a clonagem dos genes *G6PC* e *G6PT1*, responsáveis pela codificação dessas enzimas, mais de 80 mutações foram descobertas. No presente estudo, 15 pacientes com quadro clínico sugestivo de glicogenose tipo Ia ou Ib estão sendo investigados. Foram amplificados cada *exon* e suas junções *exon-intron* dos genes supracitados através da Reação em Cadeia da Polimerase (PCR), seguido de rastreamento de mutações nos *exons* destes genes através da técnica de sequenciamento automático. Os resultados preliminares indicam, até o momento, as seguintes alterações: três indivíduos com diagnóstico clínico de GSD Ia apresentaram mutações no gene *G6PC*, sendo dois homocigotos para a mutação R83C e um homocigoto para a mutação G68R, ambas descritas na literatura. Quanto ao gene *G6PT1*, foram identificadas as mutações G149E e c.1338_1339insT, em um indivíduo cada, ambas em homocigose, sendo a última ainda inédita na literatura. Outros achados incluem c.527delG e c.T1065>C, que provavelmente representam polimorfismos. Essas alterações estão sendo investigadas em nossa população controle para validação. Esses resultados sugerem haver predomínio da mutação R83C e adicionam uma nova mutação à literatura. Além disso, embora o diagnóstico clínico tenha sido sugerido como sendo tipo Ia para a maioria dos indivíduos, mutações no gene do tipo Ib foram encontradas em maior frequência, indicando que o estudo de ambos os genes deve ser considerado na investigação dessa condição.

Palavras-chave: Glicogenose. Doença de depósito de glicogênio. Erro inato do metabolismo. *G6PC*. *G6PT1*.

ESTUDO DE REGIÕES ENVOLVIDAS NA REGULAÇÃO DA EXPRESSÃO DA CONEXINA 26

Da Silva-Costa, SM¹; Miranda, PMAD¹; Borsari, NG¹, Pinheiro, MQ¹; Sartorato, EL¹.

(1) Centro de Biologia Molecular e Engenharia Genética (CBMEG), Universidade Estadual de Campinas-UNICAMP, Campinas-SP, Brasil

Mutações no gene *GJB2* (Cx26) representam as causas mais comuns de perda auditiva não-sindrômica autossômica recessiva. Contudo, 10 a 40% dos casos mutações no gene da Cx26 são detectadas em apenas um dos alelos, causando um problema no diagnóstico molecular. Estes achados podem ser atribuídos à existência de mutações em regiões não codificantes do gene ou mutações em outros genes cujos produtos protéicos estão envolvidos em interações com o gene da conexina 26. Em relação a regiões não codificantes observou-se que RNAs, mais especificamente os microRNAs, têm grande importância na regulação da expressão gênica e estão associados a muitas doenças humanas. Recentemente foi identificado um cluster de microRNA, *miR-183*, *miR-96* e *miR-182*, com expressão específica em células neurosensoriais. O estudo do cluster *miR-183/96/182* pode contribuir para o entendimento de alguns dos mecanismos envolvidos na audição e surdez. De fato, mutações no *miR-96* foram identificadas segregando com surdez. Dessa forma, o principal objetivo deste trabalho foi esclarecer a causa genética da perda auditiva de 30 pacientes com surdez sensorioneural não-sindrômica monoalélicos para mutações patogênicas na região codificante do gene *GJB2*, utilizando-se duas principais abordagens: a técnica de MLPA (*Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*), a qual detecta deleções e duplicações em diversas regiões envolvendo o gene da conexina 26, assim como rastrear, por sequenciamento direto, mutações no cluster *miR-183/96/182* como provável explicação do fenótipo nesses indivíduos. A análise por MLPA revelou em um paciente um aumento no produto de amplificação de duas sondas adjacentes indicando uma possível duplicação da região correspondente não codificante no gene *GJB2* alvo. Este achado poderá contribuir para esclarecer a etiologia da surdez nesse paciente. No entanto, a análise do cluster *miR-183/96/182* não revelou nenhuma mutação patogênica sendo encontrado apenas polimorfismos.

Palavras-chave: Conexina, *GJB2*, Mutações, MicroRNA

INVESTIGAÇÃO DAS MUTAÇÕES G2019S, I2012T E I2020T NO ÉXON 41 DO GENE LRRK2 EM PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON

ALVES, Erik Artur Cortinhas¹; LOPES, Patrick Farias¹; AMARAL, Carlos Eduardo de Melo¹; SOUZA, Marla Milene Santos de; FERREIRA, Juliana Cristina Cardoso; CAVALCANTE, Fernando Otávio Quaresma, COSTA, Edmar Tavares²; SANTANA-DA-SILVA, Luiz Carlos¹.

(1) Laboratório de Erros Inatos do Metabolismo – UFPA

(2) Laboratório de Neuropatologia Experimental – Hospital Universitário João de Barros Barreto

A Doença de Parkinson (DP) é a segunda desordem neurodegenerativa motora mais comum que se caracteriza pela degeneração progressiva de neurônios dopaminérgicos e possui uma prevalência de 1 a 2% em indivíduos com mais de 65 anos de idade. A etiologia da DP é pouco conhecida, sendo considerada, na maioria dos casos, idiopática. Entretanto, existem evidências que sugerem que tanto fatores ambientais como fatores genéticos desempenham uma função no desenvolvimento da PD. Mutações pontuais no gene Leucine-rich repeat kinase 2 (LRRK2) são reconhecidas como uma das causas mais comuns da DP e segregam de forma dominante, sendo que a frequência destas alterações varia muito de acordo com a origem geográfica da população estudada. O gene LRRK2 possui 51 éxons, sendo o éxon 41 apresenta a mutação G2019S que mais freqüente desse gene. Tem-se relatado a frequência de mutações no gene para valores em torno 5-6% para DP familiar e 1-2% para DP esporádica. Além da mutação G2019S, o éxon 41 apresenta as mutações I2012T e a I2020T, que também estão associados a quadro de DP. O presente trabalho teve como objetivo investigar a presença da mutação G2019S. A amostra estudada foi composta de 55 indivíduos diagnosticados com DP. A partir das amostras de sangue dos pacientes com DP foi obtido DNA nuclear, para amplificação, por meio da PCR, do éxon 41. Os amplicons foram triados pela técnica de SSCP. Dos 55 pacientes 3 apresentaram alterações no SSCP e foram analisadas por meio do sequenciamento direto do DNA. Os 3 pacientes apresentaram a mutação G2019S em heterozigose (frequência alélica 2,7%). O quadro clínico desses indivíduos não diferiu do que já está descrito na literatura, assim como a resposta satisfatória ao tratamento com agonistas dopaminérgicos. Não se detectou nenhum indivíduo como sendo portador da I2012T ou da I2020T.

Palavras-chave: Doença de Parkinson, LRRK2, exon 41, G2019S

DETERMINAÇÃO DE MUTAÇÕES NOS GENES *G6PC* E *G6PT1* EM PACIENTES COM GLICOGENOSE TIPO IA E IB

Carlin, MP¹; Scherrer, DZ¹; De Tommaso, AM²; Bertuzzo, CS¹; Steiner, CE¹

(1) Faculdade de Ciências Médicas (FCM) – Departamento de Genética Médica

(2) Disciplina de Gastropediatria – Departamento de Pediatria.

Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP

RESUMO

As glicogenoses formam um grupo de distúrbios hereditários autossômicos recessivos caracterizados por defeito nas enzimas que regulam a síntese ou a degradação do glicogênio. Os tipos Ia (doença de von Gierke) e Ib são os mais prevalentes, sendo o primeiro causado pela deficiência da enzima glicose-6-fosfatase (G6Pase), enzima responsável pela manutenção da glicose sanguínea, enquanto o segundo está relacionado à deficiência da glicose-6-fosfato translocase, responsável pelo transporte da glicose-6-fosfato para o lúmen do retículo endoplasmático, onde a unidade catalítica da G6Pase está situada. Desde a clonagem dos genes *G6PC* e *G6PT1*, responsáveis pela codificação dessas enzimas, mais de 80 mutações foram descobertas. No presente estudo, 15 pacientes com quadro clínico sugestivo de glicogenose tipo Ia ou Ib estão sendo investigados. Foram amplificados cada *exon* e suas junções *exon-intron* dos genes supracitados através da Reação em Cadeia da Polimerase (PCR), seguido de rastreamento de mutações nos *exons* destes genes através da técnica de sequenciamento automático. Os resultados preliminares indicam, até o momento, as seguintes alterações: três indivíduos com diagnóstico clínico de GSD Ia apresentaram mutações no gene *G6PC*, sendo dois homozigotos para a mutação R83C e um homozigoto para a mutação G68R, ambas descritas na literatura. Quanto ao gene *G6PT1*, foram identificadas as mutações G149E e c.1338_1339insT, em um indivíduo cada, ambas em homozigose, sendo a última ainda inédita na literatura. Outros achados incluem c.527delG e c.T1065>C, que provavelmente representam polimorfismos. Essas alterações estão sendo investigadas em nossa população controle para validação. Esses resultados sugerem haver predomínio da mutação R83C e adicionam uma nova mutação à literatura. Além disso, embora o diagnóstico clínico tenha sido sugerido como sendo tipo Ia para a maioria dos indivíduos, mutações no gene do tipo Ib foram encontradas em maior frequência, indicando que o estudo de ambos os genes deve ser considerado na investigação dessa condição.

Palavras-chave: Glicogenose. Doença de depósito de glicogênio. Erro inato do metabolismo. *G6PC*. *G6PT1*.

Identificação de Mutações de ponto no Gene da Distrofina por MLPA

Costa e Silva, Cynthia¹, Takata, Reinaldo Issao¹

1. Rede Sarah de Hospitais de Reabilitação, Laboratório de Genética molecular

RESUMO:

A técnica de MLPA (Multiplex ligation-dependent probe amplification) vem sendo utilizada como um método eficiente para o diagnóstico das distrofias musculares de Duchenne e Becker (DMD/DMB) identificando deleções ou duplicações no gene da distrofina. A técnica é de fácil execução e a análise é feita com base na estimativa da quantidade do produto amplificado comparado a um controle normal. Esta técnica foi implantada no Laboratório de Genética Molecular da Rede Sarah de Hospitais de Reabilitação no final de 2007. Um estudo realizado com 1001 pacientes com suspeita clínica de DMD/DMB utilizando a técnica de multiplex PCR (Kits Beggs e Chamberlain) e MLPA (MRC-Holland Amsterdam, ND), identificou deleção ou duplicação em 647 (65%) pacientes. Os pacientes foram testados, primeiramente, por multiplex PCR que foi capaz de detectar deleção em 522 pacientes (522/647). Os pacientes sem deleção identificada foram testados por MLPA que identificou deleção em 44 pacientes (44/647) além de detectar duplicação em 81 pacientes (81/647). Deste pacientes testados por MLPA, 26 apresentaram deleções únicas que precisaram ser confirmadas por PCR e seqüenciamento quando necessário. Sete pacientes (7/26) não confirmaram a deleção, mas uma mutação pontual no exon na região de ligação da sonda. Estes resultados demonstram que a técnica de MLPA serve como uma ferramenta para triagem de mutações pontuais assim como para detecção de deleções e duplicações no gene da distrofina.

Palavras chave: MLPA. DMD/ DMB. Mutação pontual.

OSTEOGÊNESE IMPERFEITA: RELATO DE ADULTO COM FORMA AUTOSSÔMICA RECESSIVA

MINILLO, Renata Moldenhauer¹; MIGLIAVACCA, Michele Patrícia¹; ANTONIALLI, Graziela Paronetto Machado¹; PEREZ, Ana Beatriz Alvarez¹; BRUNONI, Decio¹

(1) Centro de Genética Médica- Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

RESUMO

A osteogênese imperfeita (OI) é uma doença genética e clinicamente heterogênea caracterizada por susceptibilidade a fraturas e osteopenia. O espectro fenotípico decorre de mutações nos genes do colágeno ou de proteínas que interagem com seu domínio e varia de manifestações mais brandas (sem fraturas) até a forma perinatal letal. A doença é classificada atualmente em oito tipos (I a VIII) (F.S. Van Dijk, 2010), sendo os tipos I a IV de herança autossômica dominante e com mutações nos genes COL1A1 e COL1A2 e os demais, descritos recentemente, de herança autossômica recessiva, com mutações nos genes CRTAP, LEPRE1 e PPIB, e fenótipos sobrepostos, mais graves (afetados raramente alcançam a adolescência) e até letais, equivalendo a cinco a sete por cento dos casos da doença (Joan C. Marini, 2010). Relatamos o caso de um homem de trinta e cinco anos, filho de pais consanguíneos, com o diagnóstico de OI confirmado clínica e radiologicamente na infância e em tratamento com pamidronato intravenoso há oito anos, que apresenta rizomelia, osteopenia difusa, escoliose grave, fraturas repetitivas e metáfises dos ossos longos de membros inferiores em “pipoca”, deficiência auditiva moderada e pneumopatia obstrutiva crônica (diagnóstico inicial como OI tipo III, com 10 anos de evolução). Há história familiar de outros casamentos consanguíneos em 8 gerações com afetados já falecidos, exceto uma prima adulta. A recente classificação atual da doença permitiu a mudança deste diagnóstico para OI autossômica recessiva sem tipo definido, já que são necessários exames moleculares para sua definição. O estudo molecular desta família será o primeiro estudo molecular no Brasil de OI de herança comprovadamente autossômica recessiva.

Palavras-chave: Osteogênese Imperfeita. Herança autossômica recessiva. Fragilidade óssea.

O HUMOR DEPRIMIDO ESTÁ ASSOCIADO À DISFUNÇÃO NEUROLÓGICA ATÁXICA E NÃO ATÁXICA EM PACIENTES COM SCA3

CARVALHO, Gerson da Silva¹; SAUTE, Jonas Alex Morales¹; DA SILVA, Andrew Chaves Feitosa¹; VEDOLIN, Leonardo²; SARAIVA-PEREIRA, Maria Luiza¹; BANNACH, Laura Jardim¹.

(1) Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA/UFRGS

(2) Serviço de Neuroradiologia, Hospital Moinhos de Vento, Porto Alegre, Brasil

RESUMO

A ataxia espinocerebelar 3 (SCA3), também conhecida como Doença de Machado Joseph, é causada por uma seqüência repetitiva CAG expandida acima de 56 repetições. O início é tardio com progressão associada a outros sintomas neurológicos. Manifestações depressivas têm sido descritas por alguns autores. Não se sabe, no entanto, se a sua natureza é de ordem reacional ou primária. **Objetivo:** avaliar os sintomas depressivos na SCA3 e sua relação com escores de gravidade neurológica e com estudos de volumetria cerebral. **Métodos:** A avaliação clínica incluiu a idade, idade de início, sexo e tamanho da repetição expandida (CAGn). As escalas clínicas SARA, NESSCA (para medida do comprometimento neurológico) e BDI (para medida da depressão) foram aplicadas. Um subgrupo aleatório de pacientes também realizou medidas semi-automatizadas da volumetria das estruturas infratentoriais, através da Ressonância Nuclear Magnética (RNM). Controles foram cônjuges e cuidadores. **Resultados:** Foram recrutados 49 casos e 41 controles. As médias (dp) dos escores BDI entre os casos SCA3 e os controles foram de 16(11) e de 9,9(9) ($p=0.0086$). Entre os casos, o BDI se correlacionou moderadamente com a SARA ($R=0.359$, $p=0.01$) e com a NESSCA ($R=0.411$, $p=0.003$). O BDI também se correlacionou com a duração da doença, embora não tenha sido encontrada significância estatística ($R=0.273$, $p=0.057$). Trinta pacientes realizaram RNM. Embora quase todas as estruturas encefálicas estudadas estivessem atroficas, não encontramos correlação significativa entre as volumetrias e o BDI. Finalmente, não houve associação entre o CAGn e o escore BDI. **Conclusão:** Os sintomas depressivos se correlacionaram com a gravidade da doença graduada através da SARA e da NESSCA. Não houve associação direta entre a depressão e parâmetros primários da doença. Esses resultados sugerem que a depressão resulte mais das incapacidades físicas do que de um envolvimento primário do SNC, na SCA3. Em qualquer situação, recordamos que os sintomas depressivos são tratáveis e devem receber atenção da equipe assistente de portadores de ataxias.

Palavras-chave: SCA3. Depressão. Ataxia.

Agradecimentos: FIPE-HCPA, FAPERGS, CAPES, INAGEMP e CNPq

ALTERAÇÕES OTORRINOLARINGOLÓGICAS NA SÍNDROME DE DOWN

SILVA, Teófanés Melo¹; TAVARES, Julio Onofre de Oliveira¹; ALVES, Luciano Padilha¹; SANTOS, Emerson Santana; PORCIUNCULA¹, Carlos Guilherme Gaelzer¹

(1) Universidade Federal de Alagoas

Resumo: *Introdução:* Distúrbios otorrinolaringológicos são comuns em indivíduos com Síndrome de Down. Malformações craniofaciais associada à hipotonia muscular sistêmica são apontadas como principais causas da alta incidência de otite recorrente, síndrome de apneia do sono, perda auditiva e rinite crônica. O objetivo desse estudo foi caracterizar as principais alterações otorrinolaringológicas dos pacientes com Síndrome de Down para contribuir com um adequado cuidado desses pacientes e melhorar sua qualidade de vida. *Metodologia:* Foi realizado um estudo transversal, entre outubro de 2009 a junho de 2010, incluindo 30 pacientes com Síndrome de Down, atendidos no Serviço de Otorrinolaringologia do Hospital Universitário Professor Alberto Antunes. No atendimento foram questionadas a queixa principal e a história pregressa e realizado o exame físico otorrinolaringológico. *Resultados:* As queixas mais frequentes foram os roncos noturnos (60%) e a hipoacusia (16,7%). O diagnóstico inicial mais comum foi de rinite recorrente (36,7%). No exame físico as principais alterações observadas foram a hipertrofia de tonsilas palatinas (70%), a rolha ceruminosa (36,7%) e a otite serosa (16,7%). *Conclusão:* Os pacientes com Síndrome de Down frequentemente apresentam alterações otorrinolaringológicas, principalmente obstrução das vias áreas superiores e hipoacusia, necessitando dessa forma de uma abordagem específica mais precoce, melhorando sua qualidade de vida e interação social.

Palavras-chave: Síndrome de Down. Otorrinolaringologia. Hipoacusia. Rinite.

**DIAGNÓSTICO GENÉTICO DE PACIENTES COM OBESIDADE E DEFICIÊNCIA
MENTAL COM SUSPEITA DE SÍNDROME DE PRADER-WILLI POR MEIO DE ANÁLISE
DA METILAÇÃO NO ÉXON-1 DO GENE SNRPN**

**ROCHA, C.F.^{1,2}; AGOSTINHO, L.A.^{1,2}; COELHO, D.R.¹; FIGUEIREDO, A.L.^{1,2}; PARADELA, E.R.^{1,2};
ALVARENGA, R.P.²; SANTOS, S.R.¹; PAIVA, C.L.A.^{1,2}**

(1) Departamento de Genética e Biologia Molecular, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro. (2) Programa de Pós-Graduação em Neurologia, UNIRIO

RESUMO

A Síndrome de Prader-Willi cursa com obesidade e deficiência mental devido à falta da expressão de genes localizados no braço longo do cromossomo 15. O diagnóstico clínico da síndrome baseia-se em critérios clínicos maiores e menores propostos por Holms e colaboradores em 1993. Em 2001 esses critérios foram revisados por Gunay-Aygun e colaboradores para serem aplicados de acordo com a faixa etária dos pacientes, contribuindo para a identificação de indivíduos que deveriam ser submetidos ao teste genético. O diagnóstico definitivo emprega a análise do padrão de metilação do éxon-1 do gene *SNRPN* (*Small Nuclear Ribonucleoprotein Polypeptide N*), utilizando a enzima de restrição *McrBC*. Este método consiste na clivagem do sítio de restrição 5'... Pu^mC (N₄₀₋₃₀₀₀) Pu^mC... 3' presentes em cromossomos normais de origem materna e posterior amplificação do éxon-1 do gene *SNRPN* pela PCR, com os primers *SNRPN forward* e *reverse*, *H19p1* e *H19p2*. Sendo o último par para amplificação do gene que codifica a Histona H1. Nosso objetivo é investigar em nível molecular o padrão de metilação compatível com a Síndrome de Prader-Willi em 70 pacientes com obesidade e deficiência mental atendidos no Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, que possuam ou não o quadro clínico baseado nos critérios propostos, os quais serão re-analisados após a confirmação do diagnóstico, a fim de verificar se eles são aplicáveis ao grupo estudado. Esta abordagem poderá contribuir para uma melhor triagem dos indivíduos que devem realizar a análise do padrão de metilação do éxon-1 do gene *SNRPN* para o diagnóstico da Síndrome de Prader-Willi, mesmo que não apresentem todas as características esperadas.

Palavras-chave: Síndrome de Prader-Willi. Obesidade. Deficiência Mental. Metilação. Amplificação.

Suporte financeiro: CAPES/PROAP, UNIRIO e FINEP/CT-Infra

**DOENÇA DA URINA DO XAROPE DO BORDO (DXB) NO BRASIL: ESTUDO PILOTO COM 41
PACIENTES**

**HERBER, Silvani; SCHÜLER-FACCINI, Lavinia; NETTO, Cristina; SCHWARTZ, Ida; ZARTH, Silvana;
SOUZA, Carolina.**

Serviço de Genética Médica / Hospital de Clínicas de Porto Alegre / Universidade Federal do Rio Grande do Sul/ RS –
Brasil.

A DXB é causada pela deficiência da atividade do complexo enzimático desidrogenase dos α -cetoácidos de cadeia ramificada, levando ao acúmulo tecidual de leucina, isoleucina e valina, o acúmulo progressivo destes aminoácidos causa severa toxicidade ao SNC, levando a seqüelas irreversíveis quando não diagnosticado e tratado rapidamente. A incidência mundial é de 1:185.000 nascidos vivos, contudo no Brasil não há dados epidemiológicos estimando a sua freqüência. O diagnóstico precoce e manejo eficaz garante um desenvolvimento normal da criança. Objetivo: Determinar, através de um estudo piloto e de metodologia transversal, a procedência e status atual dos pacientes diagnosticados com DXB no Brasil. As informações foram coletadas através de entrevista telefônica com médicos que acompanham os pacientes com DXB. Resultados: identificamos inicialmente 64 casos com DXB, destes obtivemos dados completos de 41 casos. Em 80% dos casos a procedência foi da região Sul e Sudeste do país. Em 54% dos casos apresentaram sintomas nos primeiros 10 dias de vida. Em 46% dos casos foram diagnosticados até 30 dias de vida. Somente em 16% dos casos foi disponibilizada formula metabólica específica logo após o diagnóstico. Somente 50% dos casos recebem a fórmula regularmente. Em 92% dos casos apresentaram RDNPM, 61% convulsões, 54% alterações respiratórias e 34% odor característico de DXB. A recorrência familiar esteve presente em 17% dos casos. Alguns pacientes que tiveram diagnóstico precoce não tiveram um desenvolvimento adequado provavelmente por falhas no tratamento da descompensação metabólica. 15% dos casos foram a óbito antes dos 10 meses de vida confirmando a gravidade da doença. Este trabalho está sendo expandido para obtermos maior detalhamento sobre o estado atual dos pacientes com DXB. Os dados obtidos por meio deste trabalho poderão contribuir para a formação de programas de atenção aos pacientes com DXB no Brasil.

Palavras-chave: Erros Inatos do Metabolismo, Doença da urina do Xarope do Bordo, tratamento, diagnóstico.

TERAPIA DE REPOSIÇÃO ENZIMÁTICA NA MUCOPOLISSACARIDOSE ACOMPANHAMENTO FISIOTERAPÊUTICO

CAVALCANTI, Nicolette C.¹; MAGALHÃES, Tatiana S.P.¹; HURIGIL, Maria das Graças F.C.¹; RIBEIRO, Carla T.M.¹; SERAO, Cassio L.C.¹; ESPOSITO, Ana C.¹; OLIVEIRA, Vivian G.¹; PORTELA, Wélida S.¹; Maciel, Celma D.¹; Platenik, Ester N.¹; Ferreira, Rosangela S.¹; VILLAR, M.A.; LLERENA Jr, Juan C.¹,
HOROVITZ, Dafne D.G.¹;
1- Instituto Fernandes Figueira/ FIOCRUZ

INTRODUÇÃO: Mucopolissacaridoses (MPS) são doenças causadas pelo acúmulo de glicosaminoglicanos (GAGs), causando disfunções em órgãos e tecidos. Dentre as manifestações mais frequentes estão rigidez articular, encurtamento muscular e tendinoso, comprometimento neurológico e respiratório. **OBJETIVOS:** Avaliar capacidades funcionais, limitações articulares e sua evolução, em pacientes submetidos a Terapia de Reposição Enzimática (TRE). **METODOLOGIA:** Estudo longitudinal prospectivo com amostra de conveniência de 10 pacientes com MPS I, II e VI, idades 1 a 14 anos. Foram realizadas 2 ou 3 avaliações, de setembro/08 a maio/10, constando de Avaliação Goniométrica (AG), verificada média de três medidas, e Avaliação de Performance Funcional (APF), constando de oito tarefas com escore de 0-100 diretamente proporcional a funcionalidade, mais teste de caminhada. **RESULTADOS:** Sete pacientes obtiveram ganhos em arco de movimento (ADM), dois em mais de 50% dos movimentos, três entre 40 e 50%, dois entre 20 e 40%; 30% (três) apresentaram piora na AG de 32, 52 e 65% dos movimentos. Somente seis pacientes realizaram APF. Nas tarefas funcionais houve incremento do escore de 0-100 de 22%, 38%, 65%, 71% e 201% em cinco casos, e decréscimo de 5% em um caso. Todos melhoraram seu desempenho no teste de caminhada. **CONCLUSÃO:** 60% dos pacientes da amostra obtiveram ganhos quantitativos consideráveis de movimento e 83% dos avaliados ganharam funcionalidade, no entanto observamos que a aplicação da APF apresenta limitações como idade mínima de 5anos e necessidade de compreensão de ordens. Alguns fatores parecem ter concorrido para o insucesso em alguns casos, como a gravidade do quadro, intercorrências cirúrgicas, e estimulação insuficiente no ambiente familiar. Os resultados da análise realizada demonstram indícios sugestivos da eficácia da TRE no ganho de ADM e funcionalidade em pacientes com MPS. No entanto, acreditamos ser necessário um maior número de estudos prospectivos na área para essa comprovação.

Palavras-chave: Mucopolissacaridose.TRE. Avaliação Funcional.

**TERAPIA DE REPOSIÇÃO ENZIMÁTICA EM 25 PACIENTES COM MPS VI INICIADA
ABAIXO DOS CINCO ANOS.**

Horovitz, Dafne DG¹; Magalhães, Tatiana SPC¹; Acosta, Angelina²; Ribeiro, Erlane M³; Giuliani, Liane⁴; Palhares, Durval⁴; Kim, Chong A⁵; de Paula, Ana Carolina⁵; Kerstenestzy, Marcelo⁶; Pianovski, Mara Albonei D⁷; Costa, Maria Ione F⁸; Santos, Francisca C⁹; Martins, Ana Maria¹⁰; Aranda, Carolina S.¹⁰; Soares, Nayara²; Cardoso Jr, Laércio²; Llerena Jr, Juan C.¹

1- Centro de Genética Médica, Instituto Fernandes Figueira / FIOCRUZ, Rio de Janeiro, RJ;

2- Universidade Federal da Bahia, Salvador, BA;

3- Hospital Albert Sabin, Fortaleza, CE;

4- Departamento de Pediatria, Universidade Federal do Mato Grosso do Sul, Campo Grande, MS;

5- Instituto da Criança da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP;

6- Hospital Barão de Lucena, Recife, PE;

7- Universidade Federal do Paraná, Hospital de Clínicas, PR;

8- Centro de Reabilitação Infantil, Natal, Rio Grande do Norte, RN;

9- Hospital Universitário do Maranhão, São Luís, MA;

10- Instituto de Genética e Erros Inatos do Metabolismo, Universidade Federal de São Paulo, SP.

OBJETIVOS: A Mucopolissacaridose VI (MPS VI) é uma doença de depósito lisossomal causada pela deficiência da arilsulfase B. Nos estudos clínicos a enzima recombinante foi testada em crianças acima de cinco anos. Apesar disso, a terapia de reposição enzimática (TRE) vem sendo administrada em crianças menores. Neste trabalho, avaliamos segurança, eficácia e benefícios da Galsulfase (Naglazyme[®]) em 25 pacientes cuja TRE foi introduzida antes dos cinco anos. **MÉTODOS:** Descrevemos vinte e cinco pacientes (15M/10F) em TRE acompanhados em dez centros médicos brasileiros. O início da terapia se deu entre 5 dias e 58 meses de vida (média: 38 meses). A duração do tratamento variou de 1 a 32 meses (média: 15 meses). **RESULTADOS:** Somente o paciente com cinco dias de vida não apresentava sintomas no baseline; 24 apresentavam alterações radiológicas; 13 tinham alterações cardíacas e 22 tinham fácies grosseiro, visceromegalias e rigidez articular. Não foram observados eventos adversos significativos relacionados à medicação. Houve relato de menos infecções respiratórias, melhora no padrão do sono e diminuição na excreção de glicosaminoglicanos. Somente quatro pacientes fizeram ressonância magnética de coluna cervical (RMC), todos apresentando mielopatia compressiva. Três pacientes foram submetidos à cirurgia descompressiva, tendo um deles falecido por complicações pós-operatórias; um paciente está em avaliação pré-operatória. **CONCLUSÕES:** Segundo estudos em pacientes mais velhos, a TRE melhora a qualidade de vida e leva a ganho funcional global. Diante do quadro de mielopatia compressiva recomenda-se sempre avaliação basal e seguimento com RMC e exame neurológico. Em crianças bem pequenas, observou-se ganho nos marcos do desenvolvimento e nas curvas de crescimento. O tratamento com Galsulfase parece ser seguro nesse grupo e diminuir a progressão da doença. São recomendados estudos de seguimento mais prolongado em pacientes muito jovens para sedimentar as informações sobre a eficácia do tratamento nessa faixa etária.

Palavras-chave: TRE, MPS VI, menores de 5 anos.

Síndrome Ramos-Arroyo : Relato do primeiro caso brasileiro

MIGLIAVACCA, Michele¹; MINILLO, Renata Moldenhauer; ANTONIALLI, Graziela Paronetto Machado.; BRUNONI, Leila Russowsky; LUCE, Ana Luísa Pilla; BRUNONI, Decio¹

(1) Centro de Genética Médica da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina – São Paulo, SP;

RESUMO

A Síndrome de Ramos Arroyo é extremamente rara com herança presumida autossômica dominante, incidência desconhecida e tem como principais características a anestesia corneana, surdez, alterações retinianas, fásias atípica, persistência do ducto arterioso e deficiência intelectual. Foram descritos até o momento cinco indivíduos afetados da mesma família com fenótipo variável. **Objetivo:** Relatamos o primeiro caso brasileiro da Síndrome. **Relato do caso:** Descrevemos um paciente natural de Caieiras –SP, sexo masculino, terceiro filho de casal não consanguíneo, avaliado pela primeira vez com um ano e cinco meses de idade, apresentando atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, leucocoria, anestesia corneana, alacrimia e surdez neurossensorial. Após 4 anos de investigação com exames complementares foi realizado o diagnóstico de Síndrome de Ramos Arroyo com base no fenótipo clínico. **Conclusão:** O paciente é o primeiro caso brasileiro relatado sem outros afetados na família com acompanhamento clínico há 6 anos. Por tratar-se de uma síndrome muito rara é importante avaliar outros afetados para melhor delimitação do fenótipo, expressão e forma de herança da síndrome bem como sua etiologia molecular.

Palavras-chave: Ramos-Arroyo. Anestesia corneana. Surdez. Deficiência intelectual

TRISSOMIA PARCIAL Xp: RELATO DE CASO

FORMIGLI, Lia Menezes; OLIVEIRA, Maria Dulce Valverde de; CARVALHO, Daniel Rocha de; RIZZO, Isabela Maria Pinto de Oliveira; ABE, Kikue Terada.

Rede Sarah de Hospitais de Reabilitação

RESUMO

Em mulheres com trissomia completa do cromossomo X, o aumento de expressão dos genes que normalmente escapam da inativação nos X inativos geralmente resulta em fenótipo pouco alterado, muitas vezes assintomático. As características mais frequentes nestes indivíduos são alta estatura, clinodactilia e hipotonia na infância. Entretanto, trissomias parciais, resultantes de translocações com outros cromossomos, nas quais o centro de inativação do X (localizado em Xq13.2) esteja ausente, podem resultar em fenótipo grave, visto que acarreta em aumento de expressão também de genes que estariam “desligados” nas trissomias completas. Relatamos uma paciente com 6 anos de idade, primeira filha de casal não consanguíneo, sem histórico familiar de retardo mental ou malformações, apresentando retardo psicomotor, atraso na linguagem verbal, implantação irregular dos dentes, hipotonia, déficit pômbero-estatural, macrocrania relativa, hipertelorismo ocular aparente, fendas palpebrais oblíquas para baixo, mãos e pés relativamente pequenos, quirodáctilos afilados e distância aumentada entre o primeiro e segundo artelhos. O cariótipo mostrou material adicional no braço curto do cromossomo 19. SKY (cariótipo espectral) revelou ser o segmento adicional oriundo do cromossomo X. Hibridação com a sonda relativa ao gene SHOX (em Xp22.33), confirmou trissomia parcial do braço curto deste cromossomo. A sonda telomérica do 19p mostrou marcação positiva no derivativo, indicando que não houve perda de material deste cromossomo. Reavaliação no bandamento GTW definiu o cariótipo 46,XX,der(19)t(X;19)(p22.12;p13.3)dn. Visto que não houve perda cromossômica significativa no derivativo 19 e sabendo que o segmento do cromossomo X, separado do centro de inativação, não é inativado, podemos atribuir as alterações clínicas apresentadas pela paciente a uma dosagem extra de genes, localizados em Xp22.12->Xpter, que não sofreram inativação. Este achado contribui para um melhor entendimento sobre o efeito fenotípico da dissomia funcional de genes que normalmente estariam ativos em apenas um cromossomo X.

Palavras-chave: Trissomia parcial do cromossomo X. Dissomia funcional Xp. Cariótipo espectral.

AVALIAÇÃO DO RISCO DO USO GESTACIONAL DE INIBIDORES SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO DA SEROTONINA (ISRS)

DONIS, KC¹; STEFANI, CL¹; BORBA, C¹; SILVA, AA¹; COSTA MH¹; VIANNA, FSL¹; SANSEVERINO, MTV¹; FACCINI, LS¹; ABEICHE, AM¹.

1-Serviço de Genética Médica - Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Faculdade de Medicina - UFRGS

RESUMO

O risco de desenvolver depressão maior em mulheres é de 10-25%, com um pico de prevalência durante a idade reprodutiva. Os Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina (ISRS) têm uso difundido como terapêutica segura e eficaz. Porém, seu uso na gravidez representa fonte de preocupação tanto para o médico quanto para a gestante. O objetivo do trabalho é avaliar prospectivamente o desfecho de gestações com exposição aos ISRS em consultas realizadas no Sistema Nacional de Informação sobre Teratógenos (SIAT) no período de Janeiro de 2003 a Maio de 2010 e correlacionar seu uso com possíveis malformações congênitas e outros efeitos adversos. Foi realizado um seguimento destas consultas feitas ao SIAT com os respectivos consulentes (médicos ou gestantes). Foram coletados dados sobre complicações e intercorrências no período da gestação e referentes ao nascimento dos bebês: peso, estatura, perímetro cefálico, apgar no primeiro e quinto minutos, complicações pós-parto imediato e malformações. Houve 229 consultas pelo uso de ISRS durante a gestação, totalizando 6,1% das consultas no período determinado. Até o momento, foram realizados 55 seguimentos, e o ISRS mais utilizado foi a fluoxetina (40,4%), seguido por sertralina (24,6%) e paroxetina (14%). Houve 49 (86%) nascidos vivos e 8 (14%) abortamentos, o que está dentro do esperado para a nossa população. Não houve registro de defeitos congênitos entre os nascidos vivos. Síndrome de abstinência foi diagnosticada em um dos neonatos exposto a fluoxetina. Os resultados parciais de nosso estudo não mostram efeitos adversos significativos relacionados à exposição aos ISRS na gestação. Nossos resultados preliminares sugerem que os ISRS continuam sendo a terapia de escolha para o tratamento de transtornos depressivos durante o período de gestação e devem ser utilizados sempre que os benefícios suplantarem os riscos.

Palavras- chaves: ISRS. Depressão na gestação. Teratogênicos.

HIPERIMUNOGLOBULINEMIA E (HIPER-IGE) OU SÍNDROME DE JOB – RELATO DE CASO

CUNHA, Bruna P.; SILVA, Brenda O.

Faculdade Itabirana de Saúde/Fundação Comunitária de Ensino Superior de Itabira - FUNCESI, Itabira, Minas Gerais

RESUMO

INTRODUÇÃO: A síndrome de Hiperimmunoglobulinemia E (Hiper-IgE) antes conhecida como Síndrome de Job é uma rara imunodeficiência primária, cuja suas características marcantes está no aumento dos níveis séricos de IgE no soro, abscessos e pneumonia relatados como sendo a tríade clássica da doença. Atualmente são descritos apenas 250 casos da síndrome (1:1 000 000). Não ocorre em raças ou etnias específicas e há uma distribuição igual entre os sexos. **OBJETIVO:** Apresentar a trajetória e evolução clínica de uma paciente com Síndrome de Hiper IgE. **MÉTODO:** Foi realizada uma análise da história clínica da paciente com base em exames e relatórios médicos desde o aparecimento dos primeiros sinais e sintomas que levaram ao diagnóstico da síndrome. **RELATO DE CASO:** Paciente B.P.C, sexo feminino, 19 anos, solteira, estudante, residente em Minas Gerais. Logo aos 19 dias de vida apresentou um quadro de dermatite e conjuntivite fazendo uso de antibioticoterapia para regressão dos processos infecciosos. No decorrer de sua infância houve a ocorrência de repetidas otites, furúnculos e impetigo, tendo seu quadro agravado com complicações envolvendo pneumotórax hipertensivo espontâneo, abscesso hepático e broncopneumonia utilizando tratamento cirúrgico e medicamentoso para controle e cura dos agravos. Nessa época foi sugerido o diagnóstico de doença granulomatosa crônica mesmo sem a confirmação foi submetida a tratamento profilático de trimetoprim-sulfametoxazol diariamente para redução das infecções recorrentes. Na adolescência ainda apresentou várias pneumonias, otites, sinusopatias, candidíases e o aparecimento de escoliose toracolombar. Aos 15 anos foi diagnosticada como sendo portadora de síndrome de Hiper-IgE com base em exames anteriores e atuais que comprovam os níveis séricos de IgE pelo menos dez vezes maiores que o limite superior da normalidade e presença de eosinofilia. **CONCLUSÃO:** Atualmente a síndrome não apresenta cura e é feito o controle preventivo e medicamentoso que mantém a paciente estável e com redução parcial das infecções

Palavras-chave: síndrome de Hiperimmunoglobulinemia E, Síndrome de Job, Imunodeficiência Primária.

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

- BORGES, W. G.; AUGUSTINE, N. H.; HILL, H. R. Defective interleukin-12/interferon- γ pathway in patients with hyperimmunoglobulinemia E syndrome. *J Pediatr.* 136:176-80. 2000.
- BUCKLEY, R. H.; SAMPSON, H. A. The hyperimmunoglobulinemia E syndrome. In: Franklin EC, ed. *Clinical immunology update: reviews for physicians.* New York: Elsevier North-Holland. 147-67. 1981.
- GRIMBACHER, B.; HOLLAND, S.; GALLIN, J. Hyper-IgE syndrome with recurrent infections: an autosomal dominant multisystem disorder. *N Engl J Med.* 340:692-702. 1999.
- HOLLAND, S. M.; DELEO, F. R.; ELLOUMI, H. Z. STAT3 mutations in the hyper-IgE syndrome. *N. Engl. J. Med.* 357 : 1608 – 1619. 2007.

ATIVIDADE CURRICULAR EM COMUNIDADE EM UMA ESCOLA ESPECIAL DE CAMAÇARI-BA COMO PRÁTICA DE GENÉTICA COMUNITÁRIA

**SANTO, Layla Damasceno do Espírito¹; RODRIGUES, Mariana de Oliveira¹; SANTOS, Thaiara Oliveira dos¹;
TRINDADE, Jamile Patrícia Barbosa¹; MOREIRA, Lília Maria de Azevedo¹.**

(1) Programa Genética & Comunidade, LGHM, Instituto de Biologia, UFBA/ Salvador.

RESUMO

Atividade Curricular em Comunidade (ACC) é um programa de experiência educativa, cultural e científica, desenvolvida por professores e estudantes da UFBA que visa articular o ensino e a pesquisa a ações voltadas para a comunidade. A ACC de genética vem realizando suas práticas comunitárias desde o ano de 2001 em centros de apoio, escolas inclusivas e moradias especiais. Novas metodologias para diagnóstico e rastreamento de distúrbios genéticos ampliam as possibilidades de intervenção da Genética Comunitária, disciplina direcionada a ações preventivas e educacionais. O presente trabalho teve como objetivo estabelecer a importância da ACC na Sociedade Pestalozzi - Camaçari-Ba, como prática da Genética Comunitária. A metodologia utilizada pelo grupo esteve de acordo com a pedagogia problematizadora de Paulo Freire, que enfatiza a importância do aumento da capacidade das pessoas ou grupo em detectar os seus problemas reais e soluções. Verificou-se a necessidade de educação continuada em temas voltados para a genética para professores e familiares tendo em vista o esclarecimento de eventuais fatores genéticos associados à deficiência assim como a realização de exames genéticos como o cariótipo. No período de 2007 a 2010 foram realizadas cerca de 4 visitas anuais com exposições participadas e exames de cariótipo, assim como estratégias pedagógicas de oficinas, dinâmicas de grupo e jogos educativos para cerca de 30 alunos no tema diversidade e inclusão. Os resultados obtidos reafirmam a importância de práticas associadas à Genética Comunitária.

Palavras-chave: Atividade Curricular em Comunidade. Inclusão Social. Genética Comunitária.

**TRIAGEM MOLECULAR DE MUTAÇÕES RECORRENTES EM PACIENTES COM
MUCOPOLISSACARIDOSE TIPO VI**

**MARSON, Paula¹; COSTA-MOTTA, Fabiana Moura^{1,2}; BENDER, Fernanda^{1,2}; SCHWARTZ, Ida¹;
GIUGLIANI, Roberto¹; LEISTNER-SEGAL, Sandra^{1,2}**

(1) Laboratório de Genética Molecular, SGM, HCPA, RS; (2) PPG em Medicina: Ciências Médicas, UFRGS, RS.

RESUMO

Mucopolissacaridose do tipo VI (MPS VI) é uma doença de armazenamento lisossômico causada pela deficiência da enzima arilsulfatase B (*ARSB*), de herança autossômica recessiva. O Serviço de Genética Médica do HCPA é um centro de referência para doenças lisossômicas de depósito, principalmente das MPSs, onde em 2004 foi criada a Rede MPS Brasil. Atualmente, existem 111 pacientes com MPS VI cadastrados nessa rede para análise molecular, sendo 3 pertencentes a outros países da América Latina. O objetivo deste trabalho foi testar um novo protocolo de análise molecular através de uma triagem para as mutações comuns p.L72R, p.H178L, p.R315Q e IVS5-1g>c entre os pacientes com MPS VI da Rede MPS Brasil. Para as análises foram utilizadas as técnicas de PCR e RFLP. Para a digestão dos fragmentos do PCR foram utilizadas as enzimas *Bst*NI, *Hsp*92II, *Taq*I e *Bsr*I. As frequências encontradas foram: 11,3% para p.L72R, 12,8% para p.H178L, 8,7% para p.R315Q e 12,3% para IVS5-1g>c. O amplo espectro de mutações no gene *ARSB* dificulta a análise molecular, tornando a identificação das mutações um processo que demanda tempo e custo elevado. A utilização da técnica de RFLP para a triagem permitiu uma análise mais rápida e com menor custo. A implementação dessa triagem no protocolo de análise dos pacientes com MPS VI, possibilitou o aumento em aproximadamente 45% do diagnóstico molecular entre os pacientes do Brasil.
Apoio: FIPE-HCPA/CNPq

Palavras-chave: Mucopolissacaridose tipo VI. Síndrome de Marateaux-Lamy. *ARSB*.

AValiação DA VARIABILIDADE FENOTÍPICA DOS PACIENTES COM SÍNDROME DE KABUKI ACOMPANHADOS PELO SERVIÇO DE GENÉTICA CLÍNICA DO NÚCLEO DE GENÉTICA DA SES/DF

**HEREDIA, Romina Soledad¹; FELIX, Giselle Maria Araujo¹; ROSA, Maria Teresa Alves da
Silva¹; CARDOSO, Maria Teresinha de Oliveira²; VERSIANI, Beatriz Ribeiro²; MEDINA,
Cristina Touguinha Neves²**

(1) Médica Residente, HBDF – SES/DF; (2) Médico geneticista – SES/DF

RESUMO

A Síndrome de Kabuki (SK) se caracteriza por deficiência mental, déficit de crescimento pós-natal e malformações múltiplas. Foi descrita pela primeira vez no Japão em 1981, sendo que a prevalência na população desse país foi estimada em 1/32.000. No Brasil não existem dados acerca da prevalência da síndrome, porém vários casos foram relatados desde 1996. O diagnóstico é clínico e foram definidas cinco manifestações cardinais da síndrome: fácies típica, alterações esqueléticas e dermatoglíficas, deficiência mental leve a moderada e déficit de crescimento pós-natal. Foi realizado um estudo descritivo e retrospectivo baseado na análise de prontuários de pacientes acompanhados no serviço de Genética Clínica do Núcleo de Genética da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal – SES/DF. Os dados foram colhidos em ficha padrão na qual, além das alterações fenotípicas, constavam as avaliações cardíaca, renal, do perfil imune e cariótipo dos pacientes. O objetivo do trabalho foi catalogar a variabilidade fenotípica dos pacientes com SK deste serviço, comparando-a com os dados disponíveis na literatura. A análise de 20 prontuários demonstrou uma frequência de dismorfias faciais e de deficiência mental similares às relatadas na literatura, entre outras: sobrelhas arqueadas ou esparsas, 100% dos pacientes; fendas palpebrais longas, 75%; eversão da pálpebra inferior 84,3%; orelhas grandes ou displásicas 90%; deficiência mental, 94%. Entre as malformações cardíacas, a frequência foi de 27% em nossos pacientes e 40% na literatura. Para as malformações renais foi de 43% e para as genitais de 39%, em nossa série, e de 20% e 13%, respectivamente, na literatura. Não foram evidenciadas alterações em número ou estrutura no cariótipo dos pacientes. Oito deles realizaram avaliação imune, sendo que três estão em acompanhamento no serviço de Imunologia por hipogamaglobulinemia e linfopenia. Quanto às manifestações atípicas da síndrome, um paciente apresentou púrpura trombocitopênica idiopática, outro coagulopatia e um terceiro, hérnia diafragmática.

Palavras-chave: Síndrome de Kabuki. Variabilidade fenotípica.

**VI CONGRESSO BRASILEIRO DE TRIAGEM
NEONATAL / XXII CONGRESSO BRASILEIRO DE
GENÉTICA MÉDICA**

**SALVADOR – BA, 07 A 10 DE SETEMBRO DE
2010**



**ACOMPANHAMENTO DAS GESTANTES EXPOSTAS AO VÍRUS H1N1 E
OSELTAMIVIR EM 2009 NO RIO GRANDE DO SUL – ANÁLISE DOS EFEITOS
ADVERSOS DO OSELTAMIVIR.**

SILVA, André Anjos da¹; AZEVEDO, Pietro Baptista de¹; TORRES, Fernanda Duarte¹; VIANNA, Fernanda Salles Luiz¹; PANIZ, Graziella Rangel¹; SANSEVERINO, Paula Baptista¹; COSTA, Marta Haas¹; KREBS, Lenita Simões²; SANTOS, Luciano²; RANIERI, Tani Maria Schilling²; SANSEVERINO, Maria Teresa Vieira¹; FACCINI, Lavínia Schuler¹.

(1) Serviço de Informação sobre Agentes Teratogênicos, SIAT –HCPA; (2) Vigilância Epidemiológica, Secretaria da Saúde do Rio Grande do Sul.

RESUMO

Introdução: Em 2009, a epidemia de influenza foi declarada uma pandemia pela Organização Mundial de Saúde (OMS). A gravidez é considerada um fator de risco para complicações graves relacionadas com a influenza A (H1N1). Dados sobre o uso de oseltamivir durante a gravidez são limitados, assim como os seus potenciais efeitos adversos. **Objetivo:** Avaliar gestantes expostas ao vírus H1N1 e submetidas a tratamento com solução de fosfato de oseltamivir (19,7 mg /mL) ou cápsulas (75 mg), distribuído pelo Ministério da Saúde e produzido pela Indústria Farmacêutica Nacional. **Métodos:** Estudo de coorte prospectivo que avalia gestantes com a exposição ao vírus H1N1 e ao fosfato de oseltamivir, obtidas pelo Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) do Ministério da Saúde do Brasil. Os seguimentos estão sendo realizados por telefone. São investigados efeitos adversos tais como: vômitos, náuseas, dor abdominal, diarreia, sonolência, confusão, tontura, cefaléia, irritabilidade, comportamento estranho ou outra reação adversa. Esses itens são pontuados em uma escala de gravidade de zero a quatro. **Resultados:** Até o momento, 89 seguimentos foram concluídos, destas 37 tiveram influenza H1N1 confirmada e 52 pacientes tiveram influenza H1N1 descartada. Apenas uma gestação resultou em natimorto. Quanto aos efeitos adversos referentes ao oseltamivir, não houve diferença significativa entre as pacientes com a doença confirmada e as com a doença descartada, com exceção a náuseas (H1N1 - 13,50%; Não-H1N1- 36,50%; p= 0,016). **Conclusão:** Não houve diferenças na incidência dos efeitos adversos entre gestantes com H1N1 confirmada e H1N1 descartada (exceto náuseas). Estes dados, ainda que parciais, reforçam a importância do tratamento antiviral em casos de infecção viral por H1N1 durante a gravidez.

Palavras-chave: teratogênese. H1N1. Oseltamivir.

PRIMEIRA DESCRIÇÃO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE A SÍNDROME DO 5q- E AUTISMO

**BARBOSA-GONÇALVES, Adriana¹; BOSSOLANI-MARTINS, Ana Luiza¹; FERRARESE, Valéria Cristina
Carvalho²; FETT-CONTE, Agnes Cristina²**

(1) IBILCE /UNESP, São José do Rio Preto,SP; (2)FAMERP/FUNFARME, São José do Rio Preto,SP

RESUMO

O Autismo é uma afecção grave do neurodesenvolvimento que resulta em prejuízos da interação social, da comunicação e em alterações do comportamento dos afetados. A prevalência na população é muito alta e a etiologia é complexa, com fatores genéticos e ambientais envolvidos na predisposição. Pode ocorrer em associação com doenças genéticas ou como resultado de disrupções causadas por agentes ambientais. Em cerca de 20% dos casos são relatadas diversas doenças gênicas e anormalidades cromossômicas. Este trabalho descreve uma paciente autista com a Síndrome del(5q), identificada a partir de um estudo genético de 71 indivíduos com doenças do espectro autístico. Foi realizada uma entrevista com a família, para levantamento da história familiar, gestacional e pessoal da paciente, investigadas as características e medidas físicas, obtidas fotografias em vista frontal e lateral e realizada avaliação cariotípica. Foi observado atraso grave do desenvolvimento neuro-psico-motor, fronte alta e proeminente, microcefalia ($P < 3\%$), fendas palpebrais curtas, hipertelorismo ocular, epicanto bilateral, narinas antevertidas, ponte nasal larga, filtro naso labial longo, micro e retrognatia, fenda palatina, anomalias ortodônticas, pescoço curto, cardiopatia congênita, braquidactilia em mãos e pés, alterações esqueléticas diversas, entre outros. O cariótipo mostrou uma deleção do braço longo do cromossomo 5 [46,XX,del(5)(pter→q14::q23→qter)]. Estudos de ligação sugerem que 5q é uma região que contém genes de predisposição ao fenótipo autístico. Em 5q14-q23 há muitos genes mapeados e há trabalhos que propõem muitos deles como envolvidos na predisposição à epilepsia idiopática, esquizofrenia e a outras alterações neurocognitivas. Seu papel no fenótipo autístico da paciente é provável e, portanto, sugere que esta região merece ser melhor investigada.

Palavras-chave: Doenças do Espectro Autístico. Autismo. Síndrome del 5q-.

TRISSOMIA DO CROMOSSOMO 13 EM MOSAICO COM MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS LEVES

ARAÚJO, Luana Paula Nogueira de¹; DANTAS, Camila Araújo¹; PORCIUNCULA, Carlos Guilherme Gaelzer¹; SANTOS, Emerson Santana^{1,2}; FONTES, Marshall Italo Barros² e MONLLEÓ, Isabella Lopes^{2,3}

(1) Setor de Genética Médica, FAMED, Universidade Federal de Alagoas; (2) Setor de Genética Médica, FAMED, Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas; (3) Serviço de Genética Clínica, Hospital Universitário, Universidade Federal de Alagoas

RESUMO

INTRODUÇÃO: A trissomia do cromossomo 13 é uma cromossomopatia grave que incide em 1:10.000 a 1:20.000 nascimentos. Sua forma completa tem quadro clínico e evolução bem caracterizados, todavia o espectro clínico da apresentação em mosaico é bastante variável. Embora haja descrições de pacientes com pequenas dismorfias e inteligência normal, geralmente o fenótipo compreende diversas malformações e retardo mental. Em uma revisão de 49 casos, Griffith et al. (2009) verificaram que nenhum dos achados clínicos da síndrome esteve presente em mais de 50% dos casos descritos. Além disso, destacaram a baixa correlação entre gravidade clínica e percentual de células trissômicas.

RELATO DE CASO: KSP, sexo feminino, cinco anos, gestação sem intercorrências ou exposição teratogênica, mãe com 33 anos na época. Nasceu de parto cesáreo, a termo, com 2450 g (P<3), quando foi detectada polidactilia pós-axial bilateral. Os genitores não são consangüíneos e a história familiar é negativa. Evoluiu com glaucoma, atraso global do desenvolvimento, especialmente da fala, e hiperatividade. É proporcional e simétrica, altura de 114 cm (P75-P90) e perímetro cefálico 49 cm (P2-P50). Apresenta fronte proeminente, hemangioma na região mediana da face e nuca, sinofrisma, cílios longos, hipoplasia da face superior, dismorfias e baixa implantação das orelhas, pescoço curto, cúbitos, genos e haluces valgus. É hiperativa, mas compreende as solicitações. Exames: mostrou sinais de displasia cerebelar evidenciados por ressonância nuclear magnética; ecocardiografia e ultrassonografia abdominal normais; cariótipo de sangue periférico com bandamento G revela mos 47,XX,+13[24]/46,XX[11]. **CONCLUSÃO:** O presente caso corrobora a literatura quanto à baixa correlação genótipo-fenótipo uma vez que apresenta manifestações brandas da Síndrome, a despeito do elevado percentual de células trissômicas (68,6%). Paralelamente, reforça o papel essencial do cariótipo para estabelecimento do diagnóstico de quadros compostos por dismorfias múltiplas e atraso do desenvolvimento.

Palavras-chave: Trissomia. Mosaicismo. Cromossomo 13. Variabilidade fenotípica.

**VI CONGRESSO BRASILEIRO DE TRIAGEM
NEONATAL / XXII CONGRESSO BRASILEIRO DE
GENÉTICA MÉDICA**

**SALVADOR – BA, 07 A 10 DE SETEMBRO DE
2010**



MIELOMA MÚLTIPLO: ALTERAÇÕES CROMOSSÔMICAS ATÍPICAS

FETT-CONTE, Agnes Cristina¹, VENDRAME, Cristina Benitez², FREITAS, Paula Curi³, CARVALHO-SALLES, Andréa Borduchi², PEDRASSA Patrícia⁴, VARELLA-GARCIA, Marileila⁵

(1) Laboratório de Genética, Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto; (2) Laboratório de Genética, FUNFARME, São José do Rio Preto; (3) Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas, Universidade Estadual Paulista; (4) Hemocentro, São José do Rio Preto; (5) Comprehensive Cancer Center, University of Colorado.

RESUMO

Mieloma múltiplo (MM) é uma doença maligna dos linfócitos B diferenciados, com acúmulo de plasmócitos clonais na medula óssea, imunoglobulina monoclonal no soro ou urina, lesões ósseas, resposta terapêutica variável, sobrevida média de três anos e algumas alterações cromossômicas características. Este trabalho descreve os achados obtidos por bandamento GTG, Hibridização *in situ* Fluorescente e Cariótipo Espectral das células da medula óssea de um paciente de 53 anos, que ao diagnóstico apresentou alterações cromossômicas numéricas e estruturais não descritas anteriormente, caracterizadas pela fórmula cariotípica: 50,XY,rea(1),der(2)t(2;21)q(27;q11),ins(3;?8or1)(p21;?),+der(3)t(3;8)(p12;q12),+5,der(6)t(X;6)(?q24;q2),-8,+9,-10,add(13)(p11),13ps+,15ps+,+del(19)?(p11.2),+der(19)t(10;19). A resposta terapêutica foi boa e o paciente foi submetido a transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas periféricas. O cariótipo complexo parece não estar relacionado ao prognóstico desfavorável em MM, como já descrito na maioria dos casos com clone hiperdiplóide.

Palavras-chave: Mieloma Múltiplo. Alterações cromossômicas. Cariótipo Espectral.

SÍNDROME DE CRI DU CHAT: RELATO DE CASO

ARAÚJO, César Pereira de¹; LIMA, Pablo Oliveira¹; ROCHA, Victor Cardoso¹; SOARES, Karla Nascimento¹; SANTOS, Emerson Santana^{1,2}; MONLLEÓ, Isabella Lopes^{2,3}; PORCIUNCULA, Carlos Guilherme Gaelzer¹.

(1) Setor de Genética Médica, FAMED, Universidade Federal de Alagoas

(2) Setor de Genética Médica, FAMED, Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas

(3) Serviço de Genética Clínica, Hospital Universitário, Universidade Federal de Alagoas

INTRODUÇÃO: A Síndrome de Cri du Chat é uma anormalidade cromossômica causada pela deleção do braço curto do cromossomo 5 cuja incidência é de 1:50.000 nascidos vivos. Cerca de 85% dos casos não é herdada, enquanto 15% devem-se a translocação balanceada em um dos genitores. Além do choro fino semelhante ao miado de um gato, outras características comuns são atraso cognitivo e motor; microcefalia, anormalidades faciais, renais, cardíacas e/ou oftalmológicas. **RELATO DO CASO:** M.C.S., 1 ano, sexo feminino, encaminhada pela neuropediatria para avaliação genética por apresentar atraso do desenvolvimento neuropsicomotor e dismorfias. Primeira filha de casal jovem, hígido e não consanguíneo. Sem história de recorrência familiar ou exposição a agentes teratogênicos durante sua gestação. Relatos de choro fino, quadro de insuficiência respiratória ao nascer e episódios de pneumonias de repetição. O exame físico evidenciou baixo peso e baixa estatura de origem pré-natal, microcefalia, fontanela anterior aberta, hipotonia, hiperatividade, fendas palpebrais oblíquas para baixo, hipertelorismo, epicanto bilateral, ponte nasal baixa, lábios finos e palato arqueado. Orelhas dismórficas, hérnia em região epigástrica. Luxação congênita do quadril com assimetria em membros inferiores (sendo o direito menor). Mãos em “punho de pugilista”. Realizado cariótipo de alta resolução em sangue periférico com resultado mos46,xx,del(5)(p13)[10]/46,xx,add(22)(p11.2)[10], sendo o material adicional de origem desconhecida, confirmando o diagnóstico de Síndrome de Cri Du Chat com mosaïcismo. Até o presente, não se realizou exame cariótipo dos pais. Sugere-se, entretanto, alteração cromossômica em mosaico entre o sítio de deleção da porção 13 do braço curto do cromossomo 5 e adição da porção 11.2 do braço curto do cromossomo 22. **CONSIDERAÇÕES FINAIS:** A necessidade da avaliação citogenética em crianças com atraso do desenvolvimento neuropsicomotor e dismorfias é reforçada com o relato deste caso.

Palavras-chave: Cri du Chat, relato de caso.

Estenose esofágica em uma criança apresentando uma deleção de novo 7q terminal

ZEN, PRG^{1,2}; RIEGEL, M³; ROSA, RFM^{1,2}; PINTO, LL de C²; GRAZIADIO, C^{1,2}; SCHWARTZ, IVD⁴; PASKULIN, GA^{1,2}.

- (1) Genética Clínica, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA) e Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre (CHSCPA), RS, Brasil.; (2) Programa de Pós-Graduação em Patologia, UFCSPA, RS, Brasil; (3) Institute for Medical Genetics, University of Zürich, Zürich, Suíça; (4) Serviço de Genética Médica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, RS, Brasil.

RESUMO

INTRODUÇÃO: Deleções 7q terminais são anormalidades citogenéticas incomuns, sendo que sua apresentação clínica é especialmente caracterizada pela presença de achados relacionados à holoprosencefalia e à síndrome de Currarino. Isto se deve pelo envolvimento dos genes *sonic hedgehog* (*SHH*) e *HLBX9*, localizados em 7q36. O objetivo do nosso estudo foi apresentar o caso de uma criança com uma deleção terminal *de novo* 7q35→qter apresentando uma anormalidade esofágica. **METODOLOGIA:** realizou-se a descrição dos seus achados clínicos e citogenéticos, juntamente com uma revisão da literatura. **RESULTADOS:** a paciente era uma menina de 8 meses de vida com história de perda auditiva e de importante estenose do esôfago, com necessidade de dilatação. Seu peso era de 6.130 g (<P3), comprimento de 64 cm (<P3) e perímetro cefálico de 37,5 cm (<P2). Ela apresentava também hipotonia, microcefalia, ptose palpebral bilateral, pregas epicânticas e depressão da região sacral. A avaliação oftalmológica identificou um coloboma de papila no olho direito, enquanto a radiográfica verificou hipoplasia do processo odontoide e das vértebras lombares inferiores, e agenesia parcial do sacro. No abdome, constatou-se rim ectópico à direita com moderado refluxo vesicoureteral. A paciente evoluiu com importante atraso neuropsicomotor e de fala, além de um transtorno comportamental com agressividade e auto-mutilação. A análise cariotípica mostrou que a paciente era portadora de uma deleção 7q terminal. O exame dos pais foi normal. A deleção foi confirmada também através da técnica de FISH. A avaliação adicional através da CGH verificou que a perda do braço longo do cromossomo 7 envolvia o seguimento 7q35→qter. **CONCLUSÕES:** esta é a primeira descrição clínica de um paciente com uma anormalidade envolvendo o gene *SHH* e uma alteração esofágica. Esta relação tem sido descrita em modelos experimentais, lembrando um fenótipo de associação VACTERL, sendo que estudos futuros serão importantes para confirmar a mesma em humanos.

Palavras-chave: estenose esofágica. Deleção 7q terminal. Gene sonic hedgehog. Associação VACTERL. CGH.

EFEITO DO POLIMORFISMO D727E (EXON 10 DO GENE *TSHR*) SOBRE OS NÍVEIS DE T₄ LIVRE E TSH EM 200 INDIVÍDUOS NORMAIS

CASTRO, Geison Luiz Costa de¹; ANDRADE, Raissa Coelho¹; ALVES, Erik Artur Cortinhas¹; PIMENTEL, Clebson Pantoja¹; LOPES, Patrick Farias; SANTANA-DA-SILVA, Luiz Carlos¹;

(1) Laboratório de Erros Inatos do Metabolismo – ICB / UFPA

Algumas mutações já foram associadas a várias doenças que afetam a função tireóidea, a exemplo do hipotireoidismo congênito. O polimorfismo D727E (substituição de C para G), que leva à troca do resíduo de aspartato para glutamato na posição 727 da proteína do receptor de tireotrofina, foi associado a várias disfunções da tireóide. O principal objetivo deste trabalho é descrever a frequência do polimorfismo D727E em 200 indivíduos hígidos e associar os genótipos encontrados com os níveis séricos dos hormônios TSH e T₄ livre. Foi coletado sangue de 200 indivíduos através de punção venosa. Foram dosados os hormônios TSH e T₄ livre no plasma e extraído o DNA seguindo protocolo padrão. Foi utilizada a técnica de PCR para amplificação da região gênica do polimorfismo D727E (exon 10 do gene *tshr*) e em seguida foi realizada a técnica de RFLP com a endonuclease *Nla III*. Os fragmentos foram visualizados em gel de poliacrilamida 8%. A frequência genotípica foi de 56,5% CC, 40,5% CG e 3% GG e a frequência alélica foi de 76,5% C e 23,5% G. O valor médio de T₄ livre foi de 1,07ng/dL ± 0,16ng/dL e para o TSH foi de 1,52μUI/mL ± 1,10μUI/mL. Nos homens os valores médios foram 1,11ng/dL ± 0,16ng/dL de T₄ livre e 1,64μUI/mL ± 1,30μUI/mL de TSH. Nas mulheres os valores médios foram 1,05ng/dL ± 0,16ng/dL de T₄ livre e 1,43μUI/mL ± 0,90μUI/mL de TSH. Não houve diferença nas concentrações hormonais entre os gêneros. O estudo mostrou que não houve correlação entre os níveis de TSH e T₄ livre e os genótipos apresentados. A presença ou ausência do polimorfismo D727E não alterou significativamente os níveis dos hormônios analisados. Esses resultados sugerem a análise de outros loci em conjunto com o polimorfismo D727E para a verificação de possíveis associações com as variáveis hormonais.

Palavras-chave: tireóide, receptor de tsh, polimorfismo D727E, T₄ livre, TSH.

SÍNDROME PHELAN McDERMID E DELEÇÃO 22q13.2→q13.3

PINHEIRO, Maria R. Lisboa Santana¹; VIANNA-MORGANTE, Angela M.¹

Departamento de Genética e Biologia Evolutiva - Instituto de Biociências – USP, SP

RESUMO

A síndrome de Phelan McDermid é decorrente de deleção do cromossomo 22, em 22q13.3. Sua incidência é desconhecida e acredita-se que possa ser subdiagnosticada, contribuindo para isso a superposição de sinais com os de outras síndromes e exames laboratoriais insuficientes. A extensão da deleção é variável, podendo abranger de 160 Kb a 9 Mb. O menor segmento deletado nos afetados inclui o gene *SHANK3* (*SH3 and multiple ankyrin repeat domains 3*), que regula a organização estrutural das espinhas dendríticas e é ligante de neuroliginas. Estudamos uma paciente com história de grave hipotonia neonatal e atraso global importante do desenvolvimento neuropsicomotor. Examinada aos 23 anos de idade apresentava deficiência mental, comportamento autista, ausência de fala, risos imotivados; tinha baixa estatura (< 3º percentil), dolicocefalia, orelhas grandes, queixo proeminente. O exame cromossômico após bandamento G revelou uma deleção de aproximadamente 7 Mb, 22q13.2→q13.3. Após FISH, o ponto de quebra proximal foi localizado em 22q13.2, distal ao BAC RP3-388M5. O quadro clínico associado à deleção, que inclui o gene *SHANK3*, é compatível com o diagnóstico de síndrome de Phelan McDermid.

Palavras-chave: Síndrome de Phelan McDermid. Deleção 22q13.2→q13.3. Gene *SHANK3*.

PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DE CRIANÇAS COM SÍNDROME DE DOWN ATENDIDAS NO SERVIÇO CAMINHAR DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO BETTINA FERRO DE SOUZA - PA

SOUZA, I.C.N.¹; FONSECA, J.A.¹; SARGES, N.B.¹; Feio, R.H.¹; SILVA, L.S.²; Maia, M.²

(1) HUBFS/UFPA; (2) ICB/UFPA

A síndrome de Down é a mais freqüente das síndromes malformativas e a causa genética isolada mais comum de retardo mental moderado. A trissomia do cromossomo 21 determina atraso no desenvolvimento neuropsicomotor e da linguagem, deficiência de crescimento, peculiaridade facial, de extremidades e outras anomalias. O objetivo do estudo foi descrever o perfil clínico-epidemiológico das crianças com síndrome de Down atendidas no Ambulatório de Genética do Serviço Caminhar, no período de janeiro de 2008 a janeiro de 2009. Trata-se de estudo retrospectivo, transversal e descritivo que analisou 41 prontuários. A análise dos dados foi realizada segundo estatística descritiva (Biostat 4.0). A maioria das crianças estudadas era do gênero feminino (56,1%), na faixa etária entre 1 à 3 anos (56,1%) e procedente do interior do Estado do Pará (53,7%). A faixa etária materna predominante foi de 21 a 34 anos (46,3%). As alterações fenotípicas mais descritas no exame físico foram epicanto (61%), nariz pequeno (61%), orelhas de baixa implantação (58,5%), inclinação de fendas palpebrais (58,5%) e prega simiesca (51,2%). Dentre as comorbidades, as cardiopatias foram as mais freqüentes (39%), com predomínio da CIV (50%). O hipotireoidismo foi encontrado em 4,8%. As IVAS e as pneumonias destacaram-se como infecções de repetição 51,2% e 31,7 % respectivamente. A trissomia simples correspondeu a 92%. A maioria das crianças realizou reabilitação (68,3%) e 52,2% estavam em ensino regular ou especial. Conclui-se que o perfil clínico epidemiológico das crianças com síndrome de Down atendidos no Serviço Caminhar foi semelhante aos descritos na literatura, sendo necessário trabalhar de uma forma mais sistemática junto as famílias a importância da escola.

Palavras-chave: Síndrome de Down. Trissomia 21. Down.

Estudo dos polimorfismos dos genes *GSTT1*, *GSTM1* em indivíduos portadores de Hanseníase

GRAÇA, Carla Renata¹; GAUCH, Camila Ravazzi¹; PASCHOAL, Vânia Del'Arco¹; SOUBHIA, Rosa Maria Cordeiro¹; NARDI, Susilene Maria Tonelli^{2,3}; KOUYOUMDJIAN, João Aris¹; ROSSIT, Andréa Regina Baptista⁴

(1) Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, São Paulo – FAMERP; (2) Instituto Lauro de Souza Lima, Bauru, São Paulo; (3) Centro de laboratórios Regionais – Instituto Adolfo Lutz, São José do Rio Preto-SP; (4) Universidade Federal Fluminense, Niterói, Rio de Janeiro.

Resumo

A hanseníase é uma doença infecciosa de curso crônico causada pelo patógeno *Mycobacterium leprae* (*M. leprae*). A maior defesa contra a infecção pelo *M. leprae* é o sistema macrofágico, cuja ação está associada à produção de moléculas e radicais livres chamadas de espécies reativas de oxigênio (ROS). Enquanto cerca de 90% da população desenvolve imunidade protetora contra a infecção; outras exibem manifestações clínicas ligadas a resposta imunológica deficiente ao patógeno; além de outros fatores ainda não totalmente elucidados. Desta forma, tem se buscado marcadores genéticos que explicariam a menor suscetibilidade de determinados indivíduos à doença. A presença das Glutathione-S-Transferases (codificadas pelos genes *GSTT1* e *GSTM1*), aumenta a capacidade do organismo em detoxificar as ROS, cuja possível consequência é a diminuição da capacidade de inibição da proliferação bacilar. O objetivo deste trabalho foi verificar a possível associação entre os polimorfismos dos genes *GSTT1* e *GSTM1* na modulação da suscetibilidade genética a hanseníase. Para tanto, foi conduzido um estudo caso-controle composto por 380 indivíduos (218 casos e 165 controles). Os polimorfismos foram genotipados pela técnica de PCR e as comparações entre as frequências dos genes de ambas as populações foram realizadas por meio do teste de regressão logística com ajuste para as variáveis sexo, idade e etnia. Os resultados obtidos indicam que a análise das frequências de deleção de ambos os genes *GSTT1* e *GSTM1* não mostram diferenças estatisticamente significantes quando comparados casos e controles (OR = 1,58; IC 95% 0,95-2,61; p = 0,08 / OR = 1,14; IC 95% 0,74 - 1,75; p = 0,55, respectivamente). Assim, estes resultados não demonstram uma associação entre os genes *GSTT1* e *GSTM1* e hanseníase. Análises futuras deverão incluir outros marcadores genéticos que codificam proteínas envolvidas em vias distintas na tentativa de elucidar a suscetibilidade genética a essa importante nosologia.

Palavras-chave: Hanseníase, Glutathione Transferase, polimorfismo genético, suscetibilidade genética.

Apoio financeiro: Fundação Paulista contra à Hanseníase

NIEMANN PICK C1 DISORDER – A DIAGNOSTIC CHALLENGE IN DEVELOPING COUNTRIES

Boy, Raquel¹, Paiva, Isaias¹; Guardin, Luciene¹; Carvalho, Julia¹; Azevedo Alice², Souza, Fernanda^{3,4}; Giugliani Roberto^{3,5}

1- Department of Pediatrics, HUPE-UERJ, Rio de Janeiro, RJ, Brazil; 2- Department of Hematology, UERJ, Rio de Janeiro, Brazil; 3- Medical Genetics Service/HCPA, Porto Alegre, RS, Brazil; 4- Department of Biochemistry, UFRGS, Porto Alegre, RS, Brazil; 5- Department of Genetics, UFRGS, Porto Alegre, RS, Brazil

Objectives: To report the clinical manifestations and diagnostic work-up on two early symptomatic cases of NPC. **Material/Methods:** Case 1: 22mo old male patient was referred presenting hepatosplenomegaly, fever and pancytopenia. He was the second son of a nonconsanguineous couple, with mild developmental delay; Case 2: 5ys old female was evaluated for neurological regression, spastic paraparesia and vertical supranuclear ophthalmoplegia. She presented hepatosplenomegaly and diarrhea at day two and evolved with mild developmental delay. Seizures began at 2ys and neurological deterioration started soon thereafter. NPC was suspected and a BM biopsy was performed. The gap between symptoms' onset and the NPC diagnosis was 5ys. **Results:** Hepatic biopsies (case 2) – at 1mo – inconclusive, and at 4mo – micronodular hepatic cirrhosis. The BM histology of both patients showed foam cells. Plasma chitotriosidase (case 1) showed increased activity. Acid sphingomyelinase (NPA/B) and beta-glicosidase (Gaucher) were normal. Filipin test in fibroblasts was positive on both cases. Sequencing of NPC1 gene revealed two pathogenic mutations (c.3467A>T and c.3662delT) on case 1 (Prof. M. Elleder, Prague); molecular analysis on case 2 in progress. **Conclusions:** NPC has an extremely heterogeneous clinical presentation and the symptoms are not specific to the disease. The confirmation of a diagnosis requires biochemical and/or molecular testing in reference centres. The BM biopsy, although not mandatory for NPC diagnosis, was useful to discard other diseases. Considering the emerging SRT for NPC and its beneficial effects on neurological disease progression, a precise and early diagnosis is very important. This stresses the need of reference services to provide access to the diagnosis of rare diseases for patients evaluated under the public health system umbrella, still scarce in developing countries.

Key words: Niemann Pick C1 disorder. Neurolipidosis diagnosis. Developing countries.

Manifestações clínicas de pacientes com mucopolissacaridoses no Ceará

**RIBEIRO, erlane^{1,4}; RIBEIRO, kalina²; ALBUQUERQUE, sandra marcia¹ SCHWARTZ, ida³;
SILVA, carlos bruno⁴**

Hospital Infantil Albert Sabin¹, Faculdade Christus², Hospital de Clínicas de Porto Alegre³, Universidade Federal do Rio Grande do Norte⁴

Resumo

As mucopolissacaridoses (MPS) são doenças genéticas raras caracterizadas como doenças lisossômicas, na qual ocorre uma deficiência enzimática que causa o acúmulo de glicosaminoglicanos. Este acúmulo é o responsável pelo quadro clínico dos pacientes, que é bastante heterogêneo. O diagnóstico de MPS geralmente é suscitado através do quadro clínico. Para caracterizar o quadro clínico dos pacientes com MPS no Ceará, realizamos um estudo seccional no período de 2006-2010 nos Serviços de Genética dos Hospitais de Referência da Secretaria de Saúde do Estado do Ceará. Foi realizado um questionário padronizado para as entrevistas. Foram incluídos os pacientes que tiveram diagnóstico confirmado por exame bioquímico realizado no Laboratório de Erros Inatos do Metabolismo do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Esse trabalho teve aprovação do Comitê de ética dos hospitais envolvidos. Avaliamos 42 pacientes. A média de idade foi 9,3 anos, variando entre 0-34 anos. Segundo o tipo de MPS tivemos MPS I: 2 Hurler, 4 Hurler Scheie, 14 MPS II, sendo 7 com a forma atenuada, 6 MPS III, sendo 3 do tipo A, 2 do tipo B e 1 do tipo C, 6 MPS IVA, 10 MPS VI. 29 eram do sexo masculino e 13 do sexo feminino. A idade do início dos sintomas variou de 0-6 anos, sendo referidas pelas famílias diferentes sintomas como alterações esqueléticas, atraso de desenvolvimento neurológico e alteração de face. As alterações clínicas mais comuns foram macrocefalia, baixa estatura, face peculiar, manifestações cardiorespiratórias, hepatoesplenomegalia, alterações esqueléticas e contraturas articulares. Essas manifestações variam dependendo do tipo de MPS. É importante divulgar entre os profissionais da área de saúde as características clínicas dos pacientes com MPS para que o diagnóstico seja feito precocemente, a fim de realizar um tratamento adequado e reduzir a morbimortalidade bem como melhorar a qualidade de vida dos afetados.

INTERVENÇÕES RESPIRATÓRIAS NÃO-INVASIVAS NA OCORRÊNCIA DE INSUFICIÊNCIA RESPIRATÓRIA AGUDA NAS MUCOPOLISSACARIDOSES

TAVARES, Leonardo Augusto Fogaça¹; FILHO, José Semionato¹; MUZZI, Alexandra¹; CORRÊA, Camila Ferreira¹; OLIVEIRA, Cibele Cardozo¹; PENNA Andréa¹; LUCENA, Aline Moreira¹; COELHO, Silvia Ferreira Dias¹; CARVALHO, Soraia Santos¹

(1) Hospital Infantil João Paulo II / Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais (FHEMIG)

RESUMO

Problemas respiratórios decorrentes das mucopolissacarídeos (MPS) são relacionados à restrição ventilatória causada pela fraqueza muscular respiratória, que podem levar a falência ventilatória associada a distúrbios do sono. Geralmente, a insuficiência respiratória aguda (IRpA) ocorre por hipoventilação alveolar grave, infecções respiratórias, insuficiência cardíaca descompensada e obstrução de vias aéreas. Manobras com ambú, tosse assistida na vigência de hipersecreção em vias aéreas e suporte ventilatório mecânico (SVM) não-invasivo (VNI) ou invasivo (VI) são empregados no tratamento adjuvante a terapia medicamentosa da IRpA de pacientes com MPS. Esses recursos diminuem a incidência de internações, intubação endotraqueal, traqueostomia e óbitos. **Objetivo:** Descrever intervenções respiratórias e desfecho clínico em pacientes com MPS na vigência de IRpA. **Pacientes e Métodos:** Estudo descritivo, retrospectivo, observacional. Coleta de dados: janeiro de 2007 a junho de 2010. Inclusão: todos pacientes que submeteram-se a intervenções respiratórias não-invasivas na ocorrência de IRpA. **Resultados:** Analisados 4 pacientes em IRpA (4 MPS VI, 3 em TRE), 2 por pneumonia e 2 por congestão pulmonar. 4 com apnéia do sono, 3 com limitação ventilatória restritiva, 1 deambulante. Déficit cognitivo e/ou distúrbio de deglutição: zero. Medianas = idade: 13 anos, tempo de uso de SVM prévio: 2 anos. Capacidade vital: 42%, pico de fluxo da tosse: 100 l/min, saturação de oxigênio mínima: 80%. Uso de SVM prévio: 4, manobras com ambú: 3, tosse assistida: 3. Intubação endotraqueal: zero. Tempo de internação: 7 dias para antibioticoterapia venosa. Necessidade de traqueostomia: zero. Tempo de realização de manobras não-invasivas até cessação da dispnéia: 2 horas. Oxigênio desde a admissão no hospital até a alta: 1. Óbitos: zero. Utilizaram recursos não-invasivos no pronto-socorro: 4. **Conclusão:** Recursos não-invasivos constituíram uma modalidade de tratamento adjuvante na vigência de IRpA em pacientes com MPS, que melhorou a função respiratória e reduziu as necessidades de intubação e/ou traqueostomia e o número de óbitos.

Palavras-chave: Mucopolissacarídeos. Insuficiência respiratória aguda. Fisioterapia respiratória. Tratamento.

ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA DOS PACIENTES DIAGNOSTICADOS COM ERROS INATOS DO METABOLISMO ATRAVÉS DO SIEM.

**NALIN, Tatiéle¹; HERBER, Silvani¹; DE BARBA, Maria Luiza¹; ANOCIBAR, Mirna¹; FERNANDES, Mauro¹;
NETTO, Cristina¹; SANSEVERINO, Maria Teresa¹; REFOSCO, Lilia¹; RAFAELLI, Célio¹; GIUGLIANI,
Roberto¹; SOUZA, Carolina¹**

(1) Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre – Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Erros Inatos do Metabolismo (EIM) são doenças graves que afetam principalmente neonatos e crianças, e que, se não devidamente diagnosticadas e tratadas, podem levar o paciente ao óbito ou a seqüelas irreversíveis. Essas doenças são pouco conhecidas pelos profissionais da saúde, por serem pouco prevalentes e sem frequência estabelecida no Brasil. O diagnóstico precoce e tratamento eficaz são importantes para o prognóstico e a saúde do paciente. O SIEM é um serviço de informação gratuito que tem como propósito auxiliar profissionais da área da saúde. De Outubro de 2001 a Julho de 2010, o serviço teve 1700 registros, dos quais 128 foram informações e 1572 (92,4%) casos analisados. Destes, 1120 (71,2%) tiveram investigação concluída para EIM, dos quais 165 (14,7%) foram diagnosticados como EIM. Os grupos de EIM mais frequentes foram: acidemias orgânicas (20%), aminoacidopatias (19,3%) e metabolismo lisossômico (18,1%). Os casos de EIM apresentaram alta taxa de consangüinidade (18,7%) em contraste com a taxa de consangüinidade da população brasileira (1,2%). História familiar positiva esteve presente em 25,4% dos casos. Os sintomas mais frequentes apresentados pelos pacientes foram retardo do desenvolvimento neuropsicomotor (41,8%), convulsões (38,1%) e hipotonia (36,9%). Dos 165 casos, 27 pacientes (16,3%) evoluíram ao óbito, o que demonstra a alta taxa de mortalidade dessas doenças. Acreditamos que nosso projeto esteja colaborando para o maior esclarecimento entre as mais diversas especialidades médicas, possibilitando diagnóstico e tratamentos mais precoces e adequados. O SIEM proporciona apoio aos profissionais que estão distantes de centros de referência contribuindo para melhorar o desfecho clínico dos pacientes em diversas situações. (PROEXT-UFRGS/ comidaMed@/ Fundação Médica do RGS). Contatos: siem@ufrgs.br / www.siem.ufrgs.br / 0800-5102858.

Palavras-chave: Erros Inatos do Metabolismo. Diagnóstico. Tratamento.

DIAGNOSTIC DELAY IN MUCOPOLYSACCHARIDOSIS (MPS I) PATIENTS

**GIUGLIANI, Roberto¹; OSPINA, Sandra²; VILLALOBOS, Jacobo³; GUERRA, Patricio⁴; SANCHEZ, Luz⁵;
BAY, Luisa⁶**

(1) Medical Genetics Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil; (2) Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia; (3) Cátedra de Fisiología, Instituto de Medicina Experimental, Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela; (4) Hospital Puerto Montt, Universidad San Sebastián, Puerto Montt, Chile; (5) Hospital de Especialidades No. 25, IMSS, Monterrey, Nuevo León, México; (6) Hospital Nacional de Pediatría J. P. Garrahan, Buenos Aires, Argentina

ABSTRACT

The delay between symptom onset, diagnosis, and treatment in MPS I patients from Latin America (LATAM) was compared to the rest of the world (ROW) among patients enrolled in the MPS I Registry, an international observational database. As of February 2010, the Registry contained data from 888 patients in over 30 countries, including 82 patients from Brazil and 50 from the rest of LATAM. Among LATAM patients, the median age at first symptom was 0.8y for Hurler patients, 1y for Hurler-Scheie patients, and 5.1y for Scheie patients. For ROW, these ages were similar: 0.5y for Hurler, 2.2y for Hurler-Scheie, and 5.5y for Scheie. Among patients from LATAM, the gap between the median age of first symptom and median age of diagnosis was 0.9y for Hurler, 3y for Hurler-Scheie, and 4.6y for Scheie; among ROW patients, this gap was 0.3y for Hurler, 1.6y for Hurler-Scheie, and 3.9y for Scheie. The interval between median age at diagnosis and median age at first treatment in LATAM was 2.6y for Hurler, 4.6y for Hurler-Scheie, and 5.6y for Scheie; in ROW this interval was 0.5y for Hurler, 4.8y for Hurler-Scheie, and 7.9y for Scheie. Despite early signs and symptoms, diagnosis of MPS I is often delayed. This delay was more prolonged in LATAM than in ROW for all phenotypes. After diagnosis, most patients experience a further delay before beginning treatment. These results highlight the need for better disease recognition and access to diagnostic tests, as well better access to and speedier initiation of treatment.

Key-words: Mucopolysaccharidosis type I, diagnostic delay, Hurler Syndrome.

REDE EIM BRASIL: RELATO DO PRIMEIRO ANO DE FUNCIONAMENTO PLENO

NADLER, Daniela^{1*}; SCHENKEL, Laila Cigana^{1*}; JESUÍNO, Karlla¹; VARGAS, Carmen Regla¹; BURIN, Maira¹; RAFAELLI, Célio Luiz¹; CAMPA, Ana²; ZATZ, Mayana³; OLIVEIRA, Maria Lúcia Costa de⁴; LACERDA, Elisângela de Paula⁵; TORALLES, Maria Betânia⁶; PIMENTEL, Helena⁷; SILVA, Luiz Carlos Santana da⁸; GIUGLIANI, Roberto^{1,9}

(1) Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre - RS (2) Faculdade de Ciências Farmacêuticas, USP, São Paulo - SP (3) Centro de Estudos do Genoma Humano, São Paulo - SP (4) Laboratório de Erros Inatos do Metabolismo, IQ – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro - RJ (5) Departamento de Biologia Geral – Universidade Federal de Goiás, Goiás - GO (6) Serviço de Genética Médica, Bahia - BA (7) APAE, Salvador – BA (8) Departamento de Fisiologia, CCB – Universidade Federal do Pará, Pará – PA (9) Departamento de Genética – Universidade Federal do Rio Grande do Sul

*Ambas contribuíram igualmente para o desenvolvimento do trabalho.

RESUMO

A Rede EIM Brasil é uma rede nacional que presta apoio aos profissionais de saúde na investigação, diagnóstico e acompanhamento de pacientes com suspeita ou diagnóstico prévio de Erros Inatos do Metabolismo (EIM) atendidos pelo Sistema Único de Saúde (SUS), sem custos para os serviços solicitantes. Está baseada no Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (SGM/HCPA – Centro Coordenador) e tem centros participantes espalhados por todo o Brasil. Após um período de operação experimental, em 2009 a Rede EIM Brasil passou a operar em escala mais ampla com um sistema de comunicação via internet. Nosso objetivo neste trabalho foi de avaliar o número de consultas recebidas e de casos diagnosticados pelo programa neste primeiro ano de funcionamento pleno. Este é um estudo descritivo com abordagem quantitativa que avaliou os casos recebidos e diagnosticados em 2009. Durante esse período, 503 casos foram registrados, nos quais 55,4% eram do sexo masculino e 44,6% eram do sexo feminino. Do número total de registros 3,6% foram provenientes da Região Norte, 16,3% da Região Nordeste, 2,4% da Região Centro-Oeste, 59,2% da Região Sudeste e 18,7% da Região Sul. Desses casos, 356 completaram a investigação, com os seguintes resultados: 279 (55,6%) não apresentaram alterações consistentes com EIM, 56 (11,2%) apresentaram pequenas alterações não consideradas significativas e 21(4,2%) apresentaram diagnóstico para EIM. No seu primeiro ano de funcionamento a Rede EIM Brasil se mostrou uma ferramenta importante para a investigação de pacientes com suspeita de EIM atendidos pelo SUS, sendo capaz de operar nacionalmente e permitindo a identificação, e em muitos casos o tratamento, de pacientes de todas as regiões do país (Apoio: CNPq, DECIT-Min. Saúde, HCPA, UFRGS).

Palavras-chave: Erros Inatos do Metabolismo, Aminoacidopatias, Acidemias Orgânicas, Serviços de Referência, Sistema Único de Saúde

CUTIS LAXA: RELATO DE CASO ATENDIDO NO AMBULATÓRIO DE GENÉTICA DO SERVIÇO CAMINHAR – HUBFS/PA

SOUZA, I.C.N.¹; ROLO, D.F.¹; SEQUEIRA, C.M.O.A.¹; FIGUEIRAS, A.M.¹; FERNANDES, M.S.¹; MACHADO, C.L.M.V¹.

(1) HUBFS/UFPA

A Cútis Laxa é uma nosologia rara, de distribuição mundial que compreende um grupo heterogêneo de doenças adquiridas ou hereditárias do tecido conjuntivo. O objetivo deste trabalho foi descrever o primeiro caso desta doença rara, diagnosticada e acompanhada nos hospitais da Universidade Federal do Pará (Amazônia Oriental) e revisar a literatura médica. Método: estudo individual, observacional retrospectivo em forma de relato de caso. A pesquisa bibliográfica utilizou base de dados do Medline, Lilacs no período de maio a setembro de 2009. O caso relatado encontrava-se na faixa etária pediátrica e apresentava clinicamente frouxidão na pele, conferindo aspecto característico, facies dismórfica e atraso no desenvolvimento, enfisema pulmonar e múltiplas hérnias, incluindo hérnia de Morgani, infecções de repetição. Apresentou insuficiência respiratória e necessitou de várias internações em UTI pediátrica. Nos exames complementares realizados destaca-se na ultrasonografia de rins e vias urinárias o achado de aumento de volume renal e no tórax e na tomografia axial computadorizada, o enfisema pulmonar e a hérnia diafragmática. As manifestações clínicas e os resultados de exames laboratoriais e complementares permitiram concluir que se trata de Cutis Laxa autossômica recessiva (CLAR) tipo I. O estudo realizado possibilitou saber que foram descritas 200 famílias na literatura mundial, sendo que destas, 40 casos eram de CLAR tipo I e no Brasil apenas um caso foi relatado. Sendo uma doença rara a busca do conhecimento é decisiva para o diagnóstico, o tratamento das comorbidades e para o aconselhamento genético.

Palavras chave: Cutis Laxa. Congênita. Enfisema pulmonar.

MICRODELEÇÃO 22q11.2 EM PACIENTE COM SÍNDROME DE GOLDENHAR

**SANTOS, Pollyanna Almeida Costa dos¹; FREITAS, Erika L.²; SAFATLE, Heloisa Pires Netto³;
ROSENBERG, Carla²; FERRARI, Iris⁴; OLIVEIRA, Silviene F.⁴; MAZZEU, Juliana F.⁴**

(1) Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, DF, Brasil; (2) Departamento de Genética e Biologia Evolutiva, Instituto de Biociências, Universidade de São Paulo, SP, Brasil; (3) Hospital Universitário, Universidade de Brasília, Brasília, DF, Brasil; (4) Departamento de Genética e Morfologia, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade de Brasília, DF, Brasil.

RESUMO

INTRODUÇÃO: A síndrome de Goldenhar (SG) caracteriza-se por malformações congênitas envolvendo o primeiro e segundo arcos branquiais. A SG apresenta um espectro clínico variável incluindo malformações de orelhas e assimetria facial. A etiologia da SG é heterogênea e além dos fatores genéticos ainda pouco conhecidos, existem também fatores ambientais e maternos que podem afetar o desenvolvimento embrionário-fetal. **CASUÍSTICA:** Apresentamos uma paciente com características clínicas sugestivas de SG, dentre elas: microssomia hemifacial direita, orelha direita displásica, e perda auditiva. **RESULTADOS:** A análise citogenética por bandeamento G revelou cariótipo normal, 46 XX. Investigamos a presença de rearranjos submicroscópicos pela técnica de CGH-array (Agilent 44K), que identificou uma deleção de 2,5 Mb na posição genômica 17,276,772-19,770,655 na região 22q11.21. **DISCUSSÃO:** Microdeleções do segmento 22q11.2 foram descritas anteriormente em cinco pacientes com SG e em afetados pela síndrome velo-cardio-facial. A paciente estudada e outros três afetados apresentam além dos sinais característicos da SG, fâcies sugestivo de síndrome velo-cardio-facial e defeitos cardíacos, possuindo assim sinais de ambas as síndromes. Esses resultados mostram que pacientes com SG, principalmente aqueles com defeitos cardíacos, devem ser investigados para a deleção 22q11.2.

Palavras-chave: Síndrome de Goldenhar; del22q11.2; microdeleção; CGH-array; defeitos cardíacos.

ATIVIDADES DE HIDROLASES LISSÔMICAS EM LINFÓCITOS TRANSFORMADOS PELO VÍRUS EPSTEIN-BARR E CRIOPRESERVADOS POR ATÉ DOIS ANOS EM NITROGÊNIO LÍQUIDO

MELLO, Alexandre Silva¹; MENDES, Franciane Brackmann¹; CASTILHOS, Cristina Dickie¹; PIRES, Ricardo Flores²; COELHO, Janice Carneiro¹.

(1) Laboratório de Erros Inatos do Metabolismo - Doenças Lisossômicas de Depósito, Departamento de Bioquímica, ICBS, UFRGS, Porto Alegre, RS; (2) Curso de Medicina, ULBRA, Canoas, RS.

O trabalho aborda a reprodutibilidade no uso de linfócitos transformados com o vírus Epstein-Barr (EBV), no auxílio diagnóstico de Erros Inatos do Metabolismo (EIM) através da medida de atividades de hidrolases lisossômicas. Os objetivos deste trabalho foram investigar as alterações celulares e morfológicas nos linfócitos B infectados com EBV, para confirmar a transformação celular nos 12 dias de cultura, certificando o protocolo empregado; determinar a atividade, no momento da coleta (12 dias de cultivo) e imediatamente após 180, 365 e 730 dias de criopreservação, das enzimas β -galactosidase, β -glicosidase, α -galactosidase, α -glicosidase e α -iduronidase em Linhagens Celulares Linfoblastóides (LCLs) transformados com EBV de indivíduos normais e determinar a atividade, no momento da coleta (12 dias de cultivo) e imediatamente após 180 dias de criopreservação das enzimas β -glicosidase, α -galactosidase e α -iduronidase em LCLs transformados com EBV de pacientes com doenças de Gaucher, Fabry e Mucopolissacaridose tipo I. Este trabalho mostrou a transformação celular através de: imunohistoquímica, microscopia eletrônica de transmissão e microscopia confocal. Foram observados, o aparecimento de clusters celulares, vacúolos citoplasmáticos, binucleação e aumento no conteúdo de organelas, o que é esperado em células infectadas por EBV. Verificou-se ainda, que as células cultivadas por 12 dias com EBV apresentavam a atividade da β -glicosidase e da α -iduronidase diferente significativamente de linfócitos não infectados. Após 6 meses, 1 e 2 anos de criopreservação das células transformadas com EBV, em nitrogênio líquido, as enzimas β -galactosidase, β -glicosidase, α -galactosidase, α -glicosidase e α -iduronidase mantiveram atividades semelhantes aquelas após 12 dias de cultivo celular. O mesmo ocorreu quando utilizamos material de pacientes com Gaucher, Fabry e Mucopolissacaridose tipo I após 6 meses de criopreservação. Este trabalho mostrou que o protocolo empregado foi eficiente na transformação de linfócitos B pelo EBV e que uma vez congeladas até pelo menos 1 ano em nitrogênio líquido, estas células mantêm suas atividades semelhantes aquelas após 12 dias de cultivo celular.

Palavras-chave: Vírus Epstein-Barr. Erros Inatos do Metabolismo. Imunohistoquímica. Microscopia eletrônica de transmissão. Microscopia confocal.

DIAGNÓSTICO MOLECULAR PRIMÁRIO PARA SÍNDROME DE RETT POR SEQUENCIAMENTO DOS EXONS 3 E 4

ROCHA, Kátia Maria da; LUCATELLI, Juliana Faggion; BAGATINI, Kelly; LIMA-COZZO, Martha Alessandra; BIONDO, Cibele; PAVANELLO, Rita de Cássia; ZATZ, Mayana; PASSOS-BUENO, Maria Rita

Centro de Estudos do Genoma Humano, Departamento de Genética e Biologia Evolutiva, Instituto de Biociências, Universidade de São Paulo, São Paulo

RESUMO

A Síndrome de Rett (RTT) é uma encefalopatia genética de herança dominante ligada ao cromossomo X, que afeta principalmente pacientes do sexo feminino. Mutações de ponto no gene *MECP2* são responsáveis por cerca de 80% e 40% dos casos de RTT Clássica e RTT Atípica, respectivamente. Em muitos casos, a confirmação do diagnóstico só é realizada molecularmente. O Centro de Estudos do Genoma Humano vem realizando diagnóstico molecular de pacientes com suspeita clínica de RTT desde 2003 através da análise de sequenciamento dos exons 3 e 4, descritos por abranger o maior número de mutações. A partir da análise de 53 pacientes com diagnóstico molecular definido, verificamos que cinco alterações, todas no exon 4 - p.Arg168X (17%), p.Arg255X (15,1%), p.Thr158Met (13,2%), p.Arg106Trp (7,5%), p.Arg294X (5,7%) - representam 58,5% destes casos. Estas mutação estão descritas entre as dez mutações mundiais mais frequentes (banco RettBase). Cerca de 41,5% dos pacientes restantes, são portadores de mutações já descritas na literatura, porém, que ocorrem com menor frequência. Ainda, identificamos 5 casos de mutações patogênicas não descritas, que correspondem a 9% dos casos: c.39dupA (p.Glu14ArgfsX16), c.915 G>T (p.Lys305Asn), c.334A>T (p.Lys112Val), c.859delG (p.Ala287ProfsX2) e c.1116_1186del (p.Ser373ArgfsX8). Verificamos que do total das mutações, 45,3% causam parada prematura da proteína, enquanto 39,6%, troca de aminoácido e o maior número de alterações está no exon 4 (81,1%). Com estes dados observamos que o diagnóstico molecular para RTT por sequenciamento dos exons 3 e 4 do gene *MECP2* é uma estratégia bastante eficaz para o diagnóstico primário da RTT porque identifica novas alterações genéticas e abrange 41,5% das mutações com menor frequência no gene *MECP2* bem como novas mutações. Desta forma, o tempo gasto na formulação e confirmação do diagnóstico clínico é minimizado, visto que o quadro fenotípico dessa síndrome é muito variável. FAPESP/CEPID.

Palavras-chave: Síndrome de Rett. Diagnóstico Molecular Primário. Mutações Novas.

DELEÇÃO NA REGIÃO CROMOSSÔMICA 5q32 INCLUINDO O GENE *POU4F3* EM UM CASO DE SURDEZ AUTOSSÔMICA DOMINANTE NÃO-SINDRÔMICA

FREITAS, E. L.¹; MINGRONI-NETTO, R.C.¹; KREPISCHI, A. C.²; ROSENBERG, C.¹

(1) Departamento de Genética e Evolução – IB/USP.

(2) Hospital A.C. Camargo

RESUMO

A surdez é uma doença geneticamente heterogênea afetando cerca de 1 em 2000 nascidos vivos. Em grande parte das famílias a etiologia da deficiência auditiva não é esclarecida. Array-CGH é uma abordagem que permite investigar perdas e ganhos de segmentos genômicos e, nessas famílias, pode indicar regiões contendo genes relevantes para surdez. Investigamos variações de números de cópias de segmentos genômicos através da técnica de oligonucleotídeo array-CGH (plataforma 180K da Agilent) em 20 propósitos de famílias com surdez autossômica dominante não síndrômica. Detectamos uma deleção de cerca de 56 Kb na região 5q32, posição genômica de 145682477 a 145738485 (NCBI Build 36). O segmento deletado contém apenas o gene *POU4F3*. O paciente apresenta perda de audição neurossensorial bilateral progressiva severa a profunda, sem sinais adicionais e com história familiar positiva, sendo o pai também afetado por distúrbio de audição de causa não determinada. A proteína *POU4F3* tem um papel importante na maturação, diferenciação e sobrevivência das células ciliadas da cóclea. As células ciliadas auditivas sabidamente desempenham papel importante na transmissão mecânica do som e da estimulação do nervo auditivo, portanto defeitos nessas células podem explicar perda auditiva neurossensorial. Quatro mutações no gene *POU4F3* já foram descritas em pacientes com surdez autossômica dominante. A primeira mutação, c.884del8, foi encontrada em um israelense, duas mutações missense (p.L289F e p.L223P) foram posteriormente identificados em famílias holandesas e uma última (c.662del14) em um paciente coreano. No entanto, não há relato de mutações no *POU4F3* em outros grupos étnicos, nem tampouco de surdez causada por deleção desse gene. Assim, será importante tanto analisar o restante da família como determinar a contribuição de deleções no gene *POU4F3* para a surdez.

Palavras-chave: surdez autossômica dominante não síndrômica, array-CGH, 5q32, gene *POU4F3*.

CORRELAÇÃO ENTRE A ATIVIDADE DAS ENZIMAS BETA-GLICOSIDASE (LEUCÓCITOS) E QUITOTRIOSIDASE (PLASMA) COM AQUELA EM SANGUE COLHIDO EM PAPEL FILTRO

MELLO, Alexandre Silva¹; GOLDIM, Mariana Pereira de Souza¹; GARCIA, Cristina da Silva¹; COELHO, Janice Carneiro¹.

(1) Laboratório de Erros Inatos do Metabolismo - Doenças Lisossômicas de Depósito, Departamento de Bioquímica, ICBS, UFRGS.

RESUMO

A Doença de Gaucher (DG) é causada pela deficiência de β -glicosidase (BGli), gerando o acúmulo de glicosilceramida nos lisossomos, o que causa vários sintomas aos pacientes. Outra enzima relacionada a DG é a quitotriosidase (QT), cuja atividade aparece aumentada na maioria dos pacientes. A dosagem de BGli (leucócitos) e QT (plasma), são consideradas como padrão ouro para o diagnóstico da DG. Esta medida também pode ser realizada em sangue impregnado em papel filtro (SPF), mas ainda como método de triagem. Esse estudo tem como objetivo estabelecer a atividade da BGli e da QT em leucócitos e plasma correlacionando-a com a atividade das mesmas em SPF, estabelecendo também a faixa de normalidade. Foram utilizados 9 ml de sangue heparinizado de 14 indivíduos hígidos. As técnicas padrão ouro das enzimas BGli e QT utilizaram os substratos 4-Metilumbefiril- β -D-glicosídeo, com incubação de 60 min e 4-metilumbeliferil- β -D-N'-N''-triacetilquitotriosídeo, com incubação por 15min, respectivamente. Ambas as reações foram realizadas à 37°C e interrompidas com tampão glicina-NaOH pH10,3. As técnicas para SPF (Civallero et al, 2006) foram reduzidas 2,5 vezes para placa de 96 poços, mantendo a proporção entre os reagentes. Todas as reações foram lidas em espectrofluorímetro em 365 e 450nm. A BGli em leucócitos variou de 8,0 a 17,8 nmol/h/mg de proteína e em SPF de 4,7 a 49,9 nmol/h/mL, enquanto a QT variou de 0 a 40,9 nmol/h/mL (plasma) e de 4,6 a 49,9 nmol/h/mL (SPF). Obtido os resultados foi feita uma correlação de Pearson considerando alfa=0,05 e $R^2=0,70$. Para a BGli foi obtida correlação não significativa de $R^2=0,02729$ e para QT correlação significativa de $R^2=0,7570$. Os resultados nos mostram que a técnica da BGli em SPF necessita ainda de aprimoramentos para ser utilizada como diagnóstico final da DG. Para tanto, propomos a expressão da atividade enzimática levando-se em consideração a quantidade de proteínas ou DNA da amostra analisada.

Palavras-chave: Sangue impregnado em papel filtro. Doença de Gaucher. β -glicosidase. Quitotriosidase.

ANÁLISE MOLECULAR DO GENE *PAX6* DE UM PACIENTE COM SÍNDROME DE *MORNING GLORY* UTILIZANDO A TÉCNICA DE MLPA

França, ESS.¹; Maciel-Guerra AT.²; Guerra-Júnior, G.²; De Mello, MP¹.

(1) Centro de Biologia Molecular e Engenharia Genética – CBMEG - UNICAMP; (2) Departamento de Endocrinologia
Pediátrica - FCM - UNICAMP

RESUMO

O *PAX6* é o principal gene para o controle da organização do sistema ocular durante o desenvolvimento. Ele codifica um fator de regulação transcricional altamente conservado com funções importantes para o desenvolvimento normal dos olhos e do sistema nervoso central. O gene *PAX6* está localizado no cromossomo 11 (11p13) em humanos e seus transcritos mais abundantes possuem 13 ou 14 éxons dependendo da inclusão ou não do éxon 5a, sendo que a parte codificante se inicia no final do éxon 4. Alterações no gene *PAX6* em humanos foram associadas ao fenótipo de aniridia, da síndrome de *Morning Glory* (*MGS*) e também de doenças associadas ao desenvolvimento ocular. *MGS* é uma anomalia congênita do nervo óptico, comumente unilateral, podendo encontrar-se associada a estrabismo, ambliopia e nistagmo. Inicialmente o DNA de um paciente com *MGS* foi analisado por seqüenciamento em busca de possíveis mutações no *PAX6*. Como este indivíduo não apresentou alterações que justificassem seu fenótipo, foi realizada a técnica de MLPA a fim de detectar possíveis deleções ou inserções não detectadas por seqüenciamento. A análise foi realizada utilizando o *Kit Salsa MLPA P219-B1*, que contém 43 sondas sendo 10 para o gene *PAX6*, 23 de genes do cromossomo 11, 3 sondas do cromossomo 3 e 7 sondas utilizadas como referência para comparação. Não foram encontradas alterações no *PAX6*, porém o experimento de MLPA do paciente revelou a diminuição da intensidade relativa de hibridização correspondente ao éxon 9 do gene *ELP4* localizado na extremidade 3' do *PAX6*, sugerindo uma possível micro-deleção ou mutação na região de ligação dessa sonda. Deleções do *ELP4* foram associadas anteriormente a pacientes com aniridia, que não possuíam alterações na estrutura do *PAX6*. Essa alteração pode estar associada ao fenótipo de *MGS*, sendo necessários estudos mais detalhados sobre possíveis interações do *ELP4* com o gene de interesse.

Palavras-chave: *PAX6*. Síndrome *Morning Glory*. MLPA. *ELP4*.

EFEITO FUNDADOR PARA MUCOPOLISACARIDOSE TIPO VI EM MONTE SANTO/BA

**COSTA MOTTA, Fabiana Moura^{1,2}; BENDER, Fernanda^{1,2}; MARSON, Paula¹; SCHWARTZ, Ida Vanessa¹;
ABE-SANDES, Kyioko³; GIUGLIANI, Roberto^{1,5}; ACOSTA, Angelina Xavier^{3,4,5}; LEISTNER-SEGAL,
Sandra^{1,2}**

(1) Laboratório de Genética Molecular, SGM, HCPA, RS; (2) PPG em Medicina: Ciências Médicas, RS; (3) Laboratório Avançado de Saúde Pública, CPqGM, FIOCRUZ; (4) Faculdade de Medicina da Bahia, UFBA, BA; (5) Instituto Nacional de Genética Médica Populacional, INAGEMP.

RESUMO

Mucopolissacaridose tipo VI (Síndrome de Maroteaux-Lamy - MPS VI) é uma doença autossômica recessiva, causada pela deficiência da enzima N-acetilgalactosamina-4-sulfatase gerando acúmulo de dermatan sulfato nos lisossomos. No Brasil, a ocorrência de MPS VI é rara, sendo estimada em 1:1.298.469 nascidos vivos. O Município de Monte Santo compreende uma área de 3.298 Km², está a uma distância de 352 km de Salvador, capital da Bahia, e possui aproximadamente 52.602 habitantes. Nesse município têm sido diagnosticadas diversas doenças genéticas autossômicas recessivas, dominantes, defeitos congênitos e distúrbios multifatoriais. Esta observação sugere uma estrutura reprodutiva endogâmica da população. Foram identificados em Monte Santo 13 casos de MPS VI, gerando frequências muito elevadas quando comparadas com a literatura, sendo possível a existência de outros casos na região ainda não registrados ou que já foram a óbito. O objetivo deste trabalho foi identificar as mutações presentes nestes pacientes, bem como dos possíveis portadores nas famílias e definir haplótipos utilizando polimorfismos intragênicos de sequência única (SNPs) nos familiares e pacientes, para a identificação de uma possível origem comum do alelo mutado nesta população. Nas análises até então realizadas, os 13 pacientes apresentaram a mutação p.H178L em homozigose. Após triagem dessa mutação nos pacientes da Rede MPS Brasil, foram encontrados 4 heterozigotos, dois do Rio de Janeiro, um de São Paulo e um de Salvador. Dos treze polimorfismos descritos no gene ARSB, dois foram encontrados em homozigose nos pacientes. Foram coletadas amostras de 225 familiares e as análises mostram um frequência de heterozigotos de 40%, com base nisto está sendo feito um trabalho de aconselhamento genético entre os familiares. Os nossos resultados junto com a análise do heredograma sugerem um efeito fundador, tendo em vista que todos os pacientes possuem uma relação de parentesco. Apoio: FIPE/HCPA, CAPES e INAGEMP.

Palavras-chave: Mucopolissacaridose tipo VI. Síndrome de Maroteaux-Lamy. ARSB.

High frequency of autistic traits in Williams-Beuren patients

Nunes MM¹; Assumpção Junior, FB¹; Sayuri, RS¹; Dutra, RL¹; Amaral, VAS¹; Bertola, DB¹; Albano, LMJ¹; Oh, HK²; Kim, CA¹.

1. Unidade de Genética, Instituto da Criança/FMUSP, São Paulo, Brazil. 2. College of Alternative Medicine, Jeonju, Korea..

ABSTRACT

Williams-Beuren syndrome (WBS) is characterized by elfin facies, congenital heart disease (supravalvar aortic stenosis), mental retardation and peculiar hypersociable behavior. It is caused by microdeletion of 1.5 to 1.8Mb in 7q.11.23 region. We studied 31 WBS patients (20 M and 12 F) and their age ranged from 9 to 26 years (median 14y). The diagnosis of WBS was confirmed by FISH, MLPA or microsatellite markers analysis in all patients. The objectives were to evaluate cognitive ability, the execution IQ, verbal and total, the frequency of visual-spatial deficits and autistic traits. The tests used were: WISC-III, WAIS-III, Rey Complex Figure and scale of autistic traits (ATA). All patients had cognitive impairment in all tests, the total IQ ranged from 51 to 86 (median 63): 22 with mild mental retardation, 4 moderate, 4 borderline and 1 on average lower. All patients had marked visual-spatial deficit. The frequency of autistic traits were found in 13/31 patients (41.94%) with predominance in males (10M:3F). No correlation was found between the size of the deletion and the presence or absence of autism. Our study reinforces the importance of the systematic assessment of the cognitive function in WBS patients and alert for the presence of a high frequency of autistic traits, opposite of overfriendliness personality typically found in WBS patients. These latter data are preliminary and further studies are necessary to confirm this specific finding in WBS.

Key-Words: Williams-Beuren syndrome. Autism. Microdeletion. Cognitive function.

LEVANTAMENTO DE SÍNDROMES GENÉTICAS DOS PORTADORES DE NECESSIDADES ESPECIAIS ATENDIDOS NA APAE DE ITABIRA

Costa, Márcia. V; Cunha, Bruna. P; Silva, Brenda. O

Faculdade Itabirana de Saúde/Fundação Comunitária de Ensino Superior de Itabira - FUNCESI, Itabira, Minas Gerais

RESUMO

INTRODUÇÃO: O Portador de Necessidades Especiais (PNEs) tem sido considerado como todo indivíduo com alteração física, orgânica, mental ou social, simples ou complexa, aguda ou crônica, que necessita de educação especial e instruções suplementares temporárias ou definitivas, em função de sua situação de saúde. A Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais (APAE) tem assumido o auxílio e investimento que promovam o bem estar bio-psico-social dos PNEs, sem distinção de sexo, idade, sendo a maioria de baixa condição social e que tem neste atendimento a única assistência prestada, indiferente do grau de comprometimento, através de uma equipe multiprofissional. Dessa forma o objetivo deste estudo é fazer um levantamento das síndromes genéticas dos PNEs atendidos na APAE de Itabira. **MÉTODO:** Esta pesquisa trata-se de um estudo retrospectivo, de caráter quantitativo e descritivo. A amostra foi composta por 289 prontuários de PNEs da APAE/Itabira, onde foram coletados dados como: diagnóstico, idade, sexo. **RESULTADOS:** dos 245 PNEs pesquisados, foram encontrados 36 com diagnóstico genético fechado sendo: 28 para Síndrome de Down, 04 de autismo, 01 Talassemia Menor, 01 Síndrome de Crozon, 01 Síndrome de MERRF e 01 Síndrome de Potter. 43 PNEs possuem síndrome a esclarecer, 166 apresentam apenas diagnóstico neurológico, caracterizado como deficiência mental leve, moderada ou grave. E vários prontuários sem nenhuma indicação diagnóstica. **DISCUSSÃO E CONCLUSÃO:** O diagnóstico é o ponto de partida para todas as atividades direcionadas aos PNEs, com ações voltadas para o levantamento do desempenho motor, cognitivo, emocional, social e de linguagem. É grande a diversidade de doenças genéticas encontradas nas APAEs, havendo também muitos casos sem diagnóstico definitivo o que compromete o tratamento desses pacientes. O levantamento realizado mostra que na APAE/Itabira muitos casos continuam sem diagnóstico genético, o que muitas vezes ocorre por se tratar de doenças raras onde os profissionais de saúde possuem pouco conhecimento.

PALAVRAS CHAVE: Síndrome Genética, APAE, Portadores de Necessidades Especiais, Diagnóstico

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

COSTA, M.I.F. ,NUNES MAIA, H.G.S.: Diagnóstico Genético e Clínico do Autismo Infantil. *Arq. Neuro-Psiquiatria*, v.56, n.1. São Paulo. mar. 1998

LLERENA, J. C.; *et al.* Investigação do retardo mental e doenças genéticas a partir de um estudo transversal em escolas do Estado do Rio de Janeiro. *Inf. Epidemiológico. Sus.* v.9 n.4. Brasília dez. 2000

Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais. 4ª ed. Porto Alegre: Artes Médicas; 2002.

O INSTITUTO CANGURU E AS DOENÇAS RARAS NO BRASIL

Vertemati, Tânia³; Oliveira, Renata Bernardes²; Pimentel, Helena¹; Valadares, Eugênia¹; Frangipani, Beatriz J.¹; Leite, Efigênia; Martins, Ana Maria¹; Santana Luis¹; Raskin, Salmo¹; Micheletti, Cecília³

(1) Comissão Científica do Instituto Canguru (2) Setor de nutrição do Instituto Canguru (3) Departamento de coordenação médica do Instituto Canguru

INTRODUÇÃO: O *Instituto Canguru* (IC) é uma ONG cuja missão era difundir conhecimentos sobre os erros inatos do metabolismo (EIM) entre profissionais de saúde e a sociedade em geral, propondo ações que facilitem o acesso dos pacientes à informação, aos diagnósticos e aos tratamentos necessários. Em 2009, o IC foi convidado para atuar em parceria com o *Grupo de Enlace, Investigación y Soporte de Enfermedades Raras* (GEISER), primeira ONG latino americana com foco nas doenças raras (DR). **OBJETIVO:** Descrever as atividades do IC nas DR no Brasil. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** Em junho de 2009 alunos de diversas universidades, com apoio de vereadores da Câmara Municipal de SP, criam o *Grupo de Estudos Doenças Raras* (GEDR). O IC passa a apoiar este grupo e juntos iniciam a organização do *I Congresso Brasileiro de Doenças Raras* que com o apoio de diversas instituições científicas e de associações de pacientes acontece em novembro/09, promovendo uma discussão entre a sociedade civil, autoridades públicas, academia e empresas farmacêuticas. Desta discussão resulta documento com propostas de trabalho que está sendo encaminhado a diversos setores do governo e entidades afins. O IC organiza a *Primeira Caminhada de Apoio ao Paciente de Doenças Raras* no dia internacional das doenças raras, com a participação de 1000 pessoas e 47 associações de pacientes. A parceria IC e GEISER trouxe ao Brasil a oportunidade de organização e participação na *Conferência Internacional de Doenças Raras e Medicamentos Órfãos* (ICORD) em 2010. As atividades desenvolvidas no Brasil foram apresentadas no *II Encuentro Latino Americano y Caribe de Enfermedades Raras* que ocorreu dentro do ICORD. O IC passa a dar suporte científico aos seminários e material de mídia do GEDR. **CONCLUSÃO:** O estatuto do IC foi modificado, ampliando sua missão para dar apoio também às doenças Raras, mantendo as atuações com os EIM.

PERFIL CLÍNICO E EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES COM DOENÇA DE GAUCHER EM ALAGOAS

VILAR, Isabelle Guerra¹; PORTO, Bruna Kellen Wanderley¹; OLIVEIRA, Helen Mayara Nunes da Silva¹; ROCHA, Maria Alzira Almeida¹; SILVA, Sérgio Lopes¹; GUEDES, Verônica Lima²; REIS, Simone Beder²; SANTOS, Emerson de Santana^{1,3}.

(1) Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas; (2) Hemocentro de Alagoas - HEMOAL; (3) Universidade Federal de Alagoas.

RESUMO:

Introdução: A doença de Gaucher é a mais comum das doenças de depósito lisossômico. O objetivo desse estudo foi determinar o perfil clínico e epidemiológico de pacientes com Doença de Gaucher, em Alagoas, Brasil. *Metodologia:* Este é um estudo descritivo, transversal e retrospectivo de pacientes com Doença de Gaucher. Os pacientes foram acompanhados de 1999-2010, no único Centro de Referência para distúrbios lisossômicos no Estado de Alagoas. Os dados sobre os seguintes parâmetros foram considerados: número de pacientes, sexo, idade atual (ou a idade de morte), idade do início dos sintomas, idade ao diagnóstico, tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico, presença de hepatomegalia e esplenomegalia antes do tratamento, trombocitopenia e tratamento. *Resultados:* 17 pacientes foram diagnosticados com doença de Gaucher, nos últimos 28 anos. 05 do sexo masculino e 12 do feminino. Os pacientes vivos (11) estão com idades entre 09 e 48 anos (média = 25,3 anos). A idade no momento da morte variou de 3 a 23 anos. (Média = 8,8 anos) (exceto para um diagnóstico muito tardio, feito em uma mulher de 65 anos de idade). A idade média de início dos sintomas foi de 8,3 anos e no momento do diagnóstico foi de 14,5 anos. O tempo médio entre o início dos sintomas e o diagnóstico foi de 8,1 anos. Doze dos 17 pacientes tinham hepatomegalia e dezesseis dos 17 tinham esplenomegalia antes do tratamento. Todos os pacientes vivos estão recebendo Terapia de Reposição Enzimática com imiglucerase. *Conclusão:* Apesar de o início dos sintomas ter sido relativamente precoce, o diagnóstico foi confirmado tardiamente, sugerindo que em Alagoas há uma falta de informação sobre o diagnóstico da doença e / ou acesso limitado a serviços médicos. A demora no diagnóstico pode ter implicações para a saúde dos pacientes a longo prazo.

Palavras-chave: Perfil Epidemiológico. Doença de Gaucher. Terapia de Reposição Enzimática.

FUNCIONAMENTO DA DISCIPLINA DE GENÉTICA MÉDICA NA FACULDADE DE MEDICINA CHRISTUS EM FORTALEZA-CEARÁ

Carvalho, M.D.F.(1); Vidal, N.M. (1); Nepomuceno, L.A.M.(1); Gonçalves, B.S. (2); Siqueira, I (1); Martins, A.R.S. (1); Lima, L. (2); Leitão, M. (1); Carvalho, K.M. (3)

Faculdade de Medicina Christus (2) Colégio Christus (3) Universidade Estadual do Ceará

A Faculdade de Medicina Christus é uma instituição particular de ensino de medicina em Fortaleza – CE. No segundo semestre os alunos cursam a disciplina de genética médica que consta de aulas práticas, teóricas e programas de incentivo a ensino e pesquisa. Relataremos o funcionamento desta disciplina através de estudo observacional. As aulas teóricas são ministradas dentro de um módulo vertical que envolve integração dos sistemas humanos desenvolvendo o papel da genética em cada especialidade médica. As aulas práticas são divididas em laboratório e ambulatórios especializados. Nos laboratórios de genética os estudantes aprendem e aprimoram seus conhecimentos em Genética extraindo seu próprio DNA a partir de células da mucosa bucal individualmente e realizam as atividades de Reação em Cadeia de Polimerase em termociclador e visualização do DNA amplificado em géis de agarose supervisionadas pelos professores e monitores. Nos ambulatórios os estudantes têm oportunidade de se deparar com casos envolvendo genética aplicando seus conhecimentos da anamnese, solicitação de cariótipo e genes, além de aconselhamento genético familiar. Finalmente, todo este conhecimento pode ser aplicado na pesquisa, onde temos projetos aprovados e totalmente desenvolvidos pela Iniciação de científica da Faculdade (Estudo da mutação DF508 em uma população controle do Ceará) e convênios e parcerias com o Ensino Médio da também escola Christus através do EXCETEC-Exposição Christus de Ciência e Tecnologia onde existem participações de alunos do Ensino Médio que se apresentam em Eventos Internacionais. Toda esta iniciativa visa além de integrar a disciplina de genética com as demais especialidades médicas, estimular o aluno desde o Ensino Médio a ter contato e compreender o “mundo” da genética Médica na sua totalidade. Ao final de cada semestre verificamos uma ótima apreciação dos alunos que relatam a possibilidade da correlação da teoria com a prática, realização de exames de seus pacientes com perspectiva de pesquisa na área.

Palavras-chave: Faculdade de medicina Christus. disciplina genética médica. reação em cadeia de polimerase. Pesquisa. Ensino.

PERFIL NUTRICIONAL DE PACIENTES COM MUCOPOLISSACARIDOSE EM TERAPIA DE REPOSIÇÃO ENZIMÁTICA

MONTEIRO, Vaneisse¹; FEITOSA, Rodrigo¹; SOUZA, Isabel²; ARAÚJO, Marília³; SANTANA-DA-SILVA, Luiz Carlos¹.

1- Laboratório de Erros Inatos do Metabolismo - Instituto de Ciências Biológicas- Universidade Federal do Pará.

2- Hospital Universitário Bettina Ferro de Souza- Universidade Federal do Pará.

3- Laboratório de Patologia da Nutrição- Instituto de Ciências da Saúde- Universidade Federal do Pará.

RESUMO

As mucopolissacaridoses são doenças de depósito lisossômico caracterizadas pela deficiência de enzimas lisossomais envolvidas na degradação dos glicosaminoglicanos. O acúmulo anormal desta molécula provoca distúrbios estruturais e funcionais, de caráter multisistêmico e progressivo. Apesar de não ser considerada uma doença de tratamento dietético, é necessário o acompanhamento nutricional. O objetivo do estudo foi avaliar o estado nutricional dos pacientes com mucopolissacaridose em terapia de reposição enzimática. Foi realizada a avaliação do estado nutricional por meio de antropometria, avaliação da composição corporal por bioimpedância, frequência alimentar semiquantitativa, estimativa de necessidades energéticas e questionário sócio-econômico. Foram avaliados quatro pacientes, dois do sexo masculino e duas do sexo feminino, sendo três adolescentes e um adulto jovem. Na avaliação antropométrica três pacientes apresentaram estatura muito baixa para a idade, índice de massa corporal adequado, baixa porcentagem de gordura corporal; o outro paciente apresentou baixa estatura, índice de massa corporal indicativo de sobrepeso, elevada porcentagem de gordura corporal. A análise do consumo alimentar apontou para ingestão inadequada de alguns grupos de alimentos como o de leite e derivados, gorduras e doces, principalmente entre os adolescentes. Os pacientes consomem mais energia que o preconizado para a idade e todos pertencem à classe econômica de baixo poder aquisitivo. A mucopolissacaridose tem se revelado como uma doença com sérias repercussões no estado nutricional, como a elevada ingestão energética e a baixa porcentagem de gordura corporal nos casos com manifestações clínicas mais graves e no caso atenuado sobrepeso. Desta forma a nutrição torna-se uma importante terapia adjuvante à reposição enzimática.

Palavras-chave: Mucopolissacaridose. Doença de depósito lisossômico. Avaliação nutricional.

ESTUDO DA ASSOCIAÇÃO DO POLIMORFISMO *TGFA*/Taq I E FATORES AMBIENTAIS NAS FISSURAS ORAIS NÃO SINDRÔMICAS NO SUL DO BRASIL

**SOUZA, Liliane T.,^{1,3}; KOWALSKI, Thayne W.¹; VANZ, Ana P.²; GIUGLIANI, Roberto^{2,3};
FÉLIX, Têmis M^{1,2}.**

¹ Laboratório de Medicina Genômica, Centro de Pesquisa Experimental, Hospital de Clínicas de Porto Alegre

² Serviço de Genética Médica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre

³ Programa de Pós Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

RESUMO

A Fissura oral (FO) é uma malformação craniofacial comum com prevalência de 1 a cada 600 nascidos vivos, variando segundo a região geográfica. Apresentam etiologia multifatorial associando fatores genéticos e ambientais. O primeiro gene associado com FO foi o gene *TGFA* (alelo C2 no sítio de restrição da Taq I) que apresenta um papel importante principalmente quando associado a fatores ambientais, como uso de álcool e fumo durante gestação. O objetivo deste estudo foi avaliar o papel do polimorfismo *TGFA*/TaqI e fatores ambientais em fissuras orais não sindrômicas. Foram incluídos neste estudo pacientes do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e seus pais, no total 175 núcleos familiares sendo 96 trios completos (propósito, pai e mãe) sendo coletados dados clínicos e amostras de DNA. Para identificação do polimorfismo foi utilizada a técnica de PCR/RFLP com a enzima de restrição TaqI. Observamos nos resultados que 52% dos propósitos eram do sexo masculino. As Fissuras de lábio e/ou palato (FL/P) foram mais frequentes no sexo masculino (56,5%) enquanto que fissura de palato isolado (FPI) foi mais frequente no sexo feminino. Foi também observada maior proporção de FL/P (147 casos) comparado com FPI (28 casos). Neste estudo nós não encontramos associação do polimorfismo *TGFA*/TaqI com fissuras orais, pois o teste de desequilíbrio de transmissão (TDT) não foi estatisticamente significativo ($p=0,335$). Quando comparado os fatores ambientais (exposição ao álcool e ao fumo durante o período gestacional) com o genótipo e o fenótipo do propósito, nós também não encontramos diferença significativa entre os grupos de propósitos expostos e não expostos. Portanto, concluímos que o polimorfismo *TGFA*/TaqI não tem papel relevante nas FO no Sul do Brasil.

Palavras-chave: Fissuras orais, Fatores ambientais, Polimorfismo *TGFA*/TaqI

**ASPECTOS GENÉTICOS DA INFERTILIDADE EM PACIENTES DO SERVIÇO DE GENÉTICA
DA REPRODUÇÃO DO DISTRITO FEDERAL.**

**CARDOSO, Maria Terezinha de Oliveira¹; VINHAES, Fernanda Costa²; MORAES, Olívia Laquis de²;
TEIXEIRA, Ruscaia Dias¹; BRAVIN; Lúcio Flávio Pereira¹; YOSHINO; Masahiko¹.**

(1) Núcleo de Genética, Hospital de Apoio de Brasília, SES/DF; (2) Curso de Biomedicina, UniCEUB, Brasília/DF.

RESUMO

Dificuldades reprodutivas afetam 15% a 20% dos casais, sendo que o homem contribui com algum fator em 50% a 70% dos casos. Aberrações cromossômicas podem explicar a infertilidade ou recorrência de perda gestacional. O objetivo deste trabalho é avaliar os aspectos genéticos de pacientes inférteis atendidos no ambulatório de Genética da Reprodução da Rede Hospitalar da Secretária de Estado de Saúde do Distrito Federal. Foram avaliados 126 indivíduos com histórico de infertilidade sendo 73 homens e 53 mulheres. Para todos os pacientes foi realizada a análise citogenética através da cultura temporária de linfócitos do sangue periférico corada por bandamentos C e G, foi solicitado também estudo de mutação para o gene da fibrose cística (CFTR) e estudo de microdeleção do cromossomo Y conforme indicação clínica do paciente. O fator masculino para infertilidade estava presente em 43% dos casais, dos quais 22% cursavam com azoospermia, 67% apresentavam oligozoospermia isolada ou associada a alterações qualitativas, e 11% apresentavam apenas alterações qualitativas no esperma. O Fator feminino ocorreu em 30% dos casos, dentre os quais 22% cursavam com amenorréia primária, 72% com abortamento de repetição e 6% apresentavam causas não genéticas de infertilidade. Em 15% dos casos havia história de fetos malformados em gestações subseqüentes, e em 12% dos casais a infertilidade não apresentou causa aparente. Apenas um paciente apresentou microdeleção no cromossomo Y, e nenhum apresentou mutação nos dois alelos do CFTR. Concordante com a literatura o fator masculino foi predominante nos casos analisados. Do total de pacientes analisados 10% apresentaram alterações cromossômicas numéricas e/ou estruturais, dentre os quais 31% eram mulheres com histórico de abortamento de repetição. Portanto todo casal com infertilidade deve ter seu perfil cromossômico avaliado, somado aos dados clínicos e perfis laboratoriais para determinação da etiologia da infertilidade possibilitando condutas adequadas.

Palavras-chave: Infertilidade. Citogenética. Abortamento.

ANÁLISE POLIMÓRFICA DE GENES SEROTONINÉRGICOS EM CONTROLES E EM PORTADORES DE TRANSTORNO GLOBAL DO DESENVOLVIMENTO (TGD) E POSSÍVEL ASSOCIAÇÃO A MAIOR SUSCEPTIBILIDADE PARA COMPORTAMENTOS ESTEREOTIPADOS

COPRETSKI, Bruno¹; GARCIA, Aline Helen Corrêa²; TAVARES, Clayton Robiatti²; COSTA, Ana Paula Pimentel²; BRUNONI, Decio^{1,2}

(1) Centro de Genética Médica, Universidade Federal de São Paulo; (2) Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Presbiteriana Mackenzie.

RESUMO

Introdução: O autismo é uma síndrome heterogênea definida pelo comprometimento em três grandes áreas (interação social, linguagem e comunicação) e pela presença de padrões repetitivos e estereotipados de comportamento e interesses. Investigação genético-clínica intensa e sistematizada define até 30% de causas. Os casos idiopáticos mostram herdabilidade de 90% e são explicados por mecanismo multifatorial com interação epistática. Hiperserotonemia em 30% dos pacientes e melhora de sintomas com drogas inibidoras da recaptação da serotonina colocam este sistema como possivelmente envolvido. Nesta linha têm sido investigados os genes do transportador (SLC6A4, localizado em 17q11.2) e do receptor 2A da serotonina (5HT2A, localizado em 13q12-q21). **Objetivo:** Verificar frequências alélicas e a hipótese de associação preferencial de quatro polimorfismos da serotonina em portadores de TGD e em controles. **Material e Métodos:** Três polimorfismos do gene SLC6A4 foram estudados: O polimorfismo de deleção/inserção de 44 bp na região do promotor, conhecida como 5-HTTLPR, o polimorfismo de número variável de 17 pb de repetições *em tandem* (VNTR) no *intron 2* e um polimorfismo de base única (SNP) na região 3' não traduzida (UTR) do gene 5-HTT. Para o gene 5HT2A foi estudado o SNP T102C. O DNA foi extraído e genotipado para cada polimorfismo. Foram analisados 44 portadores de TGD para os quatro polimorfismos e 206 controles. Os casos foram analisados pelos instrumentos ASQ e ABC quanto à maior susceptibilidade para comportamentos repetitivos e estereotipados. **Resultados e Conclusão:** Não houve evidência estatística significativa para a distribuição dos genótipos, tanto nos casos quanto nos controles. Quanto ao número de estereotípias, tanto no ASQ quanto no ABC não houve diferença significativa na distribuição do genótipo. A amostra encontra-se em equilíbrio de Hardy-Weinberg. Estudos futuros com ampliação da amostra e melhor definição de algum endofenótipo serão necessários para demonstrar a possível implicação desses polimorfismos na etiologia do Autismo.

Palavras-chave: Autismo. Transportador da serotonina (5-HT). Variantes polimórficas. Diversidade genética

Adesão ao tratamento de doenças crônicas: descrição da implementação de estratégias que beneficiam à adesão ao tratamento da Fenilcetonúria no Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)

Vieira T,^{1,2} Nalin T^{1,2}, Vairo F², Bittar C², Perrone S¹, Refosco L¹, Netto C¹, Souza C¹, Krug B,^{2,3} Picon PD³, Schwartz I^{1,2}.

(1)Hospital de Clínicas de Porto Alegre, (2)Universidade Federal do Rio Grande do Sul, (3) Secretaria de Saúde do Estado do Rio Grande do Sul

Introdução: A Fenilcetonúria (PKU) é um erro inato do metabolismo no qual ocorre aumento dos níveis séricos de fenilalanina (Phe). O tratamento é realizado através de dieta restrita em Phe e complementada com utilização de fórmula metabólica fornecida pela SES-RS. A adesão ao tratamento está diretamente relacionada com o sucesso do mesmo. Estudos prévios indicam que os pacientes com PKU apresentam baixa adesão ao tratamento. **Objetivo:** aumentar a adesão ao tratamento dos pacientes com PKU acompanhados no Serviço de Genética Médica do HCPA (SGM-HCPA). **Métodos:** Desde 2007, as seguintes estratégias têm sido implementadas no ambulatório PKU do SGM-HCPA: 1) criação de Carteira PKU para os pacientes, onde constam dados sobre medidas de phe, dieta, dicas sobre o tratamento; 2) intercâmbio com a SES-RS, a fim de efetivar o SGM-HCPA como Centro de Referência Estadual para PKU e minimizar a possibilidade de ocorrência de fornecimento irregular da fórmula metabólica; 3) inserção de assistente social, psicóloga e estudantes na equipe; 4) realização de atividades específicas para pacientes/familiares, sobre a dieta para PKU, tais como “práticas dietéticas” e “cozinhas experimentais”; 5) realização de “grupos de ensinagem” quinzenais para pacientes/familiares com doenças metabólicas; 6) realização de visitas domiciliares; 7) promoção de encontros anuais com pacientes/familiares; 8) estímulo ao desenvolvimento de trabalhos de conclusão de curso, dissertações e teses sobre o tema. **Resultados/Conclusões:** As dificuldades encontradas para a implementação das estratégias incluíram fatores como a localização de sala adequada para a realização dos grupos, e o fornecimento irregular da fórmula metabólica devido a embate judicial entre laboratórios produtores da mesma. Apesar disso, os resultados preliminares sugerem que houve um aumento da adesão ao tratamento dos pacientes.

Palavras chaves: Fenilcetonúria, adesão ao tratamento, estratégias, erros inatos metabolismo

CROMOSSOMO X DERIVADO DE ORIGEM DESCONHECIDA EM PACIENTE COM CLÍNICA DE SÍNDROME DE TURNER

MERGENER, Rafaella¹; LUDWIG, Luciane Bitelo¹; TRENTO, Saiomara¹; BARCELLOS, Natália¹; FÉLIX, Têmis Maria¹; LEITE, Julio César Loguercio¹; RIEGEL, Mariluce¹; MALUF, Sharbel Weidner¹.

(1) Hospital de Clínicas de Porto Alegre

RESUMO

O cromossomo derivado representa um cromossomo morfológicamente alterado, que se origina de um cromossomo conhecido, e pode resultar do rearranjo estrutural abrangendo um ou mais cromossomos, onde o termo sempre se refere ao cromossomo que tem um centrômero intacto. Foi avaliado um paciente, sexo feminino, 13 anos, com quadro clínico de Síndrome de Turner: baixa estatura, alterações no crescimento, implantação baixa dos cabelos na nuca e em tridente, palato alto, quarto metacarpiano curto à esquerda, mamas M3 e ausência de menarca. Única filha de pais não-consanguíneos, pai é relatado como desconhecido. O estudo citogenético foi realizado através da técnica de banda G (GTG). Foram analisadas 50 células, de sangue periférico, que apresentaram um cromossomo X derivado de origem desconhecida, cariótipo 46,X, der(X)t(X;?)(q27;?). Para a confirmação do resultado, foi realizado FISH, que evidenciou uma deleção para a região subtelomérica Xq em um dos cromossomos em todas as 10 células analisadas. Estudos adicionais foram realizados com a mãe da paciente. A mãe não apresenta evidências clínicas, mas em estudo citogenético observou-se o cromossomo X derivado semelhante ao observado na filha, cariótipo 46,X,der(X)t(X;?)(q27;?), nas 15 células analisadas. A aparência do cromossomo derivado de X demonstrou-se peculiar, apresentando uma constrição secundária na porção terminal do braço longo. Estudos adicionais estão sendo realizados para definir a origem exata do cromossomo derivado e a possível razão para as diferentes manifestações clínicas na mãe e na filha.

Palavras-chave: síndrome de Turner; translocação recíproca com fenótipo alterado, cromossomo X.

IMPORTÂNCIA DA BUSCA ATIVA DE PACIENTES COM SÍNDROME DO X FRÁGIL ENTRE MENINOS COM DEFICIÊNCIA MENTAL DE ETIOLOGIA DESCONHECIDA

LOEPERT, Marina Moraes¹; CAMPOS, Carla Santana Mariano¹; GOMES, Anderson Alécio Damaceno²; LIPINSKI-FIGUEIREDO, Eneida²; LONGO, Danaê³; MENEZES, Daniel Cunha²; PORCIUNCULA, Carlos Guilherme Gaelzer²; SANTOS, Emerson Santana^{1,2}; SILVA, Jackson Menezes²; SILVA, Sérgio Lopes¹; SOUZA, Nathalia Maria da Mota¹.

(1) Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas; (2) Universidade Federal de Alagoas; (3) Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

RESUMO

A Síndrome do X Frágil (SFX) é a segunda causa de deficiência mental (DM) de etiologia genética, superada somente pela Síndrome de Down. Sua incidência é estimada em 1/4000 em homens e 1/6000 em mulheres (CARAKUSHANSKY, G.; NUSSBAUM, R.L.), entretanto, devido aos seus achados clínicos pouco específicos, acredita-se que esta cifra seja bem maior entre crianças com DM de “etiologia desconhecida”. O presente estudo é descritivo transversal, e tem por objetivo promover a busca ativa de portadores da SXF. Foram realizadas atividades informativas e educativas para pais, estudantes e profissionais de saúde através de palestras, folders e cartazes em instituições para portadores de DM. Os referidos profissionais foram orientados a encaminhar pacientes do sexo masculino com DM de etiologia desconhecida acompanhados para instituições especializadas em triagem. Esta, aconteceu na APAE-Maceió, em regime de mutirão, no dia 15 de outubro de 2009. Obteve-se uma amostra de 51 pacientes e respectivas mães, dos quais foram coletados sangue através de punção venosa, para análise molecular. Dos 51 pacientes atendidos, 75% eram procedentes de Maceió, possuindo idade de 01 a 25 anos (média de 09 anos). Houve relato de exposição à bebida alcoólica durante a gestação em 6% e de cigarro, em 2% dos casos. O desconhecimento desta síndrome por grande parte de profissionais da saúde e da população em geral, contribui para uma taxa considerável de sub-diagnóstico, sobretudo nos pacientes pediátricos, onde as características da síndrome são menos acentuadas. Desta forma percebe-se a necessidade de uma maior divulgação da SXF, bem como a busca ativa dos afetados, melhorando a definição do diagnóstico, a adequação do acompanhamento dos pacientes e o encaminhamento de pacientes e familiares para aconselhamento genético.

Palavras-chave: Síndrome do X Frágil. Deficiência Mental. Busca Ativa.

Referências Bibliográficas

Carakushansky, G. *Doenças Genéticas em Pediatria*. Ed. Guanabara Koogan, 2001.
Nussbaum, RL. *Thompson e Thompson Genética Médica*. Ed. Elsevier, 2008.

**ATIVIDADES DESENVOLVIDAS PELO DEPARTAMENTO CIENTÍFICO DA
SOCIEDADE BRASILEIRA DE GENÉTICA MÉDICA (SBGM): ASSOCIAÇÃO DE
FAMILIARES COM DOENÇAS GENÉTICAS**

Vertemati, Tânia^{1,4}; Acosta, Angelina Xavier¹; Souza, Carolina Fischinger Moura¹; Domingos, Claudia Bonini¹; Brunoni, Décio¹; Ribeiro, Erlane Marques¹; Gloria, Fernanda Teresa de Lima¹; Colonnelli, Glória¹; Sanchez, Jane¹; Leite, Júlio Cesar L.¹; Rosso, Liane Giuliani Lina¹; Bastos, Maria Vieira; Santos¹, Flória, Milena¹; Muller, Roberto¹; Mombach, Rômulo¹; Pilotto, Rui Fernando¹; Longhitano, Silvia Bragagnolo¹; Baratela, Wagner Antonio da Rosa¹, Faccini, Lavinia Schuler², Raskin, Salmo³ Micheletti, Cecília^{1,4}

(1) Departamento Científico da SBGM: Associações de Familiares com Doenças Genéticas; (2) Diretora Científica Sociedade Brasileira de Genética Médica (3) Presidente da Sociedade Brasileira de Genética Médica, (4) Departamento de Coordenação Médica do Instituto Canguru

Introdução: Em 2008 a SBGM criou 37 Departamentos Científicos (DC) objetivando promover estudos, traçar normas, realizar reuniões, encontros, serões, cursos e assessorar a Diretoria da SBGM sobre assuntos concernentes às suas respectivas áreas ou especialidades, entre eles: Associações de Familiares com Doenças Genéticas. **Objetivo:** Descrever atividades desenvolvidas por este DC. **Resultados e Discussão:** Em 2009, inicia-se no Brasil uma movimentação em relação às Doenças Raras (DR) através do trabalho “guarda-chuva” do *Grupo de Enlace, Investigacion y Soporte de Enfermedades Raras de Latino America* (GEISER), cujo objetivo é difundir trabalhos com DR na América Latina. Para liderar esta atividade no Brasil em parceria com a GEISER, foi nomeada delegada brasileira a, coordenadora do DC de Associação de Pacientes e coordenadora médica do Instituto Canguru. Foram então realizados, com o apoio da SBGM (além de várias outras entidades) e participação ativa de membros do DC: 1. *I Congresso Brasileiro de Doenças Raras (I CBDR)*, novembro/09, com o objetivo de promover discussão entre a sociedade civil, autoridades públicas, academia e empresas farmacêuticas sobre o cenário atual e as propostas para o futuro das DR no Brasil; 2. *Primeira Caminhada de Apoio ao Paciente de Doenças Raras*, Fevereiro/10, com a participação de 1000 pessoas e 47 associações de pacientes para comemorar o dia internacional das DR; e 3. Seminários sobre DR realizado pelo Grupo de Estudos de DR em 2009 e 2010. **Conclusão:** Baseado nos trabalhos e debates ocorridos no I CBDR, foi redigido documento contendo ações propostas para mudar o cenário atual das DR no Brasil. Este documento está sendo encaminhado a diversos setores do governo e de entidades afins. Todos os trabalhos com DR no Brasil foram apresentados no *II Encuentro Latino Americano y Caribe de Enfermedades Raras* que ocorreu dentro da *Conferência Internacional de Doenças Raras e Medicamentos Órfãos 2010*.

SÍNDROME DA DESORGANIZAÇÃO – UM RELATO DE CASO

PROTA, Joana R. M.; VIEIRA, Társis P.; SGARDIOLI, Ilária C.; SOUZA, Laiara;
GIL-DA-SILVA-LOPES, Vera L.

Departamento de Genética Médica, Faculdade de Ciências Médicas, UNICAMP.

Introdução: A Síndrome da Desorganização é pouco delineada em humanos com defeitos congênitos, cujo fenótipo é heterogêneo e tem como principal diagnóstico diferencial a Sequência da Brida Amniótica (SBA). Em relatos isolados, foram descritas alterações no gene *TP63* e microdeleção envolvendo a região 22q11. Há homologia entre esta condição clínica e modelos animais mutantes para o gene *Ds*. Em ratos, o gene mutante se manifesta em heterozigose de maneira semi-dominante com expressividade variável e, em homozigose, é letal. **Objetivo:** Descrever um caso de anomalias congênitas múltiplas sugestivo de Síndrome da Desorganização. **Relato de caso:** Lactente de 5 meses, masculino, encaminhado ao nosso serviço para avaliação de deformidade craniana. Os pais são jovens, a mãe primigesta, sem antecedentes mórbidos pessoais ou gestacionais relevantes. Ao exame físico, o paciente apresenta antropometria dentro da normalidade, dois apêndices cutâneos, digitiformes, projetados em região fronto-temporal, hipertelorismo ocular, estrabismo convergente à direita, microftalmia e coloboma extenso que compromete retina e coróide à direita, além de ectrodactilia em mão direita. Cariótipo de sangue periférico: 46,XY. Pesquisa de microdeleção em 22q11.2 pelas técnicas de Multiplex Ligatio-dependent Probe Amplification (MLPA) (Kit P250) e Hibridação in situ com fluorescência (FISH) (sonda 22q11 TUPLE1 – PoseidonTM): negativa. Pesquisa de mutações em *TP63*: em andamento. **Conclusão:** Embora existam elementos clínicos para que seja aventado o diagnóstico de SBA, a presença das alterações oftalmológicas sugere a participação de um evento intrínseco, compatível com a Síndrome da Desorganização. Este relato evidencia a necessidade de exame dismorfológico cuidadoso em casos com diagnóstico sugestivo de SBA. Outras descrições clínicas permitirão melhor caracterização do espectro clínico-etiológico da Síndrome de Desorganização. **Apoio:** FAPESP.

Palavras-chave: Síndrome da Desorganização. Dismorfologia. Defeitos congênitos. Deleção 22q11.

ESTUDO DAS MUTAÇÕES DOS GENES *FANCA* E *FANCC* EM PACIENTES COM ANEMIA DE FANCONI ASSOCIADA AO CÂNCER.

GONÇALVES, Claudia Estela¹; SANTOS, Renato Oliveira¹; CARLIN, Marcelo Paschoalete¹; RUEDA, Lidiane Camila¹; FURGERI, Daniela Tenório¹; BONADIA, Luciana Cardoso¹, BERTUZZO, Carmen Sílvia¹.

(1) Faculdade de Ciências Médicas. Departamento de Genética Médica. Universidade Estadual de Campinas.

RESUMO

A Anemia de Fanconi (AF) é uma doença autossômica recessiva, associada à instabilidade cromossômica, caracterizada por heterogeneidade genética e fenotípica, múltiplas anomalias congênitas, progressiva falha da medula óssea e alto risco para desenvolvimento de câncer. As mais importantes das características clínicas são as manifestações hematológicas. Foram descobertos 13 grupos de complementação. Os 13 genes foram clonados e, pelo menos, 11 estão relacionados ao distúrbio. Os pacientes são acometidos por mutações, principalmente, nos genes *FANCA* (60-70%), *FANCC* (5-15%) e *FANCG* (8-10%). O presente estudo teve como objetivo analisar as principais mutações dos genes *FANCA* e *FANCC* (del3788-3790, IVS4+4A>T, Q13X, W22X, delG322, R185X, L496R, L554P, e R548X) em pacientes com AF e associar aos diversos tipos de câncer que acometem os pacientes com AF. Os indivíduos analisados possuem clínica compatível para AF e câncer. A análise foi feita por meio das técnicas de PCR e digestão enzimática, seguido de técnicas de SSCP para os indivíduos heterozigotos. Foram analisados 16 indivíduos com clínica compatível à AF. Encontramos 25% de indivíduos homozigotos e 75% de indivíduos heterozigotos para as mutações mais frequentes dos genes *FANCA* e *FANCC*. As mutações mais prevalentes foram: del3788-3790 com 31,25% no gene *FANCA* e IVS4+4A>T com 15,62% dos alelos analisados no gene *FANCC* e W22X com 9,37%. Na triagem de mutações pela técnica de SSCP, encontramos alterações nos éxons um, quatro, e seis no gene *FANCC*. Na análise hematológica e de câncer encontramos 100% dos pacientes com AA, 68% com LMA e MSD, 25% de nódulos linfáticos, 12,5% nódulos no pâncreas, 6,25% CA de vulva e 6,25% de CA de colo de útero. As mutações mais prevalentes foram a del3788-3790 no gene *FANCA* e no *FANCC* foi a IVS4+4A>T, resultando em um fenótipo grave com múltiplas anomalias congênitas e início precoce de distúrbios da medula óssea.

Palavras-chave: Anemia de Fanconi. *Fancc*. Instabilidade cromossômica.

OSTEÓLISE MULTICÊNTRICA COM NEFROPATIA: RELATO DE CASO

ROLIM, Karina Rosa¹; GIULIANI, Liane de Rosso²; NAKA, Érica Naomi³; FREITAS⁴, Joel ; SALGADO, Rosângela Maria Pereira⁵; VIANA, Danilo Vilela²

(1) Aluna de Graduação de Medicina da Fundação Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Mato Grosso do Sul.

(2) Médicos Geneticistas Professores da FAMED/ UFMS. (3) Reumatologista Infantil /FAMED/ UFMS. (4) Pediatra /FAMED/ UFMS. (5) Nefrologista Infantil Professor da /FAMED/ UFMS.

RESUMO

Introdução: Osteólise multicêntrica é uma doença rara, que pode ou não estar associada à nefropatia. Manifesta-se tipicamente na infância, com edema doloroso dos punhos e pés, associada à deformidade progressiva e evidência radiológica da osteólise dos ossos do carpo e tarso. A evolução, geralmente indolor, é frequentemente interrompida por episódios de artrite, mimetizando artrite reumatóide. **Objetivos:** Descrever um caso de osteólise multicêntrica com nefropatia. **Materiais e Métodos:** Criança nascida de parto normal domiciliar, a termo, segunda filha de 4, casal não consanguíneo, deambulou com 18 meses e falou com 24 meses. Aos 7 anos apresentou edema de membros inferiores e hipertensão arterial, sendo diagnosticado Síndrome Nefrítica. Aos 9 anos, retornou com queixa de dor em mãos e pés, e foi evidenciado na radiografia osteólise nos ossos do carpo e do processo estilóide do rádio bilateralmente. Ao exame dismorfológico apresenta face arredondada, fenda palpebral oblíqua pra cima, nariz delicado, filtro nasolabial longo, micrognatia, tórax com pectus excavatum, desvio ulnar das mãos, dedos com desvio radial, afilamento distal dos quirodáctilos, pé direito com 2º artelho com implantação alta, hipotrofia tendínea do joelho, desvio lateral de ambos os pés, limitação do movimento de joelho, ausculta cardíaca com sopro sistólico. **Discussão:** Foram levantadas as hipóteses de Artrite Reumatóide Juvenil, Síndrome de Winchester e Osteólise Multicêntrica. A artrite reumatóide juvenil pode mimetizar a osteólise multicêntrica no início do quadro, mas não evolui com osteólise. A síndrome de Winchester é caracterizada por baixa estatura, osteólise generalizada e artropatia dolorosa progressiva e contraturas das falanges distais e manifestações cutâneas, no entanto as características dismórficas são diferentes das encontradas na paciente. Considerando a face típica e a proteinúria, a hipótese mais provável é osteólise multicêntrica com nefropatia, uma doença autossômica dominante.

Palavras-chave: Síndrome de Winchester; Osteólise Multicêntrica; Nefropatia.

SURDEZ DE ORIGEM GENÉTICA: REVISÃO DE LITERATURA.

**WANDERLEY,D.C.¹; BARROSO,T.B.¹; SOUTO,C.M.B.¹; CASTRO,T.M.P.P.G.²;
ROCHA,M.A.A.¹**

1. Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas-UNCISAL.

2. Universidade Federal de Alagoas-UFAL e Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas-UNCISAL.

RESUMO

Introdução: A hipoacusia é o déficit sensorial mais frequente em crianças, sendo a forma neurossensorial mais comum de déficit auditivo congênito. Nos países desenvolvidos, mais de 50% da surdez na infância é atribuída a causas genéticas, estas podem ser transmitidas por meio dos padrões autossômico dominante (15%), autossômico recessivo (80%), ligado ao sexo (2-3%) e mitocondrial (1-2%). **Objetivos:** Realizar revisão de literatura acerca desse tema com a finalidade de fazer um levantamento sobre os diversos âmbitos dessa entidade clínica, bem como discutir o conhecimento atual e as perspectivas relacionadas à surdez neurossensorial genética. **Forma de Estudo:** Revisão Sistemática. **Material e Método:** Revisão da literatura inclui artigos indexados à MEDLINE (Biblioteca Nacional de Saúde, NIH-USA), ao Scielo (Livraria Eletônica Científica online), além de informações disponíveis na Hereditary Hearing Loss Homepage. **Revisão da Literatura:** Quando a perda auditiva (PA) congênita ocorre como um sintoma isolado, esta é referida como perda auditiva não síndrômica (PANS). Quando está associada a outros sintomas, esta é referida como perda auditiva síndrômica (PAS). As PANS são responsáveis por aproximadamente 70% das perdas auditivas genéticas. Esta PA genética é predominantemente monogênica e apresenta elevada heterogeneidade, com uma estimativa do número de genes envolvidos entre 50 e 100. Além das PANS e PAS, existem ainda as relacionadas ao sexo e a PA de origem mitocondrial. Dentro da hipoacusia hereditária síndrômica, são mais comuns as recessivas como as síndromes Usher, Pendred e Jervell e Lange-Nielsen. Entre as síndromes dominantes são comuns: Waardenburg, Alport, Treacher-Collins e Stickler. **Conclusões:** Atualmente são conhecidas mais de 2000 formas de surdez genética, o que reforça a importância da revolução causada pela genética molecular, pois à medida que entendemos os fundamentos genéticos e moleculares do sistema auditivo, este conhecimento ajudará no desenvolvimento de novas terapias e até mesmo no reparo do defeito genético.

Palavras-chave: Surdez Genética. Hipoacusia neurossensorial. Orelha interna.

SÍNDROME DE SMITH-LEMLI-OPTIZ: RELATO DE CASO

VILAR, Isabelle Guerra¹; WANDERLEY, David Campos¹; CARVALHO, Anderson Tinô de¹; SANT'ANNA, André Luiz Hazan¹; SILVA, Davi Pessoa da¹; MARQUES, Maria Carolina de Araújo¹; SANTOS, Emerson Santana^{1,2}; MONLLEÓ, Isabella Lopes^{1,2}.

1. Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas – UNCISAL.
2. Universidade Federal de Alagoas - UFAL.

INTRODUÇÃO

A Síndrome de Smith-Lemli-Opitz (SLO) é uma doença genética, um erro inato da biossíntese do colesterol, de transmissão autossômica recessiva, caracterizada por defeitos congênitos múltiplos. Estima-se que a sua incidência possa variar entre 1:22.000 e 1:60.000 nascidos vivos.

RELATO DO CASO

JETMS, sexo masculino, 11 meses de idade, natural de Penedo – AL e procedente de Piaçabuçu – AL, pai com 43 anos e mãe com 37 anos, primos em primeiro grau. Foi atendido no ambulatório de triagem em Genética da APAE-Maceió (Associação dos Pais e Amigos Excepcionais) encaminhado pela endocrinologia pediátrica devido a ambigüidade genital. Desde a primeira semana de vida, apresentou episódios de vômitos e diarreias recorrentes, impossibilitando o ganho ponderal, sendo necessária realização de gastrostomia aos 10 meses de idade. Apresentava ainda quadro de infecções recorrentes (pneumonia de repetição, varicela, infestação por *Sarcoptes scabiei*, etc) com frequentes internamentos. Houve relato de ambigüidade genital em primo de primeiro grau na linhagem materna que fora a óbito no primeiro mês de vida sem outros defeitos congênitos associados. Ao exame físico apresentava-se hipotônico, desnutrido, com peso, altura e perímetro cefálico abaixo do percentil 5. Foram constatados os seguintes achados dismórficos: microcefalia associada a estreitamento da região frontal bilateralmente, micrognatia, baixa implantação do pavilhão auricular, fenda palpebral oblíqua anti-mongolóide, prega epicântica, palato em ogiva, pseudossindactilia do segundo e terceiro pododáctilos de ambos os pés, ambigüidade genital (hipospádia, micropênis, escroto bífido). O resultado do cariótipo de alta resolução em sangue periférico foi 46, XY em 20 metáfases analisadas e da dosagem plasmática de 7-dehidrocolesterol foi de 20mg/dl (VR até 1,5mg/dl), confirmando-se o diagnóstico de SLO. O paciente foi a óbito aos 18 meses por complicações respiratórias.

Baseado no relato acima, ressaltamos a importância da investigação bioquímica do 7-dehidrocolesterol em crianças com ambigüidade genital e dismorfias compatíveis com SLO.

Palavras-chave: Smith-Lemli-Opitz. Ambigüidade Genital. Colesterol. 7-dehidrocolesterol.

SÍNDROME DE PALLISTER-KILLIAN – UM FENÓTIPO ATÍPICO

PROTA, Joana R. M.¹; SAKATA, Maurício T.¹; MOURA, Thatiane¹; CAMPANHOL, Cássia L.²; HEINRICH, Juliana K.²; GOMES, Cristiane P.³; ANDRADE, Kléber C.⁴; CAVALCANTI, Denise P¹.

(1) Programa de Genética Perinatal, Departamento de Genética Médica, Faculdade de Ciências Médicas, UNICAMP; (2) Laboratório de Citogenética - CAISM; (3) Departamento de Anatomia Patológica, Faculdade de Ciências Médicas, UNICAMP; (4) Serviço de Ecografia - CAISM, Faculdade de Ciências Médicas, UNICAMP.

RESUMO

A síndrome de Pallister-Killian é uma condição clinicamente heterogênea e citogeneticamente caracterizada pela tetrassomia 12p em mosaico, geralmente observada em células de outro tecido que não o sangue. Letalidade no período perinatal é infrequente, fenotipicamente as principais características externas são o facies grosseiro com cabelos esparsos e alterações pigmentares. Internamente predominam hérnia diafragmática, cardiopatia e ventriculomegalia, que durante o pré-natal podem levantar a suspeita diagnóstica. O objetivo deste relato é apresentar um novo caso com padrão fenotípico distinto. O propósito, segundo filho de casal jovem e não consanguíneo, nasceu com 36 semanas, sexo feminino, peso de 3.205g e evoluiu com óbito neonatal precoce. O primeiro filho, apenas da mãe, também do sexo feminino cursou com óbito neonatal precoce de causa não definida. Na ultra-sonografia pré-natal observou-se encefalocele e polidrâmio. O estudo citogenético fetal a partir de células do líquido amniótico mostrou: 47,XX,+i(12p)[40]/46,XX[10]. A avaliação deste cariótipo com sonda alfa-satélite LPE012R (*Cytocell*) confirmou a suspeita citogenética do i(12p) em metáfases e a análise de 300 núcleos interfásicos identificou 39% de núcleos com três marcações. O cariótipo dos pais é normal. Ao nascimento, além da encefalocele parieto-occipital, observou-se microcefalia, facies grosseira com olhos protrusos, base nasal alargada com narinas antevértidas, filtro longo e apagado, orelhas dismórficas, pescoço e membros superiores curtos. Na necrópsia, além da meningoencefalocele e dos dismorfismos já mencionados, observou-se: anomalia multivalvular tricúspide; hipertrofia e dilatação de ventrículo direito; displasia pancreática; imaturidade gonadal com persistência do padrão embrionário mostrando uma mistura de gonócitos primordiais e futuras células granulosas; e rins muito imaturos com imagem sugestiva de nefroblastoma. Concluindo, embora o presente caso apresente quadro citogenético típico, seu fenótipo, com encefalocele - malformação não descrita anteriormente na síndrome de Pallister-Killian, é atípico.

Palavras-chave: Pallister-Killian. Tetrassomia 12p. Encefalocele. Defeito congênito.

Colelitíase e Doença de Gaucher em Pacientes do Centro de Referência do Rio Grande do Sul.

ALEGRA, Taciane¹; Dornelles, Alícia D.¹; PICON, Paulo D.¹, DONEDA, Divair¹; NETTO, Cristina B.¹; VAIRO, Filippo P.¹; LEAL, Lisiane F.¹; SCHWARTZ, Ida V. D.^{1,2}.

¹Serviço de Genética Médica e Departamento de Medicina Interna, Hospital de Clínicas de Porto Alegre; ²Departamento de Genética, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

RESUMO

INTRODUÇÃO: A literatura sugere que há aumento da frequência de colelitíase em pacientes com doença de Gaucher (DG), a mais frequente das doenças lisossômicas. **OBJETIVO:** caracterizar a prevalência de colelitíase em pacientes com DG do Centro de Referência do RS. **MÉTODOS:** em estudo longitudinal e retrospectivo, foram coletados dados relativos às características clínicas, ultrassonografia (US), tomografia (TC) ou ressonância magnética (RM) de abdômen de 31 pacientes (Tipo I=28, Tipo III=3, homens=18; média de idade=29,16 anos). No momento da análise, 26 faziam reposição enzimática com imiglucerase (média da dose=26U/kg/infusão). **RESULTADOS:** A mediana do Escore de Gravidade foi 3, sendo 1 o melhor escore e 29 o pior. Seis pacientes eram esplenectomizados e uma paciente havia realizado colecistectomia aos 27 anos. Hipercolesterolemia estava presente em 2/18 pacientes (DG I, idade >50anos). A média do colesterol total foi 143,4; do HDL foi 31,8 e dos triglicérides foi 139,6. O exame de imagem foi normal em 4/31 pacientes, todos DG I; os demais apresentaram as seguintes alterações: hepatomegalia (n=14), esplenomegalia (n=20), ambas (n=11), colelitíase (n=3). Dos pacientes com colelitíase ou história de colecistectomia (n= 4), todos eram DG I, não esplenectomizados, com mediana de idade 27,5 anos para as 2 mulheres e de 59 anos para os 2 homens; dois tinham HDL menor que 40 e triglicérides acima de 150; um apresentava perfil lipídico normal e outro não tinha informações sobre este perfil. **CONCLUSÕES:** Embora o tamanho da amostra estudada seja pequeno, a colelitíase parece ter prevalência superior à população geral na DGe desenvolver-se em idade mais precoce, principalmente nas mulheres. Apoio: SES-RS, FAPERGS, HCPA.

Palavras-chave: colelitíase, Doença de Gaucher, Erros Inatos do Metabolismo

TRISSOMIA PARCIAL DO BRAÇO CURTO DO CROMOSSOMO 17. RELATO DE CASO.

CRUZ, Mayara Araújo¹; RODOVALHO-DORIQUEI, Maria Juliana^{1,2}; OLIVEIRA, Liliane Bernardes de¹; LIMA, Jéssica Rodrigues de¹; COSTA, Jéssica Mendes¹; CARVALHO, Patrícia da Silva Sousa¹; LAMY, Zeni Carvalho¹.

(1) Universidade Federal do Maranhão; (2) APAE São Luís/MA

RESUMO

INTRODUÇÃO: O braço curto do cromossomo 17 apresenta regiões instáveis com seqüências de LCRs que o tornam suscetível a rearranjos cromossômicos diversos. Entre as condições relacionadas com alterações estruturais não balanceadas (deleção ou duplicação) do 17p estão: Síndrome de Miller-Dieker, Síndrome de Smith-Magenis, Doença de Charcot-Marie-Tooth tipo 1A, Síndrome de Potocki-Lupski. O fenótipo de pacientes com deleção é acompanhado de anormalidades neurocomportamentais graves e malformações viscerais. Duplicações apresentam fenótipos moderados, incluindo: atraso do desenvolvimento e/ou deficiência intelectual, da fala, baixa estatura, braqui/microcefalia e dismorfias. **OBJETIVO:** Descrever um caso com trissomia parcial 17p. **RELATO DE CASO:** Masculino, 14anos, filho de pais jovens, não-consangüíneos. Mãe G2PC2A0, nega intercorrências durante o pré-natal. Nasceu de parto cesáreo, a termo, com baixo peso (porém não há registro de dados antropométricos), chorou ao nascer, sugou bem seio materno. Foi encaminhado ao serviço de reabilitação por atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, choro constante e sustos freqüentes, para avaliação e início de estimulação precoce, não sendo inicialmente estabelecido diagnóstico etiológico. Ao exame físico observaram-se ausência de contato do olhar, orelhas dismórficas com fosseta pré-auricular à esquerda, palato íntegro, cifose postural, hiperextensibilidade articular de pequenas articulações, com alguns desvios em articulações interfalangeanas, tórax e abdome sem alterações significativas, marcha atípica. Apresenta dificuldade de aquisição de linguagem e de aprendizado, não-alfabetizado, pouca noção de perigo, tímido mas cooperativo. Mãe relata ainda, constipação crônica e ausência de controle de esfíncter anal. Os exames complementares: Ecocardiografia, ultra-sonografia de abdome total, avaliação auditiva, funções tireoidiana e renal, mostraram-se normais e, a análise citogenética revelou cariótipo 46,XY,dup(17)(p11-p12), cariótipo materno normal, pai faleceu (devido acidente) antes de realizar o exame. **CONCLUSÃO:** Apesar da variabilidade clínica, a trissomia parcial 17p pode apresentar quadros bastante distintos a depender da região duplicada. Espera-se com esse caso contribuir para o estabelecimento da correlação genótipo-fenótipo dessa região cromossômica.

Palavras-chave: Trissomia parcial 17p. Dup17p. Deficiência intelectual.

Referências:

- FELDMAN, GM; BAUMER, JG; SPARKES, RS. *Brief clinical report: the dup(17p) syndrome.* American Journal of Medical Genetics 1982; 11(3):299-304.
- KOZMA, C; MECK JM; LOOMIS, KJ; GALINDO, HC. *De novo duplication of 17p [dup(17)(p12---p11.2)]: report of an additional case with confirmation of the cytogenetic, phenotypic, and developmental aspects.* American Journal of Medical Genetics 1991; 41(4):446-50.
- KELLY, BD; BECKER, K; KERMODE, V; STALLINGS, RL; MURPHY, RP; GREEN, AJ; HILLERY, J. *Dysmorphic Features and Learning Disability in an Adult Male With Pure Partial Trisomy 17q24-q25 Due to a Terminal Duplication.* American Journal of Medical Genetics 2002; 112:217-220.
- YATSENKO, SA; TREADWELL-DEERING, D; KRULL, K; LEWIS, RA; GLAZE, D; STANKIEWICZ, P; LUPSKI, JR; POTOCKI, L. *Trisomy 17p10-p12 Due to Mosaic Supernumerary Marker Chromosome: Delineation of Molecular Breakpoints and Clinical Phenotype, and Comparison*

to Other Proximal 17p Segmental Duplications. American Journal of Medical Genetics 2005; 138A:175–180.

DOCO-FENZY, M; HOLDER-ESPINASSE, M; BIETH, E; MAGDELAINÉ, C; VINCENT, MC; KHOURY, M; ANDRIEUX, J; ZHANG, F; LUPSKI, JR; KLINK, R; SCHNEIDER, A; GOZE-MARTINEAU, O; CUISSET, JM; VALLEE, L; MANOUVRIER-HANU, S; GAILLARD, D; MARTINVILLE, B. *The Clinical Spectrum Associated With a Chromosome 17 Short Arm Proximal Duplication (dup 17p11.2) in Three Patients*. American Journal of Medical Genetics 2008; Part A 146A:917–924.

AValiação DA TERAPIA DE REPOSIÇÃO ENZIMÁTICA EM PACIENTES COM MUCOPOLISSACARIDOSE VI

CARDOSO JR, Laércio Moreira¹; LACERDA, Nayara Soares de Oliveira³; BARRETO, Rosa Maria²; SILVA, Lívio Matheus Oliveira da²; MIGUEL, Diego Santana Chaves Geraldo²; ACOSTA, Angelina Xavier^{1,2}.

(1) Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia; (2) Serviço de Genética Médica do COM-HUPES/UFBA; (3) Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP)

RESUMO

A mucopolissacaridose VI (MPSVI) é uma doença genética autossômica recessiva causada pela deficiência da enzima arilsulfatase B. O tratamento específico é a terapia de reposição enzimática (TRE) com galsulfase, cujas evidências demonstram melhora na qualidade de vida dos pacientes, sendo importante estudos de acompanhamento a longo prazo da TRE. **Objetivos:** Avaliar a história natural de pacientes com MPSVI submetidos à TRE no HUPES/UFBA. **Métodos:** Avaliaram-se 14 pacientes em TRE semanal, comparando o quadro clínico antes e após TRE. **Resultados:** Os pacientes possuem em média 7,8 anos, sendo 10 do sexo masculino e 4 do sexo feminino. O tempo de TRE variou de 6 meses a 2,5 anos, com uma média de 79,5 infusões. Atualmente 12 pacientes estão em uso da terapia, sendo que 2 vieram a óbito por complicações da doença. As principais manifestações clínicas iniciais nestes pacientes foram restrição articular e deformidades ósseas. Anteriormente ao uso de TRE as manifestações consistiam em comprometimentos osteoarticulares, respiratório, oftalmológico, odontológico e gastrointestinal. Atualmente surgiram manifestações cardiovasculares em 60% dos pacientes. **Conclusão:** Apesar do comprometimento multissistêmico dos pacientes, observa-se que a terapia foi associada com redução dos níveis de glicosaminoglicanos na urina e melhora do quadro gastrointestinal, com regressão da hepato-esplenomegalia em alguns pacientes. Os pacientes possuem insuficiência ventilatória restritiva grave e índice de apnéia aumentado, entretanto, houve diminuição no número de infecções respiratórias ao longo da terapia. Surgiram novos casos de comprometimento cardiovascular, como espessamento e insuficiência em válvulas, e o quadro osteoarticular mantendo-se comprometido.

Palavras-chave: Mucopolissacaridose tipo VI. Terapia de reposição enzimática. História natural

UTILIZAÇÃO DE MLPA NA TRIAGEM GENÉTICA DE PACIENTES COM MALFORMAÇÕES CONGÊNITAS E DEFICIÊNCIA COGNITIVA

JEHEE, Fernanda Sarquis¹; **TAKAMORI**, Jean Tetsuo¹; **MEDEIROS**, Paula F. Vasconcelos²; **PORDEUS**, Ana Carolina B²; **BERTOLA**, Débora Romeu³; **KIM**, Chong Ae³

(1) Salomão e Zoppi Medicina Diagnóstica, São Paulo, SP; (2) Universidade Federal de Campina Grande, Campina Grande, PB, (3) Instituto da Criança, Faculdade de Medicina USP, São Paulo, SP

jehee@uol.com.br

RESUMO

Malformações congênitas e deficiência cognitiva (MC/DC) compreendem um grupo heterogêneo de doenças com incidência de 2-3% em nascidos vivos. Aproximadamente 15% dos casos são devidos a alterações cromossômicas identificadas pelo cariótipo convencional. Outros 15% têm alterações submicroscópicas identificadas por técnicas como FISH, MLPA e array-CGH. A triagem genômica por array-CGH detecta 99% das alterações cromossômicas nestes pacientes e está sendo utilizada em alguns países como primeiro exame diagnóstico em MC/DC, substituindo o cariótipo convencional. Os custos de implantação desta estratégia no Brasil ainda são muito altos. O MLPA surge como alternativa para substancialmente aumentar a detecção de alterações cromossômicas a baixos custos. Neste trabalho avaliamos a taxa de detecção de alterações cromossômicas submicroscópicas utilizando uma combinação de kits de MLPA. Dois kits avaliam regiões subteloméricas e um identifica síndromes de microdeleções como: Velocardiofacial, Williams, Prader-Willi/Angelman, Smith-Magenis e Miller-Dieker.

De janeiro a junho de 2010 estudamos 85 pacientes com cariótipo prévio normal e detectamos alterações em 17 indivíduos (20%). Quatro alterações mostraram-se herdadas de um genitor saudável e não foram consideradas patogênicas. Treze alterações (15,3%) mostraram-se causativas e incluíam deleções e duplicações subteloméricas em 3p, 4p e 9p, translocações não-equilibradas e síndromes Velocardiofacial, Prader-Willi/Angelman, Williams e Smith-Magenis. Utilizando esta abordagem foi possível dobrar a taxa de detecção de alterações cromossômicas em pacientes com MC/DC, já alcançando os 15% descritos na literatura. Estimamos que incluindo a pesquisa por array-CGH nos pacientes com resultados normais de MLPA, identificaríamos mais 5-10% de alterações. MLPA é uma técnica simples que apresenta bons e confiáveis resultados. No entanto, esta abordagem tem melhor eficiência quando a coleta de material do paciente e de seus pais é simultânea. Além disto, a estreita comunicação entre o laboratório de biologia molecular e o médico solicitante é de extrema importância na elucidação de resultados e conclusão diagnóstica de cada caso.

Palavras-chave: MLPA, alterações submicroscópicas, malformação congênita, cariótipo.

Triagem do gene da distrofina por MLPA e identificação de 2 mutações de ponto patogênica.

**CERQUEIRA, A. P., ROCHA, K. M., LIMA-COZZO, M. A.; LOURENÇO, N. C. V.;
PAVANELLO, R.C.; ZATZ, M.; PASSOS-BUENO, M. R.**

Centro de Estudos do Genoma Humano – Instituto de Biociências - Universidade de São Paulo

A Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) é uma doença genética grave, de herança ligada ao cromossomo X. É causada por mutações no gene da distrofina (Xp21), que contem 79 exons. Deleções de um ou vários exons são responsáveis por aproximadamente 65% dos pacientes, duplicações ocorrem em 5 a 10 % dos casos e mutações de ponto correspondem aos casos restantes. Enquanto as deleções e duplicações são facilmente detectáveis por técnicas de PCR quantitativo, é ainda bastante laborioso a busca das mutações de ponto. O protocolo utilizado para o diagnóstico molecular de deleções ou duplicações no gene da distrofina em nosso serviço CEGH, é o MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification- MRC-Holland), que possibilita a análise quantitativa dos 79 exons do gene da distrofina. Mais de 5000 casos já foram analisados com esta metodologia. Em dois pacientes, observamos que houve uma diminuição significativa do sinal em um dos exons amplificados (P1, exon 17 e P2, exon 57), o que pode ser atribuído a presença de uma alteração na região de hibridação da sonda. O sequenciamento destes exons revelou a presença das seguintes 2 mutações: c.2137 C>T (p.Gln713X) no P1 e c.8464 C>T (p.Gln2841X) no P2. Ambas resultam em códigos de parada prematuro e já foram descritas em pacientes com DMD, confirmando a natureza patogênica das mesmas. Observamos que estas mutações estão localizadas em sítios de anelamento da sonda, o que explica a redução do sinal observado. Portanto, apesar desse método ser quantitativo, foi possível detectar alterações pontuais. Estes resultados sugerem que no caso de redução de intensidade de picos pela técnica de MLPA é importante o sequenciamento dos respectivos fragmentos. FAPESP/CNPq

Palavras chave: DMD. MLPA. Sequenciamento. mutação de ponto.

IMPLANTAÇÃO DE METODOLOGIA PARA TRIAGEM MOLECULAR DE INDIVÍDUOS COM A SÍNDROME DO CROMOSSOMO X FRÁGIL EM PACIENTES COM RETARDO MENTAL

FRITSCH, Patrícia. M¹.; MAZZEU, Juliana F².; CORDOBA, Mara S³.; VERSIANI, Beatriz R³.; SAFATLE, Heloisa P.N³.; QUEIROZ, Lilian B. ³.; LIMA Beatriz⁴.; MARTINS DE SÁ, César⁴.; FERRARI, Íris².

(1) Programa de Pós-Graduação em Patologia Molecular, Universidade de Brasília, Brasília, DF

(2) Departamento de Genética e Morfologia, Universidade de Brasília, Brasília, DF

(3) Hospital Universitário/ Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília, Brasília, DF

(4) Departamento de Biologia Celular, Universidade de Brasília, Brasília, DF

RESUMO

A síndrome do X frágil (SXF) é causada por um aumento do número de repetições de trinucleotídeos CGG na região 5' não traduzida do gene *FMRI* (*fragile X mental retardation 1*), localizado no cromossomo X na região Xq27.3. Indivíduos normais apresentam entre 20 e 50 repetições CGG enquanto portadores de pré-mutação apresentam de 55 a 200 repetições, e afetados possuem mais de 200 repetições que levam à hipermetilação e inativação do gene *FMRI*. **Objetivo:** Implantar uma metodologia de triagem molecular para a SXF capaz de identificar portadores de mutação completa, e de pré-mutação no gene *FMRI*. **Metodologia:** Foram investigados 97 indivíduos com retardo mental (RM) sendo 67 homens e 30 mulheres e 50 familiares de afetados pela SXF. A metodologia utilizada, baseada na PCR, foi adaptada de Khaniani *et al* (Mol Cytogenet.; 2008). Com essa metodologia pudemos distinguir pré-mutações maiores que 120 repetições CGG. **Resultados:** Dos 97 pacientes com RM testados cinco apresentaram resultado positivo para a presença de mutação completa na PCR. Os testes em familiares de afetados com XF revelaram quatro outros afetados e quatro portadores de pré-mutação. Em 38 mulheres, das quais 18 eram parentes de XF, o resultado da PCR foi inconclusivo. **Conclusão:** Em serviços de genética clínica como o do HUB/UNB a implantação de uma metodologia de PCR que identifique indivíduos com mutação completa, pré-mutação e indivíduos normais em uma única reação para diagnóstico de X frágil é importante porque permite uma triagem mais eficiente dos pacientes com RM, bem como de indivíduos com FXTAS (Síndrome de Tremor e Ataxia associada ao X frágil) e menopausa precoce, condições que podem ser causadas por pré-mutações no gene *FMRI*. Uma vez excluído o diagnóstico de SXF, outras abordagens devem ser utilizadas para se investigar causas menos frequentes de RM, principalmente outras formas de RM ligado ao X.

Palavras-chave: Síndrome do X frágil. FMR1. PCR. Retardo Mental.

**VI CONGRESSO BRASILEIRO DE TRIAGEM
NEONATAL / XXII CONGRESSO BRASILEIRO DE
GENÉTICA MÉDICA**

SALVADOR – BA, 07 A 10 DE SETEMBRO DE 2010



**ANOMALIAS DO DESENVOLVIMENTO (AD) NO INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA (IFF):
COMPARAÇÃO DE SUA FREQUÊNCIA EM RELAÇÃO AO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE (SUS)
E PERFIL DOS CASOS LETAIS AO LONGO DE 3 ANOS**

**OLIVEIRA, Vivian G.; SEQUEIRA, Cecília M.O.A. ; BARTH, Anneliese L.; HOROVITZ, Dafne D.G.;
LLERENA, Juan C. ; VILLAR, Maria Auxiliadora; MAGALHÃES, Tatiana S.P.C. ; SERAO, Cássio L.C. ;
PORTELA, Wélida S.; ESPOSITO, Ana Carolina; SCHMIDT, Cláudio B; FONSECA, Gustavo, G. G.**

Instituto Fernandes Figueira / FIOCRUZ – Rio de Janeiro, Brasil

RESUMO

INTRODUÇÃO: O IFF é membro do Estudo Colaborativo Latino-Americano de Malformações Congênitas (ECLAMC), programa de pesquisa clínica/epidemiológica, e centro de referência para AD, causas importantes de mortalidade neonatal. Classificam-se segundo seu mecanismo etiopatogênico: I) síndrome malformativa, deficiência intrínseca na formação tecidual originando múltiplos defeitos; II) malformação isolada e sequência de malformação, defeitos únicos, localizados e suas consequências; III) deformação, ação de forças modeladoras extrínsecas; IV) disrupção, interrupção da formação tecidual originariamente normal, por mecanismos destrutivos; V) displasia, organização anormal das células no tecido. **OBJETIVOS:** Comparar a frequência de AD entre neonatos do IFF com dados do DATASUS. Descrever o perfil das AD com curso letal entre recém-nascidos do IFF. **METODOLOGIA:** Análise comparativa do número de AD no IFF, Brasil, estado e município do RJ, através de informações obtidas no banco de dados do DATASUS e do IFF em 3 anos. Revisão de necropsias e dados da ficha ECLAMC, de fetos e recém-nascidos com AD realizadas no IFF neste período, agrupando-as por padrões de defeitos nas categorias citadas, visando orientar o diagnóstico etiológico. **RESULTADOS:** O Brasil registrou 8,85 milhões de nascimentos (0,7% casos de AD). Estado do RJ: 659,3 mil nascimentos (0,78% de AD). Município do RJ: 249,8 mil nascimentos (0,93% de AD). IFF: 3356 nascimentos (29% de AD). Realizou-se 214 necropsias: 95 (44%) casos no grupo I; 80 casos (37%) do grupo II; 0 casos no grupo III; 35 casos (16%) no grupo IV e 14 casos (6%) no grupo V. **CONCLUSÃO:** Estatísticas evidenciam uma frequência de AD 30 vezes maior no IFF em relação ao SUS, por ser um hospital de referência para atendimento de crianças malformadas. Em relação às necropsias, a maioria das AD concentra-se no grupo I, denunciando o impacto dos defeitos intrínsecos ao embrião na mortalidade pré, peri e neonatal, geralmente causados por fatores genéticos ou teratogênicos.

Palavras-chave: Anomalias. Desenvolvimento. ECLAMC. Malformações congênitas.

BASES MOLECULARES DO HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO EM CIDADE DO SERTÃO DA BAHIA-BRASIL

**OLIVEIRA, Taise Lima¹; COUTO-SILVA, Ana Cláudia^{1,2,6}; AMORIM, Tatiana^{1,3,6}; ABÉ-SANDES,
Kiyoko^{1, 4}; ACOSTA, Angelina Xavier^{1, 5}.**

(1) Centro de Pesquisa Gonçalo Moniz - CPqGM/FIOCRUZ; (2) Centro de Diabetes e Endocrinologia do Estado da Bahia; (3) Centro de Diagnóstico e Pesquisa - APAE Salvador; (4) Universidade do Estado da Bahia; (5) Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA; (6) Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública.

RESUMO

O hipotireoidismo congênito (HC) é uma desordem congênita freqüente e, quando não diagnosticado e tratado precocemente, leva a consequências médicas relevantes, destacando-se o retardo mental grave e irreversível. A incidência global do HC é de 1:4.000 recém-nascidos, sendo de aproximadamente, 1:3000 recém-nascidos em Monte Santo, similar a Bahia. Entretanto naquela região, com elevado índice de endogamia e endocruzamento, destaca-se o número de recorrências familiares. Em 85% dos casos, o HC é secundário a defeitos na organogênese da tireóide (disgenesia tireoidiana – DT), decorrendo, nos 10 a 15% restantes, de erros inatos na biossíntese hormonal (disormonogênese). A DT ocorre, na maioria das vezes, de forma esporádica, havendo história de recorrência familiar em apenas 2% dos casos. Mutações inativadoras causadoras da doença tem sido descritas no gene do receptor do TSH (TSHr) tanto nas formas esporádicas quanto familiares de DT. Nesse estudo foram incluídos 13 pacientes com HC e seus familiares, provenientes do município de Monte Santo, diagnosticados pela triagem neonatal ou mais tardiamente. A partir do DNA genômico, estão sendo investigadas mutações inativadoras causadoras de doença no gene TSHr, pela técnica de SSCP e/ou seqüenciamento direto. Mutações em quatro éxons do gene da tireoperoxidase (TPO), responsável pela maioria dos casos de HC por disormonogênese, também estão sendo pesquisadas. Quatro dos dez éxons do gene do TSHr já foram estudados, não tendo sido encontrada nenhuma mutação patogênica até o momento. Porém, foi identificada uma troca de G→C no códon 424 equivalente a substituição de um ácido glutâmico por um ácido aspártico no éxon 10 do gene do TSHr em relação a sequência referência depositada no GENBANK, mas, até o momento não existe nenhum relato desta mutação na literatura, sendo necessários maiores estudos para confirmação.

Palavras-chave: Hipotireoidismo. Mutação. TSH receptor. Tireoperoxidase.

PERFIL GENÉTICO DAS CARDIOPATIAS CONGÊNITAS.

ROSA, Maria Teresa Alves da Silva¹; FÉLIX, Giselle Maria Araújo¹; HEREGIA, Romina Soledad¹; TEIXEIRA, Ruscaia Dias¹; CARDOSO, Maria Terezinha de Oliveira¹

(1) Núcleo de Genética, Hospital de Apoio de Brasília, SES/DF.

RESUMO

Cardiopatia congênita constitui um dos defeitos estruturais mais comuns ao nascimento com uma incidência média de 8/1000 recém-nascidos vivos. Genes contribuem tanto para a causa como para a patogênese da maioria das doenças cardiovasculares. As anomalias cardíacas podem ser isoladas, causadas por síndromes cromossômicas e gênicas, ou terem etiologia multifatorial. Identificar a alteração genética relacionada à cardiopatia é de suma importância para associar ao acometimento de outros órgãos e sistemas, definir o prognóstico da doença, determinar o risco reprodutivo, e rastrear membros da família com alteração genética semelhante. Esse trabalho tem o objetivo de correlacionar as cardiopatias congênitas às síndromes genéticas dos pacientes atendidos pelo Serviço de Genética Clínica do Núcleo de Genética da Secretaria de Estado de Saúde do DF. Foram analisados prontuários de 177 pacientes portadores de síndromes genéticas, que fizeram ecocardiograma no período de junho de 2000 a junho de 2010. Do total de pacientes, 82 eram portadores da Síndrome de Down, 15 apresentavam Síndrome de Kabuki, 24 tinham Síndrome de Noonan, 26 tinham diagnóstico de Síndrome de Turner, 10 com diagnóstico de Síndrome de Willians, 10 com diagnóstico da Síndrome Velocardiofacial e 10 portadores da Trissomia do 18. As cardiopatias foram registradas em 77% dos portadores da Síndrome de Down, 27% dos pacientes com Kabuki, 58% dos pacientes com Noonan, 54% dos pacientes com Turner, 70% dos pacientes com Willians, 100% dos pacientes com Trissomia do 18 e Velocardiofacial. Os resultados indicaram que 69% dos pacientes analisados apresentaram cardiopatias, mostrando a importância do diagnóstico genético para o adequado aconselhamento dessas famílias. A totalidade de cardiopatias nos pacientes com Trissomia do 18 e Velocardiofacial indica a necessidade de diagnóstico, utilizando exames de Cariótipo e Hibridização *in situ* com imunofluorescência (FISH), respectivamente.

Palavras-chave: Cardiopatias. Síndromes genéticas. Cariótipo. FISH.

REGISTRO DE HIDROPISIA FETAL NÃO-IMUNE DURANTE 22 ANOS NO PROGRAMA DE GENÉTICA PERINATAL DA UNICAMP

MORENO, CA¹; CALZADO, F¹; CAVALCANTI, DP¹.

(1) Serviço de Genética Perinatal, CAISM/UNICAMP

Hidropisia fetal (HF) é o estágio final de várias doenças, no qual ocorre acúmulo de fluídos em compartimentos extra-vasculares e cavidades fetais. A HF costuma ser dividida em imune (HFI) e não-imune (HFNI), sendo este último grupo clínica e etiologicamente muito heterogêneos. O Programa de Genética Perinatal da Unicamp (PGP) vem registrando sistematicamente as HFNI numa colaboração de mais de 20 anos com o programa ECLAMC (Estudo Colaborativo Latino Americano de Malformações Congênitas). O presente estudo teve como objetivo descrever uma série de casos de HFNI registrados no PGP no período 1987-2009. Todas as fichas clínicas de casos de HFNI arquivadas no PGP foram reavaliadas e as variáveis de interesse foram repassadas para uma planilha (*software* Excell™ 2007), permitindo também a análise das variáveis. Foi observada uma prevalência de 23/10.000 (158 casos em 68.104 nascimentos). Embora a natimortalidade tenha sido de 51% (80 casos), até a alta hospitalar a mortalidade total foi de 87%. O diagnóstico pré-natal foi referido em 128 casos (88%). Consangüinidade parental foi observada em 10 casos (7%) e recorrência na irmandade em três (2%). Os principais grupos clínico-etiológicos identificados foram: malformação isolada (18% - a maior parte defeito cardiovascular - 11%), anomalias cromossômicas [15% - predominando as síndromes de Down (8%) e de Turner (6%)], quadros sindrômicos não-cromossômicos [(13% - incluindo displasias esqueléticas letais (5%) e síndrome do Pterígeo Múltiplo Letal (4%)] e malformados múltiplos (12%). 34% permaneceram como idiopáticos. Em conclusão, a presente casuística confirma a alta morbimortalidade da hidropisia e revela uma alta prevalência dessa condição no PGP, provavelmente como consequência do diagnóstico pré-natal. Quanto à distribuição dos casos em grupos clínico-etiológicos, a alta taxa de casos idiopáticos deve ser resultado de subdiagnóstico por utilização de protocolo de investigação incompleto. A adoção de um protocolo diagnóstico ampliado deve diminuir a frequência desse grupo idiopático.

Palavras-chave: Hidropisia fetal não-imune. Programa de Genética Perinatal da UNICAMP. Registro de 22 anos.

**VI CONGRESSO BRASILEIRO DE TRIAGEM
NEONATAL / XXII CONGRESSO BRASILEIRO DE
GENÉTICA MÉDICA**

**SALVADOR – BA, 07 A 10 DE SETEMBRO DE
2010**



LEUCINOSE: ESTUDO DE CASO EM GEMELARES

Holanda, G.B.M.¹; Fernandes, V.J.J.²; Maia, J.M. de C.³; Melo, A.N. de⁴; Costa, M.I.F da⁵; Kehdi, R.C.⁶; Silva, S.P. da⁶.

(1) Residência Multiprofissional em Saúde da Criança (Biologia/Genética); (2) Residência Multiprofissional em Saúde da Criança (Enfermagem); (3) Hospital de Pediatria Professor Heriberto Ferreira Bezerra (Gastroenterologia); (4) Hospital de Pediatria Professor Heriberto Ferreira Bezerra (Neurologia); (5) Centro de Reabilitação Infantil – SESAP – RN (Médica/MSc em Genética); (6) Residência Médica em Pediatria

RESUMO

A Leucinoze é uma doença genética rara, de etiologia autossômica recessiva, caracterizada por quadro neurológico degenerativo evolutivo, com crises epiléticas, acidose metabólica, episódios de vômitos recorrentes e odor de xarope de bordo na urina. Trata-se de erro metabólico cujo defeito enzimático causa acúmulo dos aminoácidos valina, leucina e isoleucina. Portadores de leucinoze freqüentemente nascem sem anormalidades, manifestando sinais e sintomas por volta do 4º dia de vida. Relatamos um caso de Leucinoze (doença do xarope de bordo) em paciente 2ª gemelar dizigótica de 35 semanas encaminhada ao Hospital de Pediatria Prof. Heriberto Ferreira Bezerra (HOSPED) da UFRN em fevereiro de 2010. História clínica: M.V.L.P. aos três dias de vida foi internada em UTI Neonatal com hiperglicemia, convulsões de difícil controle e sepsse de origem desconhecida. Exame físico: estado geral comprometido, dispnéica, descorada, fontanela ampla e tensa, assimetria craniana frontal (D>E), freqüência respiratória: 28 irpm, abdome flácido sem visceromegalias, genitália sem alterações, edema ausente. Exame neurológico: hipotonia global, oftalmoplegia bilateral e movimentação espontânea reduzida. Exames de ultrassom craniano e de líquido: normais. Ressonância magnética de encéfalo mostrou alterações sugestivas de leucinoze. Solicitado aminoacidoograma no plasma e urina para triagem de Erros Inatos do Metabolismo, sendo confirmado o diagnóstico de Leucinoze. Merece atenção especial o fato da paciente não apresentar odor característico da doença na urina e na secreção de ouvido e a 1ª gemelar ter desenvolvimento normal e triagem para leucinoze negativa. A paciente encontra-se atualmente em tratamento clínico multiprofissional, incluindo dieta e fórmula especiais (MSUD) e acompanhamento das dosagens séricas de aminoácidos. Num período de 4 meses, foi hospitalizada por 3 vezes, sendo 2 em UTIP, devido a infecções com descompensação neurológica. Dosagem de aminoácidos recente demonstra melhora abaixo da esperada e alterações em outras cadeias de aminoácidos, sugerindo a possibilidade de sobreposição de síndromes metabólicas, condição em estudo.

Palavras-chave: Leucinoze. Gemelaridade. Erros inatos do Metabolismo.

**AMPLITUDE DE MOVIMENTOS EM PACIENTES COM
MUCOPOLISSACARIDOSE (MPS I, MPS II E MPS VI), APÓS UM ANO DE TERAPIA
DE REPOSIÇÃO ENZIMÁTICA**

**MATOS, Marcos Almeida¹; BARRETO, Rosa Maria Alves¹; PENHA, Carlos Eduardo²; SOARES,
Cláudio¹; ACOSTA, Angelina Xavier^{1,3}.**

(1) Universidade Federal da Bahia - Complexo Hospitalar Universitário Prof. Edgard Santos; (2) Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública; (3) Faculdade de Medicina da Bahia – UFBA.

RESUMO

A Mucopolissacaridose é uma patologia metabólica, hereditária, causada por erros inatos, determinando a diminuição ou inativação de atividades enzimáticas e causando alterações em todos os sistemas como a rigidez articular. O objetivo do trabalho foi avaliar a função motora de pacientes com MPS, através da Amplitude de Movimentos (ADM), após aproximadamente um ano de tratamento com Terapia de Reposição Enzimática (TRE). Foram avaliados 18 meninos e 4 meninas: 11 com MPS VI, 3 com MPS I e 8 com MPS II. De acordo com a GMSCF (Classificação Motora Funcional), 3 pacientes apresentavam nível funcional V (cinco), 1 com nível IV (quatro), 1 com nível III (três), 3 com nível II (dois) e 14 com nível funcional I (um). Aproximadamente após um ano de TRE, os pacientes foram reavaliados por Goniometria para verificar se houve melhora da função motora. Não houve modificação estatisticamente significativa em nenhum parâmetro de mobilidade, excetuando-se a flexão dos ombros, que mudou de 59,8° (direito) e 62,2° (esquerdo) para 78,5° (direito) e 80,2° (esquerdo), com p de 0,017 e 0,036 respectivamente. Tanto os portadores de MPS II como os de MPS VI apresentaram melhora clínica da flexão dos ombros, mas quando analisamos por grupo de MPS (VI e II) a melhora da ADM não foi significativa. Este fato, entretanto, pode ser resultado da diminuição do número de pacientes, quando a análise é feita por subgrupos de MPS. Conclui-se que a função motora medida pela ADM em pacientes com MPS, após um ano de TRE, apresenta pouca melhora clínica, mas foi possível detectar sinais de aumento da ADM na articulação do ombro.

Palavras-chave: Mucopolissacaridose. Amplitude de Movimento. Terapia de Reposição Enzimática. Classificação Motora Funcional. Goniometria.

**ACOMPANHAMENTO DO TRATAMENTO DE REPOSIÇÃO ENZIMÁTICA COM
LACIONIDASE EM PACIENTES COM MUCOPOLISSACARIDOSE I DA BAHIA**

**LACERDA, Nayara Soares de Oliveira¹; CARDOSO JR, Laércio Moreira²; BARRETO, Rosa
Maria³; SILVA, Lívio Matheus Oliveira da³; MIGUEL, Diego Santana Chaves Geraldo³;
ACOSTA, Angelina Xavier^{2,3}.**

(1) Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP); (2) Faculdade de Medicina da Bahia da
Universidade Federal da Bahia; (3) Serviço de Genética Médica do COM-HUPES/UFBA.

RESUMO

A mucopolissacaridose I (MPS I) é uma doença genética causada pela deficiência da enzima α -L-iduronidase, cuja disfunção leva a uma doença multissistêmica e crônica. **Objetivos:** Avaliar a evolução clínica de pacientes com MPS I em terapia de reposição enzimática (TRE) no HUPES/UFBA. **Métodos:** Analisou-se a evolução clínica de 3 pacientes com MPSI a partir de protocolo de avaliação clínica recomendado para a patologia. As idades foram: 13, 4 e 8 anos. Os três são submetidos a regime semanal de laronidade desde os 8 anos, 2 anos e 5 anos, respectivamente. **Resultados:** Durante todo o tempo de tratamento os pacientes não apresentaram reações adversas. Os três pacientes tiveram como manifestações clínicas iniciais da doença opacificação corneana, deformidades ósseas e contraturas articulares em mãos conferindo o caráter de mãos em garra nos dois pacientes mais velhos. A paciente de 13 anos possui a forma Hurler-Scheie, o mais novo a forma Hurler e o outro a forma Scheie. Os três pacientes apresentam espessamento das válvulas mitral e aórtica, opacificação da córnea de início precoce sem regressão com o tratamento. Verificou-se melhora nos sintomas respiratórios e da eficiência do sono confirmadas pela polissonografia. A mobilidade articular encontra-se reduzida em todos os pacientes sendo que, nos mais velhos há maior comprometimento. Nenhum paciente possui visceromegalia. **Conclusão:** Neste estudo foi constatado que após a TRE houve redução dos níveis de GAG urinário em todos os pacientes, melhora da função respiratória, diminuição dos episódios de infecção respiratória e obstrução nasal. Todos os pacientes do estudo possuem opacidade corneana e comprometimento esquelético, que não regrediram após a TRE.

Palavras-chave: Mucopolissacaridose tipo I. Terapia de reposição enzimática. Evolução clínica.

PROGRAMA PÚBLICO ESTADUAL DE ACOMPANHAMENTO MULTIDISCIPLINAR AOS PACIENTES COM MUCOPOLISSACARIDOSES

FILHO, José Semionato¹; TAVARES, Leonardo Augusto Fogaça¹; MUZZI, Alexandra¹;
CORRÊA, Camila Ferreira¹; OLIVEIRA, Cibele Cardozo¹; PENNA Andréa¹; LUCENA, Aline
Moreira¹; COELHO, Silvia Ferreira Dias¹; CARVALHO, Soraia Santos¹

(1) Hospital Infantil João Paulo II / Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais (FHEMIG)

RESUMO

A organização de um Serviço para atender pacientes com mucopolissacaridoses (MPS) não é simples. No início de 2007, foi implantado pela FHEMIG, um órgão do governo de Minas Gerais, no Hospital Infantil João Paulo II um Programa com assistência multidisciplinar para pacientes com MPS (PMPS). Embora haja tratamento etiológico específico para alguns tipos de MPS, a abordagem multidisciplinar permite o alívio dos sintomas decorrente do comprometimento sistêmico, melhorando a qualidade de vida e diminuindo a morbimortalidade. Antes da implementação do PMPS, os pacientes não tinham vinculação com o Sistema Único de Saúde, que encontrava-se incapaz de atender às demandas do paciente. No Brasil, Programas de assistência aos pacientes com MPS são ainda incipientes e escassos. **Objetivo:** Descrever as principais características do PMPS do HIJPII/FHEMIG. **Pacientes e Métodos:** Estudo descritivo, retrospectivo, observacional. Coleta de dados: janeiro de 2007 a junho de 2010. Foram incluídos todos os pacientes avaliados no PMPS. **Resultados:** 25 pacientes avaliados (7 MPS I, 4 MPS II, 1 MPS IIIa, 13 MPS VI). 2 apenas procedentes de Belo Horizonte. 13 deambulantes. 4 tem irmão com MPS. 4 com distúrbio de deglutição. 2 com comprometimento cognitivo grave. Medianas: Tempo de acompanhamento: 3,5 anos; idade na 1ª avaliação no PMPS: 7 anos; idade do surgimento do comprometimento cardio-respiratório: 10 anos, internações/ano/paciente: 2 por infecções respiratórias. 20 realizam(ram) TRE por pelo menos 10 semanas no HIJPII/FHEMIG. Óbitos: 3. Usuários de Oxigênio: 2 pré-PMPS e 0 pós-PMPS. Apnéia do sono (SAS) não diagnosticada: 25 pré-PMPS, 11 pós-PMPS com SAS em tratamento com SV. 2 com acompanhamento domiciliar semanal e 23 ambulatorial. 11 com SV (10 não-invasivo e 1 invasivo contínuo). **Conclusão:** Com a instalação do PMPS, houve um salto de qualidade no acompanhamento multidisciplinar dos pacientes com MPS, com melhora nos indicadores clínicos.

Palavras-chave: Mucopolissacaridoses. Programa público. Descrição.

REPERCUSSÕES DE ÓBITO DE PACIENTE COM MUCOPOLISSACARIDOSE TIPO VI – RELATO DE CASO

PENNA Andréa¹; TAVARES, Leonardo Augusto Fogaça¹; FILHO, José Semionato¹; MUZZI, Alexandra¹; CORRÊA, Camila Ferreira¹; OLIVEIRA, Cibele Cardozo¹; LUCENA, Aline Moreira¹; COELHO, Silvia Ferreira Dias¹; CARVALHO, Soraia Santos¹

(1) Hospital Infantil João Paulo II / Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais (FHEMIG)

RESUMO

Na maioria dos casos, a miocardiopatia com insuficiência valvular mitral ocorre na adolescência de pacientes com mucopolissacaridoses (MPS). No Hospital Infantil João Paulo II (HIJPII)/FHEMIG, um Programa público estadual presta assistência multidisciplinar para pacientes com MPS (PMPS), desde o início de 2007. A morbi-mortalidade de pacientes com MPS com alterações cardíacas pode ser diminuída com tratamento medicamentoso, monitoramento médico e reabilitação específica de forma criteriosa. **Objetivo:** Descrever as repercussões diante de óbito de uma adolescente com MPS VI acompanhada pelo PMPS do HIJPII/FHEMIG. **Relato do Caso:** Trata-se de adolescente, 17 anos, com MPS VI, residente em região carente de Minas Gerais. Iniciou acompanhamento multidisciplinar e terapia de reposição enzimática (TRE) há 3 anos no HIJPII/FHEMIG. Paciente na avaliação inicial do PMPS, quando iniciou a TRE, apresentava insuficiência cardíaca leve compensada, em acompanhamento médico na cidade de origem. Deambulava sem auxílio, freqüentava o 2º grau, bem inserida no convívio social. Evolução em 3 anos: sem alterações clínicas, comprometimento cardíaco estabilizado. Nunca ausentou-se das sessões de TRE. 1 mês antes do óbito: fibrilação atrial, encaminhada ao Centro de Tratamento Intensivo do HIJPII, parcialmente tratada durante 7 dias. Alta com controle ambulatorial. Sequência após 7 dias: Distúrbio de coagulação grave, insuficiência respiratória aguda, internação em pronto-socorro na cidade de origem, sem necessidade de intubação. Desfecho clínico: Parada cardiorespiratória após 4 horas de internação sem sucesso nas manobras de ressuscitação. Desequilíbrio emocional intenso, desconfiança da Equipe, perda de expectativas, frustração, desamparo, dúvida, medo, angústia, insegurança e incerteza por parte das famílias dos pacientes com MPS em TRE no mesmo Serviço. Acompanhamento psicológico em grupo e individual para as famílias e Equipe. Após 1 mês: amparo, conforto, re-equilíbrio, tentativa de superação. **Conclusão:** Acompanhamento psicológico constituiu um suporte eficaz e indispensável após um óbito inesperado, em um grupo famílias e Equipe de pacientes com MPS.

Palavras-chave: Mucopolissacaridoses. Programa público. Caso clínico. Psicologia. Óbito.

FONOAUDIOLOGIA EM UM PROGRAMA PÚBLICO PARA PACIENTES COM MUCOPOLISSACARIDOSES – RELATO DE EXPERIÊNCIA

LUCENA, Aline Moreira¹; TAVARES, Leonardo Augusto Fogaca¹; FILHO, José Semionato¹; MUZZI, Alexandra¹; CORRÊA, Camila Ferreira¹; OLIVEIRA, Cibele Cardozo¹; PENNA Andréa¹; COELHO, Sílvia Ferreira Dias¹; CARVALHO, Soraia Santos¹

(1) Hospital Infantil João Paulo II / Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais (FHEMIG)

RESUMO

Nas mucopolissacaridoses (MPS) está presente atraso no desenvolvimento motor e cognitivo, estreitamento de via aérea superior, disfonia por limitação de fluxo aéreo expiratório com possibilidade de paresia de pregas vocais, hipoacusia, alterações faciais e dentárias, macroglossia, limitação da mobilidade articular têmporo-mandibular e distúrbio de deglutição. A terapia fonoaudiológica, mesmo que muitas vezes pouco acreditada, associada à terapia de reposição enzimática (TRE) pode auxiliar na amenização desses comprometimentos. Fonoterapia pode desenvolver a musculatura orofacial, reabilitar distúrbios de deglutição e voz além de cuidar da higiene oral, viabilizar comunicação efetiva e desenvolvimento da linguagem. Comunicação alternativa e/ou suplementar pode ser indicada e desenvolvida para os casos necessários. Para que o tratamento seja motivante, as sessões são realizadas de forma lúdica, em grupo ou até mesmo com a interação dos cuidadores. No Programa de MPS do Hospital Infantil João Paulo II (HIJPII), uma instituição pública da Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais (FHEMIG) pode-se observar resultados concretos com o trabalho da fonoaudióloga na prática clínica, apesar da pouca evidência na literatura. **Objetivo:** Descrever resultados da atuação fonoaudiológica no Programa de MPS/HIJPII. **Resultados:** Os atendimentos acontecem no HIJPII, semanalmente, simultaneamente a TRE. É realizada a avaliação, anamnese com o(s) familiar(es) e/ou paciente, discussão do caso com a equipe, elaboração do plano terapêutico e atendimento. Após 1 ano de intervenção, 16 pacientes avaliados: 8 em acompanhamento semanal (6 ambulatorial e 2 domiciliar) e 8 tiveram os cuidadores apenas orientados. Do total avaliado, 14 estão em TRE sendo 2 em ventilação mecânica. Reabilitação: 5 linguagem (2 aprendizagem e 3 comunicação alternativa), 2 vocal, 1 acompanhamento da audição e os demais em monitoramento das estruturas oromiofuncionais. Todos cuidadores foram treinados para atividades no domicílio. **Conclusão:** O tratamento fonoaudiológico se faz necessário para potencializar a evolução clínica dos pacientes com MPS, apesar dos resultados a médio-longo prazo.

Palavras-chave: Mucopolissacaridoses. Fonoaudiologia. Reabilitação. Programa público.

ANÁLISE DE REARRANJOS SUBTELOMÉRICOS PELA TÉCNICA DE MLPA EM INDIVÍDUOS COM DEFICIÊNCIA MENTAL DE CAUSA INDETERMINADA.

BELGINI, Daiane R. B.¹; LINCOLN-DE-CARVALHO, Carolina R.²; VIEIRA, Társis A.P.²; MICHELATTO, Débora de P.¹; MELLO, Maricilda P. de¹; MARQUES-DE-FARIA, Antonia P.²

(1) Laboratório de Genética Humana - CBMEG – UNICAMP

(2) Departamento de Genética Médica – FCM – UNICAMP

INTRODUÇÃO: Descritos em cerca de 5% a 7% dos indivíduos com deficiência mental (DM) de causa indeterminada, os rearranjos subteloméricos vem sendo considerados uma causa importante de DM idiopática e(ou) familiar. Entre as alternativas para a identificação dessas alterações, destaca-se a técnica denominada *Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification* (MLPA). **OBJETIVO:** Investigar a contribuição de rearranjos subteloméricos entre as causas de DM pela técnica de MLPA. **MÉTODOS:** Foram selecionados indivíduos de ambos os sexos com atraso neuropsicomotor ou DM sem determinação do diagnóstico etiológico, levando em conta critérios clínicos e após exame de cariótipo e pesquisa da mutação do X frágil. A técnica de MLPA foi aplicada em amostras de DNA extraídas e purificadas de leucócitos de sangue periférico, por meio dos *kits* SALSA P036-E1 e P070-A2 HUMAN TELOMERE específicos para a identificação de rearranjos subteloméricos, conforme as instruções do fabricante (<http://www.mrc-holland.com>). A separação dos produtos da amplificação foi feita por eletroforese capilar em sequenciador automático (ABI PRISM 310). Para análise dos dados, foram utilizados programas GeneScan®, Genotyper® e planilhas do Microsoft Excel® específicas para cada *kit*. **RESULTADOS:** Até o momento, 120 pacientes foram estudados, sendo detectadas alterações subteloméricas em seis deles (5%); quatro tinham deleções (dois com deleção 1p36, um com deleção 6p e uma com deleção Xq) e dois apresentavam deleção/duplicação combinadas, envolvendo as regiões 5p/9p e 4p/12p, respectivamente. O resultado inicial das análises pela sonda SALSA P036-E1 foi confirmado pelo da sonda P070-A2. A validação está sendo feita pela técnica de FISH, que já foi positiva em quatro dos seis indivíduos. **CONCLUSÃO:** A técnica de MLPA possibilita a triagem de anomalias cromossômicas crípticas não identificadas pelas técnicas convencionais, orientando a especificação posterior dos rearranjos por métodos como o de FISH, sendo uma alternativa rápida e eficiente a ser considerada nas estratégias de investigação diagnóstica da DM.

Palavras-chave: Retardo/Deficiência mental. Etiologia. Alterações cromossômicas. Rearranjos subteloméricos. MLPA.

Apoio financeiro: FAPESP.

TERAPIA DE REPOSIÇÃO ENZIMÁTICA NA DOENÇA DE FABRY: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA

ALEGRA, Taciane¹; VAIRO, Filippo^{1,2}; VINHAS DE SOUZA, Monica³; KRUG, Bárbara Correa^{1,3}; SCHWARTZ, Ida Vanessa^{1,2}.

(1) PPG de Genética Médica e Biologia Molecular - UFRGS; (2) Serviço de Genética Médica - Hospital de Clínicas de Porto Alegre; (3) PPG Ciências Médicas-UFRGS.

RESUMO

Na Doença de Fabry (DF) há deficiência da enzima α -galactosidase A, acumulando globotriaosilceramida (GL-3) nos tecidos. Existem dois produtos para terapia de reposição enzimática (TRE) nests pacientes, ambos de aplicação quinzenal: alfavalsidase (0,2mg/kg, produzida em células humanas) ou betagalsidase (1mg/kg, produzida em células CHO); estudos sugerem que ambos teriam propriedades funcionalmente indistinguíveis. Avaliamos, por revisão sistemática da literatura, a eficácia e segurança da TRE na DF. **Metodologia:** Até 10/7/10 dois autores buscaram estudos prospectivos com >5 pacientes comparando alfa ou betagalsidase à outra intervenção nas seguintes bases dados: “Clinical Trials”, “Cochrane Library”, MEDLINE, EMBASE, LILACS. Outros dois revisaram os artigos encontrados, avaliaram a qualidade e extraíram os dados através de regras pré-estabelecidas. **Resultados:** Nove Ensaios Clínicos Randomizados (ECRs) preencheram os critérios de inclusão, somando 187 pacientes; 4/9 compararam alfavalsidase a placebo e 5/9 compararam betagalsidase a placebo. Destes, apenas 1/9 (c/betagalsidase) pesquisou desfechos clínicos (eventos renais, cerebrovasculares ou cardíacos), não evidenciando diferenças na incidência ou velocidade de progressão dos eventos em pacientes com doença renal leve a moderada. A função renal foi avaliada em 2/9 ECRs, nenhum exibiu diferença entre os grupos TRE vs placebo quanto à taxa de filtração glomerular. Dor neuropática foi avaliada em 2/9 ECRs, um reportou melhora no grupo tratado (c/alfavalsidase), em contraste ao outro (c/betagalsidase), que não mostrou diferença entre os grupos. Mensurados níveis GL-3 plasmáticos em 3/9 ECRs, havendo redução significativa após TRE em dois deles. Aferidos depósitos GL-3 no rim (3/9 ECRs), pele (2/9 ECRs) e coração (2/9 ECRs), havendo redução em todos locais com betagalsidase, mas não com alfavalsidase. Ambas as enzimas recombinantes foram consideradas seguras. **Conclusão:** a maioria dos desfechos aferidos nos ECRs foram secundários, com heterogeneidade clínica e poucos pacientes avaliados, limitando as conclusões sobre efeito da TRE na DF. Realizaremos meta-análise dos dados extraídos. **Apoio:** EDITAL MCT/CNPq/MS-SCTIE-DECTI 033/2007

Palavras-chave: terapia de reposição enzimática, Doença de Fabry, alfavalsidase, betagalsidase, revisão sistemática.

MARCADORES INFORMATIVOS DE ANCESTRALIDADE AUTOSSÔMICOS EM DOENÇAS GENÉTICAS

MACHADO, Taisa Manuela Bonfim^{1,4}; BOMFIM, Thaís Ferreira^{1,4}; MANZOLI, Gabrielle¹; ACOSTA, Angelina Xavier^{1,3}; MEYER, Roberto⁴; ABÉ-SANDES, Kiyoko^{1,2}

(1) Laboratório Avançado de Saúde Pública – LASP/CPqGM/FIOCRUZ; (2) Departamento de Ciências da Vida – Universidade do Estado da Bahia – UNEB; (3) Faculdade de Medicina da Bahia da UFBA – FMB; (4) Instituto de Ciências da Saúde – Universidade Federal da Bahia – ICS/UFBA

RESUMO

O estudo de marcadores informativos de ancestralidade (AIMs) é uma importante ferramenta para descrição e/ou confirmação da história da formação de uma população. Com a origem ancestral de uma população definida, é possível estimar o risco para o desenvolvimento de determinadas doenças, previamente descritas como associadas aqueles grupos ancestrais. A população estudada neste trabalho é composta por indivíduos afetados por doenças genéticas raras (Fenilcetonúria (PKU), Mucopolissacaridose do tipo VI (MPSVI), Surdez congênita, Síndrome de Treacher-Collins (STC), Hipotireoidismo Congênito (HC) e Osteogênese Imperfeita (OI)), algumas delas identificadas com elevada frequência, no município de Monte Santo-BA. Com o objetivo de elucidar a história de migrações e da formação da população de Monte Santo, analisamos os AIMs: AT3-I/D, APO, SB19.3, PV92, GC e CKMM (por PCR, PCR seguido de RFLP e PCR em tempo real). A contribuição autossômica ancestral baseada na genotipagem dos AIMs observada para a população como um todo, ou seja, sem estratificar por doença foi 59% de contribuição europeia, 19,9% africana e 21,1% ameríndia. Ao estratificarmos por doença a contribuição europeia continuou predominante para a maioria das doenças, variando de 49,9 a 100%, exceto para a Osteogênese Imperfeita onde a contribuição ameríndia, foi predominante, 93,4%. A maior contribuição africana foi encontrada na população com HC, 41,4%. Estes resultados mostram alta contribuição europeia na população dos afetados por doença genética em Monte Santo, discordando de resultados obtidos em outros estudos para a população da Bahia e de Salvador, onde a contribuição africana foi predominante. Entretanto estes achados corroboram achados anteriores sobre o branqueamento da população baiana com o aumento da distância do litoral. Estes resultados ainda sugerem a estruturação da população baiana e a maior probabilidade que as mutações causadoras das doenças genéticas observadas em Monte Santo, sejam de origem europeia.

Palavras-chave: AIMs. Doenças Genéticas. Ancestralidade.

**DISSOMIA UNIPARENTAL DO CROMOSSOMO 14 DERIVADO DE TRANSLOCAÇÃO
ROBERTSONIANA 13;14: RELATO DE TRÊS CASOS**

**MALUF, Sharbel Weidner¹; FALLER, Mariana S.¹; FREITAS Thiago¹; VAIRO, Filippo P.¹; CARVALHO,
Gerson¹; LEITE, Julio Cesar Loguercio¹; FÉLIX, Têmis M.¹.**

(1) Hospital de Clínicas de Porto Alegre

RESUMO

Dissomia uniparental (UPD) é a presença de um par cromossômico derivado de somente um dos pais em um indivíduo diplóide. UPDs podem ser de origem paterna (UPDp), caso os dois cromossomos tenham se originado do gameta masculino, ou materna (UPDm), se o par foi herdado do gameta feminino. UPD ocorre por diversos mecanismos: perda de um cromossomo em um zigoto inicialmente trissômico (resgate trissômico), fusão de um gameta nulissômico com um gameta dissômico (complementação gamética), resgate de um zigoto monossômico pela duplicação do cromossomo monossômico e recombinação somática. A UPD pode resultar em um desbalanço na expressão de genes com imprinting diferencial de acordo com a origem parental resultando em alterações do desenvolvimento. Relatamos três casos com translocação balanceada envolvendo os cromossomos 13 e 14 apresentando baixa estatura e deficiência mental. Em dois casos a translocação cromossômica é de origem paterna, sugerindo UPDp do cromossomo 14. Um mecanismo peculiar de formação de UPD ocorre na presença de uma translocação robertsoniana. Na presença de uma translocação deste tipo, existe uma chance aumentada de formação de gametas dissômicos (33%), que são portadores do cromossomo translocado e também de um dos cromossomos normais. Estes gametas originariam uma prole trissômica, mas quando o outro gameta é nulissômico para estes pares de cromossomos, ou quando ocorre o resgate de trissomia, a UPD é formada, e conta com a presença de um cromossomo normal, e o outro originado da translocação. A UPDp do cromossomo 14 está relacionada ao aumento da expressão do gene *RTL1*, enquanto UPDm está relacionado a expressão do gene *MEG3*.

Palavras-chave: Epigenética, dissomia uniparental, translocação robertsoniana, imprinting.

PROJETO DE EXTENSÃO UNIVERSITÁRIA “VIVENDO COM TRÊS 21”.

ARRUDA, Anderson Pontes¹; NEVES, Maria Cléa Roriz¹; RODRIGUES, Maria do Socorro landim¹; MENDONÇA, Natália Maria Couto bem¹; RIBEIRO, Larissa Bernardo¹; RIBEIRO, Erlane Marques¹

(1) Faculdade de Medicina de Juazeiro do Norte - Estácio FMJ

RESUMO

Quando nasce uma criança com Síndrome de Down (SD) a maioria dos pais tem questionamentos como “onde procurar apoio e aconselhamento?”, “o que fazer?”. A fim de nos tornar agentes ativos na construção de uma realidade melhor para a pessoa com SD, idealizamos o projeto “Vivendo com três 21”, que promove atividades educativas com os familiares e amigos de pessoas com SD, nas instalações da APAE de Juazeiro do Norte-CE, através da realização de reuniões periódicas, entrevistas e questionários, distribuição de folderes e vídeos. Nossa equipe é composta por seis alunos de medicina, sendo que um aluno é bolsista, e professores da disciplina de genética médica da Estácio-FMJ. Temos como objetivos; esclarecer dúvidas e ampliar os conhecimentos dos familiares sobre a SD, construindo uma relação mais saudável entre as crianças e seus responsáveis; demonstrar que a cooperação dos pais no processo de aprendizagem do portador é fundamental. Observamos que, a cada reunião, ha uma maior procura dos familiares por informações e esclarecimentos sobre a SD, mostrando a boa aceitação do projeto pela população de Juazeiro, o que torna o projeto uma experiência de grande valor para todos, pois além de atualizar os conhecimentos sobre SD da equipe que trabalha no projeto, auxilia a população visando uma educação continuada sobre Síndrome de Down.

Palavras Chave: Síndrome de Down, Assistência, Saúde Comunitária

PERFIL GENÉTICO DE PACIENTES COM DOENÇA DE GAUCHER EM ALAGOAS

OLIVEIRA, Helen Mayara N. da S.¹; PORTO, Bruna Kellen W.¹; VILAR, Isabelle G.¹; ROCHA, Maria Alzira A.¹; SILVA, Sérgio L.¹; GUEDES, Verônica L.²; BEDER, Simone.²; SANTOS, Emerson S.^{1,3}

1) Setor de Genética Médica, FAMED, Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas; (2) Unidade de Terapia de Reposição Enzimática – Hemocentro de Alagoas, Alagoas, Brasil – Hemocentro de Alagoas, Alagoas, Brasil. (3) Serviço de Genética Clínica - Universidade Federal de Alagoas, Alagoas, Brasil

INTRODUÇÃO: A doença de Gaucher (DG) é um erro inato do metabolismo do grupo das doenças lisossômicas de depósito, sendo a mais freqüente do referido grupo. É de herança autossômica recessiva, portanto com risco de 25% a cada gestação de casal heterozigoto. A doença é resultante da deficiência da beta-glicosidase ácida ou beta-glicocerebrosidase, que leva ao acúmulo de glicolipídios nos macrófagos principalmente em baço, fígado, medula óssea e pulmão. **OBJETIVOS:** Determinar o perfil genético de pacientes com Doença de Gaucher (DG) em Alagoas, Brasil. **METODOLOGIA:** Este é um estudo retrospectivo de pacientes com Doença de Gaucher. Os pacientes foram acompanhados de 1982 a 2010, pelo único Centro de Referência para Doença de Depósito Lisossômico do Estado de Alagoas. Os dados analisados foram: número de pacientes, sexo, casamentos consanguíneos, recorrência da doença nas famílias, análise molecular e fenótipos clínicos. **RESULTADOS:** 18 pacientes foram diagnosticados com Doença de Gaucher nos últimos 28 anos, 6 do sexo masculino e 12 do sexo feminino. Casamentos consanguíneos estiveram presentes em duas das 16 famílias; recorrência familiar foi encontrada em 3 das 16 famílias. Quinze pacientes tiveram o tipo I GD, dois tiveram tipo II e um tipo III. A mutação genética mais freqüente foi a N370S. **CONCLUSÃO:** A análise dos dados demonstra que a mutação N370S e o fenótipo do tipo 1 predominam no grupo estudado, caracterizando a forma mais branda da doença. O aconselhamento genético é uma ferramenta importante para prevenir novos casos em famílias em situação de risco.

Palavras-chave: Perfil. Genético. Doença de Gaucher. Erro inato do metabolismo.

TRATAMENTO DE PACIENTES COM MUCOPOLISSACARIDOSE: ANÁLISE DOS CUSTOS DAS FAMÍLIAS EM TRÊS ESTADOS BRASILEIROS

Nascimento, Harrison Floriano do¹; Santos, Emerson Santana ²; Santos, Mary Anne Santos dos¹; Oliveira, Alexandre Teles de¹; Nascimento, Laís de Carvalho¹; Galdino, Cleberson Borges T.²; Amorim, Isabel Camila Gonzaga²; Souza, Isabel Cristina Neves de³; Acosta, Angelina Xavier¹

(1)Universidade Federal da Bahia (UFBA); (2)Universidade Federal de Alagoas (UFAL); (3)Universidade Federal do Pará (UFPA)

RESUMO

INTRODUÇÃO: As mucopolissacaridoses (MPS) são doenças genéticas provocadas por mutações nos genes codificadores de enzimas lisossomais que degradam os glicosaminoglicanos (GAGs). Estima-se que o tratamento da doença acarrete em um elevado custo econômico para as famílias. **OBJETIVO:** Estimar e analisar comparativamente os custos familiares do tratamento de pacientes com MPS. **METODOLOGIA:** O estudo observacional de corte transversal incluiu pacientes com diagnóstico de MPS I, II e VI dos centros de referência dos Estados da Bahia, Alagoas e Pará. Foram entrevistados familiares de 32 pacientes entre junho de 2009 e fevereiro de 2010. As características demográficas e os custos familiares foram estimados através de questionário específico. Para a comparação das variáveis quantitativas contínuas paramétricas das amostras independentes foi realizado o teste T-Student. Os parâmetros $p < 0,05$ e IC de 95% foram considerados estatisticamente significantes. **RESULTADOS:** 12,5% dos pacientes tinham MPSI, 40,6% MPSII e 46,9% MPSVI. 81,3% foram do sexo masculino e a média de idade foi $11,5 \pm 5,3$ anos. A renda familiar média foi R\$ 1.048,79 \pm R\$ 574,68. As variáveis custo direto e custo total apresentaram uma correlação de Pearson forte. O custo total apresentou diferença significativa na comparação entre as MPS I e II, e II e VI. Dentre os custos diretos, medicamento foi o mais representativo para a MPS II (29%), enquanto para as MPS I e VI o gasto extra (órteses, próteses, óculos, adaptações no domicílio) representou respectivamente 47% e 35% do custo direto total. O custo indireto familiar representou 4% do custo total para MPS I, 24% para MPS II e 45% para MPS VI. **CONCLUSÃO:** O tipo de MPS II está associado significativamente a um custo total mensal (R\$ 149,51) menor do que as MPS I (R\$ 403,23) e VI (R\$ 458,18). O custo total comprometeu a renda mensal familiar em 31%.

Palavras-chave: Mucopolissacaridose. Custos das famílias. Custo total.

**RASTREAMENTO DA MUTAÇÃO G542X EM PACIENTES
AFRODESCENDENTES COM FIBROSE CÍSTICA NO ESTADO DA BAHIA**

ARAGÃO, Manuela¹ ; FERREIRA, Mariana¹ ; GODOY, Carolina² ; NUNES, Maxuell³ ; SOUZA, Edna Lúcia³ ;
FERREIRA DE LIMA, Renata¹ .

(1) Laboratório de Genética Humana e Mutagênese, Instituto de Biologia, UFBA; (2) Unidade Metabólica do Complexo Hospitalar Universitário Prof. Edgard Santos da Universidade Federal da Bahia; (3) Serviço de Pneumologia Pediátrica do Complexo Hospitalar Universitário Prof. Edgard Santos da Universidade Federal da Bahia.

RESUMO

A Fibrose Cística (FC), também conhecida como mucoviscidose, é o distúrbio autossômico recessivo mais comum e mais grave que acomete crianças de origem caucasiana. É classicamente descrita por apresentar doença pulmonar obstrutiva crônica, insuficiência exócrina do pâncreas e altas concentrações de sódio e cloro no suor. Apresenta uma incidência de cerca de 1:3.000 nascidos vivos em caucasianos, podendo estar presente em todos os grupos étnicos. Já foram descritas mais de 1500 mutações no gene CFTR causando a Fibrose Cística. O objetivo do estudo foi pesquisar a presença da mutação G542X em pacientes com Fibrose Cística afrodescendentes acompanhados no Serviço de Pneumologia Pediátrica do Centro Pediátrico Prof. Hosannah de Oliveira (CPPHO) do Complexo Hospitalar Universitário Prof. Edgard Santos da Universidade Federal da Bahia. O grupo amostral consistiu de 28 pacientes menores de 18 anos de ambos os sexos com diagnóstico de Fibrose Cística, atendidos no Serviço de Pneumologia do CPPHO. As técnicas moleculares utilizadas foram a Reação em Cadeia da Polimerase (PCR), Análise de Polimorfismo Conformacional de Fita Simples (SSCP) e coloração com nitrato de prata. Os pacientes foram, previamente, genotipados para a mutação $\Delta F508$ previamente sendo 5 deles heterozigotos para essa mutação. Dos 28 pacientes avaliados encontramos 1 heterozigoto para a mutação G542X, obtendo uma frequência do alelo mutado de 1,78%. O paciente que apresentou o genótipo G542X foi um dos heterozigotos para $\Delta F508$. A mutação G542X não foi descrita anteriormente em pacientes da Bahia, assim como a ocorrência de um heterozigoto composto apresentando o genótipo $\Delta F508/G542X$. Estudos complementares com a triagem de outras mutações deverão ser realizados para melhor entendimento da Fibrose Cística em população miscigenada.

Palavras-chave: CFTR. Mutação G542X. Análise molecular.

**EXPRESSÃO FENOTÍPICA DA SÍNDROME DE DEFICIÊNCIA DE REPARO
(CONSTITUTIONAL MISMATCH REPAIR-DEFICIENCY SYNDROME - CMMR-D)**

PICANÇO, CG¹; FALEIROS, MCM¹; FERRAZ, VEF^{1,2}; MEIRA, JGC¹; FURLANETTI, LL³; YOSHIMOTO, M⁴; SQUIRE, JA⁴; MARTELLI, L^{1,2}.

(1) Depto de Genética Médica do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo; (2) Depto de Genética da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo; (3) Depto de Neurocirurgia do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo; (4) Department of Pathology and Molecular Medicine, Queen's University, Kingston, Ontario, Canada.

RESUMO

Os mecanismos de reparo de pareamento (*mismatch repair* – MMR) contribuem para manutenção da integridade genômica, sabe-se que os genes MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2 possuem papel crucial nesse processo. O MMR corrige erros de pareamento de bases, deleções e/ou erros de inserção de bases durante a replicação celular. A mutação heterozigota nesses genes é responsável pela síndrome de Lynch, uma síndrome de herança autossômica dominante associada com câncer colo-retal não-polipóide, carcinoma endometrial e outras neoplasias que surgem entre a quarta e quinta décadas de vida. Em contraste com indivíduos com síndrome de Lynch, caracterizada por mutação heterozigota nos genes MMR, raros casos de mutação bialélica em um dos genes de reparo têm sido descritos, levando à síndrome de deficiência constitucional do reparo de pareamento (CMMR-D). Esta síndrome é descrita como uma doença de herança autossômica recessiva de predisposição tumoral de amplo espectro, com início na infância, associada ao fenótipo de neurofibromatose tipo 1 (NF1). Os pacientes desenvolvem, precocemente, neoplasias hematológicas e/ou tumores cerebrais. Relatamos um paciente de 10 anos, sexo masculino, filho de pais consanguíneos, que desenvolveu no segundo ano de vida hemangioma cavernoso em lobo temporal esquerdo e aos 4 anos meduloblastoma, com recidiva aos 9 anos. Ao exame clínico, apresentava várias manchas café com leite e efélides axilares. História familiar de um irmão com manchas café com leite, que foi a óbito com 6 anos de idade por leucemia linfóide aguda. A ocorrência precoce de neoplasias hematológicas e de SNC em irmãos com fenótipo de NF1, filhos de pais consanguíneos, foi compatível com diagnóstico de CMMRD. Investigação molecular por *array-CGH* (plataforma 6.0 SNP-arrays Affymetrix) foi aplicada para caracterização da instabilidade genômica. Enfatizamos a importância da investigação familiar em pacientes portadores de Neurofibromatose para diagnóstico preciso e aconselhamento genético direcionado. Apoio: FAEPA HCRP-USP e NCI – Canadian Cancer Society

Palavras-chave: Reparo de pareamento. Neurofibromatose. Síndrome de Lynch. Meduloblastoma.

***ATENÇÃO ÀS DOENÇAS GENÉTICAS NO HUPE/UERJ – Experiência de Extensão
Universitária***

**Boy, Raquel¹; Paiva, Isaias Soares¹; Bastos, Elenice²; Chaves, Tatiana²; Pereira, Gabriel³; Andrade, Rafaela³;
Torres, Ingrid³; Araujo, Vinicius³; Carmo, Larissa³; Ramos, Ingrid³.**

1 – Departamento de Pediatria, Hospital Pedro Ernesto da Universidade Estadual do Rio de Janeiro (HUPE-UERJ).

2 – Departamento de Hematologia, HUPE-UERJ.

3 – Alunos da Faculdade de Ciências Médicas, HUPE-UERJ, Rio de Janeiro, RJ.

Objetivo: apresentar dados clínicos, epidemiológicos e citogenéticos dos pacientes atendidos no Ambulatório de Genética Médica do HUPE-UERJ, em projeto de extensão universitária, extracurricular, desenvolvido com alunos de graduação do curso de Medicina. **Metodologia:** estudo descritivo, retrospectivo, da análise das consultas realizadas no Ambulatório no período de abril a junho de 2010 e dados citogenéticos de agosto de 2008 a abril de 2010. Foram obtidas as frequências das seguintes variáveis: número de pacientes atendidos, origem do encaminhamento, sexo, faixa etária e diagnósticos estabelecidos. **Resultados:** Foram realizadas 34 consultas (22 novas e 12 seguimentos) de periodicidade semanal, realizadas por geneticista clínico com participação dos alunos do projeto. A origem do encaminhamento foi, na maioria, de outros serviços do próprio HUPE (19/22), seguidos por unidades federal, estadual e municipal. O sexo masculino foi predominante (24/34 – 70,5%). Faixa etária de 0 a 25 anos, com menores de 15 anos (87,5%). Idade na primeira consulta: maior frequência para crianças maiores de 10 anos (57,3%) e apenas 7,14% para menores de 5 anos. Os dados dos diagnósticos foram obtidos em 24/33 dos casos, sendo conclusivos em 12/24 (50%), constituindo-se de síndromes polimalformativas reconhecidas em 11/22 (50%) e 01 caso de asfixia perinatal. Os demais casos cujo diagnóstico não foi estabelecido constituem o grupo de pacientes com retardo mental, ainda em fase de investigação. Foram realizados 113 estudos citogenéticos e emitidos 62 laudos. Os cariótipos com alterações citogenéticas (08 casos) foram: trissomia livre do cromossomo 21 (05), monossomia do cromossomo X (01), isocromossomo de Xq (01) e tetraploidia (01). **Discussão e Conclusão:** A partir da pequena amostra analisada, tornou-se visível para os alunos ampla variabilidade clínica de possíveis distúrbios genéticos que impactam a saúde da população pediátrica e seus desafios diagnósticos. A formalização das atividades a nível curricular faz –se necessária para um maior âmbito de atuação.

Palavras-chaves: doenças genéticas, citogenética, educação médica.

ALTERAÇÕES ECOCARDIOGRÁFICAS EM PACIENTES COM MPS IV e MPS VI

MEDEIROS, Paula Frassinetti Vasconcelos de¹; GOMES, Benedito Sávio Durand¹; NÓBREGA, Cícero Emanuel Barros da¹; PORDEUS Ana Carolina Barbosa¹; CAMPELO, Priscilla Leite.

⁽¹⁾ Universidade Federal de Campina Grande

RESUMO

INTRODUÇÃO: Mucopolissacaridoses tipo VI (MPS VI) e IV-A (MPS IV-A) são doenças autossômicas recessivas causadas pela atividade deficiente da enzima arilsulfatase B e galactose 6-sulfatase, respectivamente. As enzimas estão envolvidas na degradação dos glicosaminoglicanos (GAGs), que se acumulam nos diversos órgãos e tecidos. As lesões cardíacas estão presentes em aproximadamente 72% dos pacientes MPS, com manifestações clínicas mínimas ou até incharacterísticas, mas são a principal causa de morte precoce. O ecocardiograma é um método sensível para identificar tais lesões. **OBJETIVO:** descrever as alterações ecocardiográficas em seis pacientes com MPS VI e seis com MPS IV. **MATERIAL E MÉTODOS:** seis pacientes (4-13 anos) com MPS VI e seis pacientes (4-41 anos) com MPS IV-A, que não receberam reposição enzimática, foram submetidos ao exame ecocardiográfico, por um mesmo avaliador. **RESULTADOS:** 5/6 pacientes com MPS VI apresentaram acometimento da válvula mitral, na cúspide anterior; 3/6 pacientes apresentaram lesão valvar aórtica e disfunção diastólica tipo I; 1/6 apresentou aumento de átrio esquerdo; 1/6 falso tendão, transverso, em cavidade do ventrículo esquerdo e 1/6 não apresentou alterações ecocardiográficas. Nos pacientes MPS IV-A, 3/6 não apresentaram alterações cardíacas e 3/6 tinham refluxo aórtico leve e, dentre esses, 1/6 apresentou disfunção diastólica I; 2/6 apresentaram lesão valvar mitral, de cúspide anterior e outro de posterior, levando a um refluxo mitral de grau leve. **CONCLUSÕES:** O uso do ecocardiograma permitiu diagnosticar lesões cardíacas em 9/12 pacientes. A quase totalidade (5/6) dos pacientes com MPS VI tinha manifestações cardíacas, enquanto que apenas 3/6 pacientes com MPS IV-A apresentava comprometimento cardíaco, apesar de os pacientes com MPS IV-A estarem em uma faixa etária mais ampla, o que é um fator determinante nas manifestações clínicas de uma doença de depósito.

Palavras-chave: Mucopolissacaridose VI. Mucopolissacaridose IV. Doenças de Depósito Lisossômico. Erros Inatos do Metabolismo. Insuficiência da Valva Mitral.

SÍNDROME DE SMITH MAGENIS: RELATO DE CASO

**MEDEIROS, Paula Frassinetti Vasconcelos¹; JEHEE, Fernanda Sarquis²; EUGENIO, Pierre Vansant Oliveira¹;
PORDEUS, Ana Carolina Barbosa¹; COELHO, Mariana Cavalcanti¹**

(1) Universidade Federal de Campina Grande;

(2) Salomão e Zoppi Medicina Diagnóstica, São Paulo, SP

RESUMO

INTRODUÇÃO: A Síndrome de Smith-Magenis (SMS) é causada em 90% dos casos por uma deleção (3.7-Mb) localizada em 17p11.2 ou por mutações no gene RAI1, localizado na mesma região. Prevalência é estimada em 1:25.000 nascidos vivos podendo chegar até 1:15.000, sendo ambos os sexos igualmente afetados. Caracteriza-se clinicamente por anomalias múltiplas que incluem retardo mental, alterações do comportamento, déficit no desenvolvimento psicomotor e alterações do ciclo circadiano. O diagnóstico laboratorial pode ser confirmado por FISH ou MLPA. **OBJETIVO:** descrever os achados clínicos de um paciente com SMS comprovado através de MLPA. **METODOLOGIA:** análise retrospectiva descritiva do prontuário médico. **RESULTADOS:** JOS, 12 anos, sexo masculino, filho de pais não consangüíneos, nascido de parto eutócito, à termo, sem intercorrências no período neonatal, com queixa principal de retardo mental. Genitora referia ainda história de hipotonia, atraso significativo na linguagem, hiperatividade, distúrbio do sono e comportamento autodestrutivo. Ao exame físico, peso e altura adequados à idade, em puberdade (G3) e estigmas faciais: lábio inferior voltado para baixo, fronte proeminente, ponte nasal ampla, sinofre, orelhas grandes e descoladas. Ausência de braquicefalia e braquidactilia. Cariótipo: normal. Pesquisa de microdeleções/duplicações por MLPA: deleção em 4 das 5 sondas da região Smith Magenis. **CONCLUSÃO:** Apesar de uma análise retrospectiva dos dados clínicos do paciente pudesse sugerir a síndrome de Smith Magenis, esses achados clínicos se sobrepunham a inúmeras outras síndromes. A opção por aprofundar a pesquisa laboratorial com um método de pesquisa de microdeleções/duplicações em diversas regiões, como a MLPA, após cariótipo negativo, possibilitou o diagnóstico e otimizou os custos.

Palavras-chave: Síndrome de Smith Magenis. Deleção 17p11.2. MLPA.

MUCOLIPIDOSE TIPO III α/β : ASPECTOS CLÍNICOS, BIOQUÍMICOS E GENÉTICOS DE UM PACIENTE ADULTO.
ARTIGALÁS, Osvaldo^{1,2}; CURY, Gabriela³; ALEGRA, Taciane¹; NETTO, Cristina⁴; BRAULKE, Thomas⁵; REGO, Marisa⁵; MATTE, Ursula³; SCHWARTZ, Ida^{1,4}.

(1) Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular –UFRGS; (2) Hospital da Criança Conceição – GHC; (3) Centro de Terapia Gênica – HCPA; (4) Serviço de Genética Médica – HCPA; (5) Department of Biochemistry - University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Alemanha.

RESUMO

Introdução: Mucopolioses II/III (ML) são doenças monogênicas raras causadas pela atividade deficiente da enzima UDP-N-acetil-glicosamina-1-fosforotransferase, uma das enzimas responsáveis pela adição de resíduos manose 6-fosfato às hidrolases lisossômicas, e que é codificada pelos genes *GNPTAB* (frações α/β) e *GNPTG* (fração γ). Mutações em *GNPTAB* estão associadas às ML II (grave) ou III (atenuada), enquanto que mutações em *GNPTG* estão associadas à ML III. As ML provavelmente são subdiagnosticadas, seja pela semelhança do seu quadro clínico com as mucopolioses (MPS), seja pela complexidade do seu diagnóstico bioquímico e molecular. **Caso clínico:** Paciente masculino, 37 anos, encaminhado para avaliação por suspeita de MPS. Sem atraso cognitivo, filho de casal não-consanguíneo, com alterações esqueléticas desde os 10 anos. História familiar positiva (irmão mais novo com quadro clínico semelhante). Ao exame físico apresenta face grosseira, 59,9kg e 149cm de altura, sem opacificação corneana e presença de contraturas articulares. A investigação complementar evidenciou: radiografias com disostose múltipla, osteoporose lombar e displasia bilateral de quadril; espirometria com distúrbio ventilatório combinado grave; polissonografia normal; ecocardiograma com leve insuficiência das valvas mitral, aórtica e tricúspide. Encontrou-se redução da atividade enzimática em fibroblastos de alfa-iduronidase, arilsulfatase A, iduronato-sulfatase, neuraminidase, esfingomielinase, beta-galactosidase, alfa-fucosidase e beta-glicuronidase; e elevação, em plasma, das atividades das enzimas alfa-iduronidase, alfa-N-acetilglicosaminidase, alfa-manosidase, arilsulfatase A, hexosaminidase A e B. A análise de fosforilação de resíduos de manose (por *Western-blot*) mostrou diminuição significativa, enquanto o RT-PCR mostrou redução dos produtos de *GNPTAB* e *GNPTG*. O seqüenciamento de *GNPTG* não mostrou alterações, mas o seqüenciamento de *GNPTAB* identificou as mutações patogênicas c.1514G>A (p.C505Y) no éxon XII e c.1759C>T (p.R587X) no éxon XIII, sendo confirmado o diagnóstico de ML III α/β . **Conclusão:** Esse caso clínico ilustra a complexidade do diagnóstico clínico-bioquímico-genético das ML II/III, e sugere que exista relação entre a expressão de *GNPTG* e *GNPTAB*. **Apoio:** Rede MPS Brasil, CNPq.

Palavras-chave: Mucopoliose. GNPTAB. Descrição clínica. Doença lisossômica.

AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA DE PACIENTES BRASILEIROS COM DOENÇA DE GAUCHER, DOENÇA DE FABRY E MUCOPOLISSACARIDOSES

OLIVEIRA, FL¹; DORNELES, A²; NETTO, CBO³; KRUG BC.¹, ROCHA, N²;
PICON PD⁵; SCHWARTZ IVD.^{1,3,4}

¹Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul;

²Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul; ³Serviço de Genética Médica Hospital de Clínicas de Porto Alegre; ⁴Departamento de Genética; ⁵Departamento de Medicina Interna, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

RESUMO

Introdução: As doenças de Gaucher (DG), Fabry (DF) e Mucopolissacaridoses (MPS) constituem-se nos tipos mais frequentes de doenças lisossômicas (DL) tratados por terapia de reposição enzimática (TRE). No Brasil, até o presente momento, não há dados de avaliação da qualidade de vida (QV) de pacientes com DL. **Objetivo:** Avaliar a QV de uma amostra de pacientes brasileiros com DG, DF e MPS, por meio da aplicação do questionário SF-36. O SF-36 é composto por 9 domínios cuja pontuação varia de 0 a 100 (as pontuações maiores refletem uma melhor QV). **Método:** Foram avaliados os pacientes atendidos no ambulatório de DL do SGM/HCPA, Brasil, com idade superior a 12 anos. **Resultados:** Foram incluídos 44 pacientes (DG= 21, DF=14, MPS= 9 (MPS I=3; MPS II=2 MPSIV A= 2, MPS VI=2; média de idade=27,5±13,7; sexo masculino=27). **DG:** A pontuação dos domínios variou de 60,3 (aspectos sociais) a 75,8 (saúde mental). Quinze pacientes estavam recebendo TRE (DG tipo I= 14; DG tipo III= 1; média de tempo de tratamento: 4 anos ± 3,1) e 6 estavam sem tratamento específico (todos com tipo I). A comparação dos pacientes com e sem TRE mostrou que os mesmos diferem no domínio “dor” (p= 0,036, maior no grupo sem TRE). **DF:** A pontuação dos domínios variou de 53,5 (aspectos físicos) a 72,0 (aspectos sociais). Doze pacientes estavam recebendo TRE e dois estavam sem tratamento específico. Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre os grupos com e sem TRE em T1. **MPS:** A pontuação dos domínios variou de 45,0 (vitalidade) a 75,0 (aspectos sociais). Sete pacientes estavam recebendo TRE e dois estavam sem tratamento específico. **Conclusão:** Esta é a primeira vez que o SF-36 é usado em pacientes brasileiros com DL. Os valores encontrados parecem estar associados com a gravidade da doença clínica analisada. A TRE parece ter melhorado o estado geral de saúde dos pacientes com DG. **Apoio:** FIPE/HCPA, MCT/CNPq/MS-SCTIE-DECIT 37/2008 e 67/2009.

Palavras-chave: Gaucher. MSP. Fabry. Qualidade de Vida. SF-36.

HAPLÓTIPOS DA REGIÃO GÊNICA *CFTR* EM NÚCLEOS FAMILIARES DE PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA.

**FURGERI, Daniela Tenório¹; CORREIA, Cyntia Arivabeni de Araújo¹; BONADIA, Luciana Cardoso¹;
GONÇALVES, Claudia Estela¹; RUEDA, Lidiane Camila¹; BERTUZZO, Carmen Sílvia¹.**

(1) Faculdade de Ciências Médicas. Departamento de Genética Médica. Universidade Estadual de Campinas.

A Fibrose Cística (FC) é uma doença genética autossômica recessiva com incidência de 1/2.500 indivíduos e frequência de portadores de 1/25 nos indivíduos caucásicos. A doença é progressiva e apresenta obstrução respiratória crônica, infertilidade masculina, deficiência de ganho de peso e níveis elevados de eletrólitos no suor. O gene responsável pela doença é denominado *CFTR* (“Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Gene”). Mais de 1.000 mutações foram descritas em todo o gene. O defeito básico da FC está associado com a diminuição da condução de íons cloro através da membrana apical de células epiteliais. O objetivo desse trabalho foi verificar em uma amostra de núcleos familiares de pacientes com fibrose cística, os haplótipos existentes, a possibilidade de utilização de polimorfismos para diagnóstico pré-natal e pré-implantação e correlacionar a mutação $\Delta F508$ com os haplótipos encontrados. A análise de polimorfismos GATT foi realizada através da técnica da reação em cadeia da polimerase (PCR) e as análises dos polimorfismos MP6-D9, TUB09 e TUB18 foram realizadas através da PCR e digestão enzimática específica. Em nossa casuística, nove haplótipos diferentes foram encontrados em 39 cromossomos. Vinte e cinco estão ligados à mutação $\Delta F508$ e 14 ligados a outras mutações (não- $\Delta F508$). O haplótipo 6, +; G; C (GATT, MP6D9, TUB09 e TUB18) foi o mais frequente (48%) em cromossomos com o gene *CFTR* alterado e está fortemente ligado à mutação $\Delta F508$ (64%). Em 43% das famílias analisadas pelo menos um polimorfismo informativo foi encontrado para o diagnóstico pré-natal ou pré-implantação. Em conclusão, estes polimorfismos constituem um excelente grupo de marcadores genéticos, úteis para observar a transmissão dos alelos mutados em famílias de pacientes fibrocísticos, onde não é possível estabelecer o genótipo completo. De acordo com os resultados obtidos, estes polimorfismos poderão ser amplamente utilizados para o diagnóstico pré-natal e pré-implantação, cumprindo com o objetivo do trabalho.

Palavras-chave: Fibrose Cística. Polimorfismo. Haplótipo.

IMPLANTAÇÃO DE UM PROTOCOLO PARA A INVESTIGAÇÃO DE ESFINGOLIPIDOSES NA REGIÃO NORTE DO BRASIL

Franco, F.T.C.¹; Pará, C.B.P.R.¹; **Santana-da-Silva, L. C¹**.

¹ LABORATÓRIO DE ERROS INATOS DO METABOLISMO - INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS – UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ.

Introdução: As Doenças Lisossômicas de Depósito (DLD) são causadas por deficiências em genes que codificam enzimas relacionadas com a degradação lisossomal. As esfingolipidoses representam um importante grupo de DLD e são causadas pelo acúmulo de esfingolipídeos. **Objetivos:** Implantar no Laboratório de Erros Inatos do Metabolismo da UFPA um protocolo enzimático para a investigação das esfingolipidoses Gangliosidose GM2 (doença de Tay-Sachs e Sandhoff), doença de Gaucher, Leucodistrofia Metacromática e doença de Fabry. **Material e métodos:** Foram coletados 10 mL de sangue periférico com heparina de 30 indivíduos sadios para análise da quantificação das enzimas β -glicosidase (β -glico), Arilsulfatase A (ASA), α -galactosidase (α -gal) e Hexosaminidases (hex) em leucócitos e α -gal e Hex no plasma. A atividade enzimática foi expressa em nmoles/h/mg de proteína em leucócitos e nmoles/h/mL no plasma. Hexosaminidase A foi expressa em porcentagem pela atividade total das hexosaminidases (% hex A). **Resultados:** A atividade da ASA variou de 5,58 a 22,2 nmoles/h/mg proteína (valor de referência 5-20 nmoles/h/mg proteína); a atividade enzimática da β -glico variou de 5,35 a 28,48 nmoles/h/mg proteína (valor de referência 10-45 nmoles/h/mg proteína); a atividade enzimática da α -gal variou de 9,72 a 41,81 nmoles/h/mL e em leucócitos de 30,16 a 113,62 nmoles/h/mg proteína (valor de referência 8,9-39 nmoles/h/mL e 26-53 nmoles/h/mg proteína); a atividade enzimática das hex totais variou de 327,66 a 2472,86 nmoles/h/mg proteína em leucócitos e no plasma de 956,15 a 3097,5 nmoles/h/mL (valor de referência 552-1662 nmoles/h/mg proteína em leucócito e 1000-2860 nmoles/h/mL no plasma) e a %hex A em leucócito variou de 45% a 83% e no plasma variou de 58% a 84% (valor de referência 48-89% em leucócito e 45-72% no plasma). **Conclusão:** Os valores encontrados não diferiram da literatura. Esse tipo de abordagem é extremamente importante, uma vez que, existe somente um centro de referência de EIM no norte do país.

Palavras-chave: Esfingolipidoses, doenças de depósito lisossômico, atividade enzimática.

Paciente com monossomia parcial do cromossomo 21q e múltiplas malformações

Loures, BM¹; Victória, MML²; Barros, CA²; Leite, HV^{2,3}; Cabral, ACV^{2,4}; Carvalho, MRS⁵; Linhares, ND⁶; Aguiar, RALP⁷

(1)Residente de Genética Médica do Hospital das Clínicas/UFMG; (2) Centro de Medicina Fetal do Hospital das Clínicas/UFMG; (3) Professor adjunto do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da UFMG; (4) Professor titular do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da UFMG; (5) Professora adjunta do departamento de Biologia Geral do Instituto de Ciências Biológicas da UFMG; (6) Coordenadora da seção de Citogenética do Laboratório Central do Hospital das Clínicas/UFMG; (7) Professor associado do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da UFMG

INTRODUÇÃO: Nas monossomias do cromossomo 21 algumas manifestações como crescimento intra-uterino restrito, hipertonia, defeitos cardíacos, retardo mental, baixa implantação de orelhas e fendas palpebrais inclinadas para baixo ocorrem com frequência. Existe, entretanto, variabilidade fenotípica importante nessas monossomias que parece depender, principalmente, da região do cromossomo 21 ausente. **OBJETIVO:** Contribuir para melhor esclarecimento da relação genótipo/fenótipo nas monossomias parciais do cromossomo 21. **METODOLOGIA:** Paciente neomorto, sexo masculino, nasceu de parto vaginal, a termo, com peso, comprimento e perímetro cefálico abaixo do percentil 3 para idade gestacional. Apresentava malformações em sistema nervoso central, coluna vertebral, renais, oculares, auriculares, além de hipotonia axial e hipertonia de membros, criptorquidia, dismorfismos faciais e fenda palatina. **RESULTADOS:** Realizados cariótipos pré e pós-natais que exibiram o seguinte resultado: 46,XY,del(21)(q22.1). **CONCLUSÃO:** A microdeleção no cromossomo 21q22.1 encontrada sugere ser essa uma região crítica do cromossomo 21 causadora de malformações múltiplas, algumas coincidentes com fenótipos já descritos e outras adicionais, e prognóstico reservado. Cariotipagem de células sanguíneas dos pais e estudos moleculares do probando encontram-se em andamento.

Palavras-chave: Trissomia parcial. Cromossomo 21q. Múltiplas malformações.

Paciente com cariótipo 46,XY,der(10)t(3;10)(q21;q26) e múltiplas malformações

Loures, BM¹; Galvão, HC¹; Chami, AM¹; Roque, RQ¹; Carvalho, MRS²; Linhares, ND³; Aguiar, MJB⁴

(1) Residente de Genética Médica do Hospital das Clínicas/UFMG; (2) Professora adjunta do departamento de Biologia Geral do Instituto de Ciência Biológicas da UFMG; (3) Coordenadora da seção de Citogenética do Laboratório Central do Hospital das Clínicas/UFMG; (4) Professor, doutor, do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da UFMG e membro do Serviço Especial de Genética Médica do Hospital das Clínicas/UFMG

INTRODUÇÃO: As trissomias parciais do cromossomo 3 e monossomias parciais do cromossomo 10 apresentam fenótipos distintos e bem descritos pela literatura médica. Entretanto, há poucos casos descritos de sua coexistência. **OBJETIVO:** Contribuir para melhor esclarecimento da relação genótipo/fenótipo nas trissomias parciais do cromossomo 3 e monossomias parciais do cromossomo 10 e de sua interação. **METODOLOGIA:** Paciente, do sexo masculino, nasceu de parto vaginal, pré-termo, com peso, comprimento e perímetro cefálico normais. Apresenta fenótipo semelhante ao da Síndrome de Brachmann de Lange, além de malformações cardíacas e dos sistemas nervoso central e genito-urinário. **RESULTADOS:** O probando apresenta cariótipo pré-natal: 46,XY,add(10)(q26) e pós-natal: 46,XY,der(10)t(3;10)(q21;q26). Sua mãe apresenta o seguinte cariótipo: 46,XX,t(3;10)(q21;q26). **CONCLUSÃO:** As trissomias parciais do braço longo do cromossomo 3 apresentam fenótipo semelhante àquele da Síndrome de Brachmann de Lange. A região crítica para manifestação desse fenótipo parece ser distal à 3q26.3, compatível com a alteração cromossômica encontrada nesse caso. Já as monossomias parciais do braço longo do cromossomo 10 associam-se a anomalias cardíacas e genitais (além de retardo do crescimento, retardo mental, microcefalia, malformações auriculares e dismorfismos faciais). Desse modo, parece haver uma sobreposição fenotípica causada tanto pela trissomia parcial do cromossomo 3 quanto pela monossomia parcial do 10. Estudos moleculares do probando encontram-se em andamento.

Palavras-chave: Trissomia do cromossomo 3. Monossomia do cromossomo 10. Múltiplas malformações.

**ESTUDO MORFOLÓGICO EM 79 NECRÓPSIAS DE NEONATOS COM ANOMALIAS
CONGÊNITAS (AC) NASCIDOS NO INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA (IFF) ENTRE 2009
-2010**

**OLIVEIRA, Vivian G.; SEQUEIRA, Cecília M.O.A. ; BARTH, Anneliese L.; HOROVITZ, Dafne D.G.;
LLERENA, Juan C. ; VILLAR, Maria Auxiliadora; MAGALHÃES, Tatiana S.P.C. ; SERAO, Cássio L.C. ;
PORTELA, Wélida S.; ESPOSITO, Ana Carolina; SCHMIDT, Cláudio B; FONSECA, Gustavo, G. G.**

Instituto Fernandes Figueira – IFF – Rio de Janeiro - RJ

RESUMO

INTRODUÇÃO: A necropsia feto-placentária é padrão ouro para descrição das AC, pois identifica aquelas não visualizadas pela ultrassonografia fetal e correlaciona diagnóstico pré-natal com pós-natal. Dividem-se segundo o erro de morfogênese primário, diferenciando-os em fatores intrínsecos e extrínsecos ao feto. É, portanto, ferramenta fundamental visando o aconselhamento genético (AG) e definição do risco de recorrência, fatores predisponentes e medidas preventivas. **OBJETIVO:** Determinar a frequência e mecanismos de origem das AC nos seguintes grupos: A) malformação isolada; B) malformação múltipla; C) deformação; D) disrupção; E) displasia. **METODOLOGIA:** Análise retrospectiva dos laudos de 79 necropsias de natimortos ou neomortos com AC, nascidos no Estudo Colaborativo Latino Americano de Malformações Congênitas (ECLAMC-A05/IFF), no período de março/2009 a março/2010. **RESULTADOS:** Grupo A: 13 casos (16,45%), com 69,2% relacionado a defeito de fechamento de tubo neural. Grupo B: 54 casos (68,3%), dentre eles 25 casos de síndromes malformativas com 46,2% relacionada a provável anomalia cromossômica, 18 casos (33,3%) de associação de malformações e 11 casos (20,3%) de sequência de malformação. Nenhum caso no grupo C. Grupo D: 09 casos (11,39%), compreendendo gastrosquise, síndrome de Moebius, sequência da banda amniótica, complexo limb-body-wall e sirenômelia. Grupo E: 03 casos (3,79%) de displasia esquelética compreendendo nanismo tanatofórico, osteogênese imperfeita tipo 2 e platispondilia tipo Torrance. **CONCLUSÕES:** O grupo das malformações seja defeito único ou múltiplo foi responsável pela maioria das AC em nossa casuística, demonstrando a importância dos fatores intrínsecos como causa primária destes eventos. As síndromes de malformação devida à provável anomalia cromossômica, por sua vez, representaram um grupo significativo, reforçando a indicação de análise citogenética pré-natal ou pós-natal imediato em fetos com múltiplas AC.

Palavras-chave: Anomalia congênita. Malformação. Necropsia.

CONSTRUÇÃO DE UM INSTRUMENTO DE AVALIAÇÃO DE QUALIDADE DE VIDA PARA AS MUCOPOLISSACARIDOSES: DESCRIÇÃO DA ETAPA DOS GRUPOS FOCAIS

**Rocha, NS¹; Costa, LS¹; Protas, J.¹; Marchiori, F.²; Maia, H³; Ribeiro, M⁴ Guerreiro, LB³; Santos, E¹;
Ruas, N¹; Acosta, A⁵; Schwartz, I¹ em nome do grupo de estudos de qualidade de vida em MPS**

(1) Universidade Federal do Rio Grande do Sul, (2) Pontifícia Universidade do Rio Grande do Sul, (3) Universidade Federal Fluminense, (4) Universidade Federal do Rio de Janeiro, (5) Universidade Federal da Bahia

RESUMO

INTRODUÇÃO: A qualidade de vida (QV) dos pacientes com Mucopolissacaridoses (MPS) não tem sido estudada seja por instrumentos genéricos ou específicos. **OBJETIVO:** Construir e validar um questionário para avaliação de QV para MPS, apresentando neste momento a etapa dos grupos focais (GF). **METODOLOGIA:** A técnica do GF é um método de pesquisa qualitativa utilizado no entendimento de como se formam as diferentes percepções e atitudes acerca de um conceito ou fato. No presente estudo, o conceito de QV foi discutido a partir das facetas (41 questões) sugeridas pelo GF de especialistas. Os GF foram compostos por profissionais de saúde; cuidadores ou familiares; crianças; adolescentes; e adultos com MPS. **RESULTADOS:** O GF de especialistas gerou 41 questões (perguntas) que compuseram as 3 versões do instrumento: crianças (8-12 anos), adolescentes (12-16 anos) e adultos (maiores de 16 anos). Os GF (08) foram conduzidos em Porto Alegre-RS e no Rio de Janeiro-RJ e tiveram duração mínima de 1 hora e 20 minutos (adolescentes de Porto Alegre) e máxima de 3 horas e 20 minutos (profissionais da saúde-Porto Alegre). Quanto ao número de participantes, tiveram no mínimo 2 (adolescentes-Porto Alegre) e no máximo 12 participantes (profissionais da saúde-Porto Alegre). Apesar de poderem rever ou modificar as perguntas propostas pelo painel de especialistas, os GF confirmaram na sua maioria estas questões. Foram questões consensuais entre todos os GF as facetas: escola, felicidade, propósito de vida, religiosidade, dor, estabilidade e confiança no tratamento, relacionamento com a família e com os profissionais de saúde, resignação e sentido da vida. O domínio psicológico foi o mais discutido entre todos os grupos. **DISCUSSÃO:** A partir dos GF, identificamos que as questões têm boa compreensão, além de serem muitas delas consensuais e semelhantes às sugeridas no GF de especialistas. Também apontou os principais aspectos que devem ser mantidos, ou até mesmo excluídos, do questionário final para as diferentes faixas-etárias (crianças, adolescentes e adultos).

Palavras-chave: Mucopolissacaridose. Qualidade de Vida, Grupo focal, questionários

Apoio: MCT/CNPq/MS-SCTIE-DECIT Editais 037/2008 e 067/2009

Avaliação de Tecnologias de Saúde para as Doenças Raras: um modelo markoviano para Doença de Fabry (DF), Terapia de Reposição Enzimática considerando (TRE).

VINHAS DE SOUZA, Monica¹; SCHWARTZ, Ida Vanessa Doederlein^{1,2}.

(1) Universidade Federal do Rio Grande do Sul/UFRGS; (2) Serviço de Genética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre/HCPA.

RESUMO

A Doença de Fabry (DF) é uma doença lisossomal, de herança ligada ao X, causada pela deficiência da enzima alfaGAL-A. Sua incidência no Brasil é desconhecida, no mundo é estimada em 1:40.000-1:100.000 dos RNs masculinos. A deficiência desta enzima leva ao acúmulo de GB3 nas células, e a DF evolui com neuropatia periférica, doença cerebrovascular e cardiovascular e insuficiência renal. A insuficiência renal é a principal causa de morbi-mortalidade nesta população e sua fase final inclui diálise. Existem duas enzimas recombinantes licenciadas para a terapia de reposição enzimática (TRE) na DF: a agalsidase alfa licenciada apenas na Europa, e a agalsidase beta licenciada no Brasil e no resto do mundo. Seus custos são altos, cerca de 170 mil dólares/paciente/ano. Porém, a hemodiálise é também um procedimento de alto custo realizado em centros de alta complexidade. Construímos um modelo markoviano para avaliar o desenvolvimento de doença renal na DF, levando em conta a probabilidade de evolução da doença renal naqueles tratados e não tratados com TRE. Avaliamos ainda os custos e custo-efetividade associados. A metodologia empregada envolveu um modelo markoviano com 4 estágios de doença renal e ciclos temporais fixos de um ano. As probabilidades de mudança de estágios com e sem TRE foram avaliadas. A perspectiva adotada foi a do SUS. Como resultado principal o modelo mostrou uma significativa redução na probabilidade de evolução da doença renal com uso da TRE naqueles tratados em estágios iniciais da disfunção renal. O modelo não incluiu os aspectos da qualidade de vida que serão adicionados numa nova avaliação. Um aspecto relevante foi que nosso modelo utilizou-se de desfechos clínicos, algo inovador na área de avaliação de tecnologias de saúde (ATS) no campo das doenças raras. A modelagem de ATS para doenças raras é ainda um tópico em desenvolvimento. **Apoio CNPq /MS-SCTIE-DECITn33/2007 e 37/2008.**

Palavras-chave: Avaliação de Tecnologias de Saúde. Doença de Fabry. Doenças Raras. Terapia de Reposição Enzimática.

DELEÇÃO DISTAL DE BRAÇO LONGO DO CROMOSSOMO 1. ACHADOS CLÍNICO-RADIOLÓGICOS.

RODOVALHO-DORIQUEI, Maria Juliana^{1,2}; OLIVEIRA, Liliane Bernardes de¹; CRUZ, Mayara Araújo¹; COSTA, Jéssica Mendes¹; LIMA, Jéssica Rodrigues de¹; DIAS, Líssia Maria Souza³; CARVALHO, Patrícia da Silva Sousa¹; LAMY, Zeni Carvalho¹.

(1) Universidade Federal do Maranhão; (2) APAE São Luís/MA; (3) Clínica Escola Santa Edwiges - APAE São Luís/CEST

RESUMO

INTRODUÇÃO: A deleção distal de braço longo do cromossomo 1 é a mais comum das deleções 1q e as manifestações clínicas incluem déficit de crescimento, retardo psicomotor, anomalias crânio-faciais (microbraquicefalia, trigonocefalia, hipertelorismo, retrognatia), agenesia de corpo caloso, anomalias de mãos e pés, cardiopatias congênicas e anomalias esqueléticas e genitais. **OBJETIVO:** Descrever um caso com deleção distal do braço longo do cromossomo 1. **RELATO DE CASO:** Menino de 2 anos, filho de pais jovens, não consanguíneos, mãe G4P4A0. Mãe nega uso de teratógenos ou outras intercorrências durante a gestação. Nega também presença de anomalias congênicas em familiares. Menor nasceu de parto vaginal, a termo, com 2800g, 48cm de comprimento, PC=31cm (<p3) e Apgar 8 e 9 no 1º e 5º minuto, respectivamente. Ao exame físico foram observados: 80cm de comprimento(<p3), PC: 43cm (<<<p3), baixa estatura proporcionada, microcefalia, sutura metópica proeminente, retração bitemporal, epicanto bilateral, raiz nasal baixa, narinas antevertidas, orelhas baixo implantadas e proeminentes, filtro nasolabial longo e apagado, rima bucal com cantos voltados para baixo, lábios finos, hiperextensibilidade articular, braquidactilia, pé direito com posição em valgo durante a marcha, pênis medindo 4cm, embutido, testículos tópicos. Exames complementares: tomografia computadorizada de crânio com janela óssea evidenciou trigonocefalia e agenesia parcial de corpo caloso; radiografias revelaram coxa vara bilateralmente, hipoplasia de falanges distais, coluna sem alterações; BERA, ecocardiografia e ultra-sonografia de abdome total mostraram-se normais. À análise citogenética observou-se deleção distal 1q, cariótipo 46,XY,del(1)(q43). **CONCLUSÃO:** A deleção distal 1q independente do ponto de quebra cromossômica apresenta características fenotípicas semelhantes. Porém, a correlação entre as regiões deletadas e os dados clínicos pode permitir uma melhor assistência aos afetados e seus familiares. Indica-se também a realização do cariótipo dos pais para orientação sobre risco de recorrência. Ressalta-se a importância da monitoração clínica, da estimulação precoce dos afetados e do Aconselhamento Genético.

Palavras-chave: Alteração cromossômica estrutural. Cromossomo 1. Deleção distal 1q.

Referências:

BOLAND, E; CLAYTON-SMITH, J; WOO, VG; MCKEE, S; MANSON, FDC; MEDNE, L; ZACKAI, E; SWANSON, EA; FITZPATRICK, D; MILLEN, KJ; SHERR, EH; DOBYNS, WB. AND GRAEME C. M. BLACK. *Mapping of Deletion and Translocation Breakpoints in 1q44 Implicates the Serine/Threonine Kinase AKT3 in Postnatal Microcephaly and Agenesis of the Corpus Callosum.* The American Journal of Human Genetics 2007; 81:292-303.

GENTILE, M; DI CARLO, A; VOLPE, P; PANSINI, A; NANNA, P; VALENZANO, MC; BUONADONNA, AL. *FISH and Cytogenetic Characterization of a Terminal Chromosome 1q Deletion: Clinical Case Report and Phenotypic Implications.* American Journal of Medical Genetics 2003; 117A:251-254.

GORLIN, JJ; COHEN JR, MM; HENNEKAM, RC. *Syndromes of the head and neck*. 4^a ed. London: Oxford University Press, 2001. p.76-77.

LO, LJ; NOORDHOFF, MS; HUANG, CS; CHEN, KT; CHEN, YR. *Proximal deletion of the long arm of chromosome 1: [del(1)(q23-q25)]*. *Cleft Palate-Craniofacial Journal* 1993; 30(6):586-589.

SCHINZEL, A. *Catalogue of Unbalanced Chromosome Aberrations in Man*. 2^a ed. Berlin: Walter de Gruyter, 2001. p.39-51.

**EFEITO DA MUTAÇÃO NO AMINOÁCIDO 112 DO GENE DA ALFA-
GALACTOSIDASE A EM SEU PROCESSAMENTO PÓS-TRADUÇÃO**

**TURAÇA, L.T¹; PESSOA, J.G¹; TEIXEIRA, V.D¹; MOTTA, F.L¹; D'ALMEIDA, V²;
RESENDE, P.P.T³; MARTINS A.M⁴; MUÑOZ-ROJAS M.V⁵; PESQUERO, J.B¹**

(1) Departamento de Biofísica/UNIFESP; (2) Depto de Psicobiologia/UNIFESP;

(3) Clínica do Rim, Renalclin; (4) Centro de referência em Erros Inatos do Metabolismo/UNIFESP;

(5) Genzyme do Brasil

Resumo

A Doença de Fabry (DF) é um erro inato do metabolismo caracterizado por uma alteração na via catabólica dos glicoesfingolipídeos, resultante de falhas da enzima lisossômica alfa-galactosidase A (AGAL), ligada ao cromossomo X. Os principais sintomas são: intolerância ao calor e frio, comprometimentos renais, cardíacos e cerebrovasculares. O objetivo do nosso trabalho é avaliar a influência da mutação no aminoácido 112 sobre o processamento da AGAL e do polimorfismo na região 5' não traduzida no quadro clínico dos pacientes. Para determinarmos possíveis mutações no gene da AGAL, foi feita a extração de DNA genômico a partir de sangue e o sequenciamento dos 7 exons. Para a análise da enzima foram isolados os leucócitos para posterior extração de proteínas e análise por *western blot*. Neste trabalho foi encontrada uma alteração (C>T) na região 5' não traduzida, localizada a -10 pb do código de iniciação ATG em dois pacientes. Essa alteração é descrita como um polimorfismo, não estando associada a um quadro clínico característico da doença de Fabry. Interessantemente, um dos portadores desse polimorfismo apresenta baixa atividade enzimática, sinais clássicos da DF como alteração renal e dores neuropáticas. O outro paciente possui, além dessa alteração, uma mutação localizada no exon 2 (R112C), apresentando também baixa atividade enzimática, sintomas da DF como alteração renal, gastrointestinal e cardíaca; dor em extremidades; e intolerância ao calor e ao frio. A análise por *western blot* demonstrou uma alteração no padrão de bandas da enzima, na qual se observa a formação em quantidade maior do precursor da enzima (50 KDa) em relação à forma ativa, apenas no paciente portador das duas mutações. Estes resultados demonstram pela primeira vez um importante efeito da mutação no aminoácido 112 do gene da AGAL em seu processamento pós-tradução e uma possível influência do polimorfismo -10 na região 5' na DF.

Palavras-chaves: alfa-galactosidase A. Fabry. Mutação. Polimorfismo. pós-tradução.

HIPERFENILALANINEMIA MATERNA: A IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO PRÉ NATAL PRECOCE

Souza, Arina Tavares¹; LOPEZ, Agueda Isabel Acela¹; DUARTE, Yurena E. F. M.¹; FERREIRA, Mariana Ribeiro¹; GIULIANI, Liane de Rosso¹²; BOTELHO, José Augusto de Oliveira²; CAMY, Thays da Silva Nogueira²; SILVA, Juliana de Lima Lupion²; PEREIRA, Aladine N²; RODRIGUES, Josimara Cristiane²; SOUZA, Cátia Santos²

(1) Fundação Faculdade de Medicina Dr. Helio Mandeta/ UFMS; (2) Instituto de Pesquisas, Ensino e Diagnóstico/APAE de Campo Grande-MS;

RESUMO

Introdução: A fenilcetonúria (PKU) é uma aminoacidopatia de herança autossômica recessiva, com mutação em gene localizado no cromossomo 12, codificante da enzima fenilalanina hidroxilase (PAH), que metaboliza a fenilalanina. Nas gestantes com PKU, a fenilalanina possui ação teratogênica sobre o feto que pode nascer com microcefalia, baixo peso e outras anomalias congênitas, e evoluir com atraso no desenvolvimento e deficiência mental. Porém o diagnóstico precoce com acompanhamento nutricional previne estes efeitos. **Objetivos:** Descrever 2 irmãs com hiperfenilalaninemia, uma diagnosticada e tratada durante a gestação e outra cujo diagnóstico foi realizado 2 anos e 10 meses após o nascimento do filho; com o objetivo de destacar a importância da triagem pré-natal da fenilcetonúria materna. **Métodos:** SASS, 24 anos, Gesta:1/Para:0/Aborto:0, com história de atraso DNPM e deficiência cognitiva leve. Gestante, encaminhada para o ambulatório multidisciplinar de pré-natal com 13 semanas, por triagem pré natal de fenilcetonúria materna elevada (10,5mg/dl). Inicia tratamento dietético com fórmula específica, mantendo seguimento mensal com equipe. Segunda dosagem de fenilalanina (após 15 dias de dieta)= 7,99 mg/dl; as posteriores não subiram além de 3,54mg/dl. A gestação evoluiu bem apesar do pouco aumento de peso da mãe (8 quilos). O feto evoluiu sem restrição de crescimento intra-uterino, nasce de parto cesárea a termo, menina, 3100g, 49 cm de estatura e 34 cm de perímetro cefálico, sem anomalias congênitas, última avaliação aos 12 meses com DNPM normal. Irmã MASS, 26 anos Gesta:1/Para:1/Aborto:0; exame de fenilalanina= 9,63; cujo filho sexo masculino com atraso DNPM. Na gestação não foi diagnosticado hiperfenilalaninemia, portanto não fez dieta. **Conclusões:** Sabemos da importância em acompanhar as pacientes já conhecidas pela triagem neonatal na sua adolescência e vida adulta durante a sua gestação. No entanto a triagem de fenilalanina sanguínea em gestantes também é fundamental uma vez que a triagem neonatal não abrange 100% dos nascimentos.

Palavras-chave: fenilcetonúria materna; hiperfenilalaninemia; gestação de alto risco; teratogênico.

EXPERIENCE WITH ENZYME REPLACEMENT THERAPY ON VERY YOUNG MUCOPOLYSACCHARIDOSIS VI PATIENTS*

Giuliani Liane¹ Horovitz Dafne² Ribeiro Erlane³ Acosta Angelina⁴ Bezerra Kalina⁵ Magalhães Tatiana²
Palhares Durval¹ Cardoso Laércio⁴ Vieira Taiane⁶ Giugliani Roberto^{6,7}

¹Department of Pediatrics/UFMS, Campo Grande, MS, Brazil ²Medical Genetics Center/IFF/FIOCRUZ, Rio de Janeiro, RJ, Brazil ³Hospital Geral Albert Sabin, Fortaleza, CE, Brazil ⁴Medical Genetics Service/HUPES/UFBA, Salvador, BA, Brazil ⁵Faculdade de Medicina Christus, Fortaleza, CE, Brazil ⁶Medical Genetics Service/HCPA and PPGCM/UFRGS, Porto Alegre, RS, Brazil ⁷Department of Genetics/UFRGS and INAGEMP, Porto Alegre, RS, Brazil

Background: Mucopolysaccharidosis VI (MPS VI) is caused by a deficiency of the lysosomal enzyme N-acetylgalactosamine-4-sulphatase. Enzyme replacement therapy (ERT) has been shown clinically benefit for patients older than 6 years. **Objective:** To report four unrelated MPS VI patients who started ERT under one year. **Methods:** Patients were followed in different Brazilian centers, where data was collected before first infusion (BL) and around 6, 12, 26 and 52 weeks of ERT. A structured formulary was used to collect data. **Results:** PATIENT 1: female, age at diagnosis (AD) 8 months, started ERT at 10 months; BL presented pectus carinatum, joint stiffness, cardiopathy and skeletal abnormalities; with ERT glycosaminoglicans (GAGs) decreased; spinal cord compression was diagnosed after 6 months. PATIENT 2: male, prenatal diagnosis, first infusion at 5 days, no abnormalities at BL; during the 5th infusion presented O₂ desaturation with perioral cyanosis; picture was mild, episode not considered as IAR; he presented difficulty with venous access associated to social issues impacted on compliance; PATIENT 3: male, AD 4 months, started ERT at 6 months, no abnormalities at BL; with ERT decrease on GAGs. PATIENT 4: male, AD 2 months, started ERT at 4 months; at BL presented typical facial features and skeletal abnormalities; with ERT GAGs decreased. **Conclusions:** ERT was well tolerated by these very young MPS VI patients, and led to a decrease in urinary GAGs. Although disease progression signs were observed in some patients, we believe that starting ERT in young patients can improve the clinical outcome.

Key words: Mucopolysaccharidosis VI, Enzyme Replacement Therapy, Early treatment

**DIAGNÓSTICO MOLECULAR CONFIRMANDO SÍNDROME DA CÓRNEA FRÁGIL
(BRITTLE CORNEA SYNDROME) EM PACIENTE COM QUADRO CLÍNICO SUGESTIVO DE
EHLERS-DANLOS TIPO VI. RELATO DE CASO.**

Serao, Cassio L.C.¹; Portela, Wélida S.¹; Esposito, Ana Carolina¹; Oliveira, Vivian G.¹; Sequeira, Cecília M.O.A.¹; Barth, Anneliese O.¹; Schmidt, Cláudio B.¹; Fonseca, Gustavo G.G.¹; Villar, Maria Auxiliadora¹; Llerena, Juan C.¹; Horovitz, Dafne D.G.¹.

1- Instituto Fernandes Figueira / FIOCRUZ - Rio de Janeiro

INTRODUÇÃO: A Síndrome de Brittle Córnea (SBC ou Síndrome da Córnea Frágil) é uma variante da Síndrome de Ehlers Danlos cifoesciolótica (EDS-VI), autossômica recessiva, caracterizada por fragilidade corneana, ceratocone ou ceratoglobus e lassidez ligamentar. **RELATO DE CASO:** Paciente encaminhado aos 4 anos por dismorfias faciais, luxação de cotovelo, fragilidade vascular e dupla consanguinidade parental. Apresentava macrocefalia, frontal proeminente, perfil plano, narinas antevertidas, opacificação corneana, catarata, ceratocone, frouxidão ligamentar, *genu recurvatum*, desenvolvimento neuropsicomotor e pondero-estatural normais. Sugerido diagnóstico de EDS-VI. Ao longo do acompanhamento foram aventadas e descartadas Síndrome de Stickler, homocistinúria e síndrome de genes contíguos envolvendo o cromossomo 12. Aos 7 anos detectada estatura superior ao padrão familiar (envergadura normal); aos 14 anos disacusia (desarticulação da cadeia ossicular) e miopia; aos 19 anos escoliose dorsilombar esquerda importante e rotura corneana pós-traumática. **RESULTADOS:** Citogenética e investigação metabólica normais; razão deoxipiridinolina/piridinolina urinária (alteração de colágenos urinários específica para EDS-VI-A) normal. Procedeu-se então com investigação molecular, que revelou mutação R2970X no gene ZNF469 em homozigose, confirmando a SBC. **DISCUSSÃO:** A SBC, ou EDS-VI-B, é uma variante de EDS-VI-A sem alteração urinária. Distinguem-se clinicamente por EDS-VI-A apresentar habitus marfanóide, hipotonia neonatal, cifoesciolose na primeira infância e óbito entre 20-50 anos por insuficiência cardiopulmonar. Rotura corneana é mais freqüente na SBC, enquanto a EDS-VI-A afeta mais a esclera. Manejo oftalmológico na SBC requer maior cautela, por rotura aos mínimos traumas. Etiologicamente, EDS-VI-A relaciona-se a mutações no gene da lisil-hidroxilase, expresso no colágeno, enquanto SBC relaciona-se ao gene ZNF469, com ação na organização das fibras de colágeno. **CONCLUSÃO:** SBC e EDS-VI-A são condições clinicamente semelhantes com evolução drasticamente diferentes, podendo ser discriminadas por criteriosa avaliação clínica, colágenos urinários e complementação por diagnóstico molecular. Distingui-las permite melhor orientação clínica e prognostica, sobretudo quanto ao manejo oftalmológico.

Palavras-chave: Síndrome da Córnea Frágil. Brittle Cornea Syndrome. Ehlers-Danlos tipo VI.

DISPLASIAS ESQUELÉTICAS: DIAGNÓSTICO ULTRASSONOGRÁFICO x DIAGNÓSTICO PÓS-NATAL

ESPOSITO, Ana C.; OLIVEIRA, Vivian G.; SEQUEIRA, Cecília M.O.A. ; BARTH, Anneliese L.; SERAO, Cassio L.C. ; PORTELA, Wélida S.; SCHMIDT, Cláudio B; FONSECA, Gustavo, G.G.; VILLAR, Maria Auxiliadora; HOROVITZ, Dafne D.G.; LLERENA, Juan C.

Instituto Fernandes Figueira – IFF – Rio de Janeiro - RJ

RESUMO

INTRODUÇÃO: As displasias esqueléticas (DE) constituem um grupo heterogêneo de patologias que afetam o desenvolvimento dos tecidos ósseo e cartilaginoso, apresentando diferentes tipos de herança. Aproximadamente 20 delas são letais, associadas à nati ou neomortalidade. A gravidade das DE está diretamente relacionada à circunferência torácica, hipoplasia pulmonar e insuficiência respiratória. Muitas malformações fetais podem ser suspeitadas durante o exame ultrassonográfico gestacional (USG). A partir da 11ª semana de gestação os ossos longos podem ser medidos com acurácia satisfatória, contribuindo para a suspeita de DE. Entretanto, o diagnóstico definitivo é realizado a partir da identificação de características radiográficas específicas. **OBJETIVO:** Comparar achados de USG com radiografias pós-natais e analisar os resultados como concordantes (diagnóstico ultrassonográfico compatível com diagnóstico pós-natal), concordantes parcialmente (USG sugere apenas displasia esquelética sem definição diagnóstica) ou discordantes (diagnóstico USG não confere com o pós-natal). **MATERIAL E MÉTODO:** Avaliação retrospectiva dos casos suspeitados ou confirmados de DE nascidos no Instituto Fernandes Figueira no período de março/2007 a junho/2010 por meio de revisão de prontuário, USG, resultados de necropsias e características radiológicas pós-natais. **RESULTADO:** No período estudado foram registrados 3653 nascimentos, sendo 1063 com algum tipo de malformação congênita. Destes, 30 apresentaram suspeita diagnóstica ao USG ou diagnóstico pós-natal de DE. Dos casos confirmados, 5 foram concordantes, 13 parcialmente concordantes e 10 discordantes. Em 2 casos não foi possível estabelecer um diagnóstico específico pós-natal por ausência de exame radiológico. **CONCLUSÃO:** Com os avanços da USG na visualização das malformações fetais, o diagnóstico de DE pode ser sugerido, mas não definido. A realização de radiografia de esqueleto do afetado, ainda que nati ou neomorto, é fundamental para definição diagnóstica, prognóstico e acompanhamento clínico. A conclusão diagnóstica correta possibilita o aconselhamento genético familiar quanto aos riscos de recorrência das DE, uma vez que estas apresentam padrões distintos de herança genética.

Palavras-chave: Displasia esquelética. Ultrassonografia obstétrica. Diagnóstico. Radiografia.

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA SÍNDROME VELOCARDIOFACIAL: RESULTADOS PRELIMINARES DE ESTUDO MULTICÊNTRICO

VIEIRA, Társis Paiva¹; MONTEIRO, Fabíola Paoli¹; SGARDIOLI, Ilária Cristina¹; de SOUZA, Laiara Cristina¹; FELIX, Temis Maria²; BERNARDI, Pricila³; MOUMBARCH, Rômulo⁴; de SOUZA, Josiane⁵; FETT-CONTE, Agnes⁶; KIM, Chong Ae⁷; GOLONI-BERTOLLO, Eny Maria⁶; LEAL, Gabriela Ferraz⁸; RIBEIRO, Erlane Marques⁹; MONLLEÓ, Isabella Lopes¹⁰; GIL-da-SILVA-LOPES, Vera Lúcia¹.

- (1) Universidade Estadual de Campinas – FCM – Departamento de Genética Médica – Laboratório de Citogenética Humana; (2) Hospital de Clínicas de Porto Alegre - Serviço de Genética Médica; (3) Universidade Federal de Santa Catarina - Hospital Universitário; (4) Centrinho Prefeito Luiz Gomes – Joinville; (5) Centro de Atendimento Integral ao Fissurado Lábio-palatal (CAIF) – Curitiba; (6) Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto; (7) Instituto da Criança – Hospital das Clínicas – Faculdade de Medicina – USP; (8) Instituto Materno-Infantil Prof. Fernando Figueira – Serviço de Genética Médica; (9) Hospital Infantil Albert Sabin – Fortaleza; (10) Universidade Federal de Alagoas – Hospital Universitário – Serviço de Genética Clínica.

RESUMO

INTRODUÇÃO: A formalização de centros de referência para investigação laboratorial é uma importante estratégia para o incremento do atendimento em genética no Brasil. A Síndrome Velocardiofacial (SVCF), causada por microdeleção em 22q11, tem incidência de 1/4000 nascimentos e amplo espectro de manifestações clínicas, tornando-se um modelo para investigação em saúde pública. **OBJETIVO:** Descrever os resultados de 20 meses de funcionamento de um centro de investigação laboratorial para SVCF e avaliar a viabilidade de sua manutenção. **MÉTODO:** Avaliação clínica por médico geneticista, encaminhamento das amostras, investigação laboratorial utilizando Multiplex Ligatio-dependent Probe Amplification (MLPA) (Kit P250) e Hibridação in situ com fluorescência (FISH) (sonda 22q11 TUPLE 1 - PoseidonTM), precedida de cariótipo, e envio dos resultados aos médicos assistentes. **RESULTADOS:** Após divulgação, foram encaminhadas 91 amostras (37 do sul, 38 do sudeste e 16 do nordeste) por 11 centros de atendimento em genética. Foram realizados 37 cariótipos para três serviços sem disponibilidade deste exame. A principal dificuldade foi falha em cinco culturas de linfócitos, devido ao atraso na entrega da amostra. Detectou-se alteração cromossômica não envolvendo o cromossomo 22 em dois casos. Foi encontrada microdeleção em 22q11 em 26 de 84 pacientes analisados (30%) e identificou-se uma duplicação em 8p23.1 por MLPA em um indivíduo. O tempo médio para resultado foi de um mês para cariótipo e FISH, cujas análises são individuais, e três meses para MLPA, devido à necessidade de número mínimo de amostras para análise. O custo médio por amostra em moeda nacional, considerando apenas insumos de laboratório, foi de R\$85,00 para FISH, incluindo cariótipo, e de R\$130,00 para MLPA. **Conclusão:** O diagnóstico laboratorial foi conclusivo em 33% dos casos. A centralização dos procedimentos laboratoriais, utilizando infra-estrutura já estabelecida, é economicamente viável. Estudos semelhantes com outras condições clínicas poderiam embasar a introdução adequada desta estratégia para diagnóstico no SUS.

Palavras-chave: Síndrome Velocardiofacial, microdeleção 22q11, diagnóstico, saúde pública.

Apoio financeiro: CAPES, CNPq, FAPESP, FAEPEX-Unicamp.

Diabetes melito tipo 1 em um paciente com a síndrome de Ellis-van Creveld

GRAZIADIO, C^{1,2}; BERNARDI, P¹; ROSA, RFM^{1,2}; ZEN, PRG^{1,2}; PASKULIN, GA^{1,2}.

(1) Genética Clínica, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA) e Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre (CHSCPA), RS, Brasil.; (2) Programa de Pós-Graduação em Patologia, UFCSPA, RS, Brasil.

RESUMO

INTRODUÇÃO: a síndrome de Ellis-van Creveld (EVC) é uma doença autossômica recessiva rara caracterizada por baixa estatura desproporcionada, tórax estreito, polidactilia pós-axial, anormalidades em unhas e dentes, e cardiopatia congênita. Relatamos aqui um rapaz apresentando uma associação bastante rara entre EVC e diabetes melito (DM) tipo 1. **METODOLOGIA:** realizou-se a descrição clínica do caso juntamente com uma revisão da literatura. **RESULTADOS:** O paciente era um rapaz caucasiano de 22 anos, o terceiro filho de um casal de pais jovens, hígidos e consanguíneos (primos em primeiro grau). Recebeu diagnóstico de DM insulino dependente aos 16 anos, sendo que, cerca de 1 ano depois, foi submetido a cirurgia cardíaca de correção de defeito de septo atrioventricular parcial. Ao exame físico, aos 22 anos, ele apresentava estatura de 145,5 cm (<P3), peso de 49 kg (<P3), perímetro cefálico de 54 cm (P2-50), palato alto, ausência de um dos dentes incisivos inferiores laterais, ombros estreitos, estreitamento do tórax superior, escoliose, encurtamento rizomélico dos membros superiores com cúbito valgo, braquidactilia, polidactilia pós-axial e clinodactilia dos 2º e 3º dedos. Nos membros inferiores observava-se encurtamento rizomélico com importante genu valgo, pés pequenos com polidactilia pós-axial, dedos pequenos, sindactilia entre 2º e 3º dedos, aumento do espaço entre o hálux e o 2º dedo bilateralmente, e háluxes valgus. Múltiplos nevos melanocíticos eram evidentes na face, tórax e membros. Neste momento ele estava em uso de insulina NPH, com um controle inadequado do DM. **CONCLUSÕES:** A morbi-mortalidade na síndrome de EVC é frequentemente determinada por problemas cardiopulmonares e pelas deformidades nos joelhos. Apenas um caso de síndrome de EVC foi descrito com DM até o momento, sendo que chama a atenção o fato de que o gene associado à síndrome se localiza próximo ao da síndrome de Wolfram, uma condição que cursa com diabetes de início precoce.

Palavras-chave: síndrome de Ellis-van Creveld. Displasia condro-ectodérmica. Consanguinidade. Diabetes melito tipo 1. Autossômico recessivo.



15 ANOS DE CITOGENÉTICA NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE DO DISTRITO FEDERAL

**MEDINA, Cristina Touguinha Neves¹; CARDOSO, Maria Terezinha de Oliveira¹; VERSIANI, Beatriz Ribeiro¹;
CABRAL, Márcia do Socorro Castro Alves²; OYA, Sônia Mika²; SANTANA, Edna Alves de³**

(1) Médica geneticista do Núcleo de Genética da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal, SES/DF; (2) Farmacêutica do Núcleo de Genética da SES/DF ; (3) Bióloga do Núcleo de Genética da SES/DF

RESUMO

A relação entre alterações cromossômicas e certas doenças foi estabelecida em meados do século XX, dando início à citogenética humana e médica. Atualmente, a citogenética tem uma grande importância no diagnóstico pré e pós-natal de anomalias congênitas, diagnóstico e acompanhamento de muitas patologias, entre elas neoplasias hematológicas, além de ser um excelente recurso para a medicina preventiva, através do aconselhamento genético. De acordo com a literatura, as anormalidades cromossômicas afetam pelo menos 8% das concepções, com mais da metade abortadas espontaneamente e apenas 1% ocorrendo nos nascidos vivos. Dentre as alterações decorrentes de uma cromossomopatia podem-se citar anomalias congênitas, genitália ambígua, déficit cognitivo, baixa-estatura, infertilidade e abortamento de repetição. O objetivo deste presente trabalho é descrever o perfil das alterações citogenéticas observadas nos pacientes atendidos no serviço de genética clínica da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal. Foi realizado estudo retrospectivo dos 3322 cariótipos realizados no período entre janeiro de 1995 a junho de 2010. Todos os cariótipos foram obtidos através da cultura temporária de linfócitos do sangue periférico corada por bandamentos C e G. Anormalidades cromossômicas foram observadas em 24% dos pacientes, dentre as quais 70% eram anormalidades numéricas (predominando a trissomia do cromossomo 21 e as alterações do cromossomo X) e 30% alterações estruturais. Tais valores são compatíveis com os da literatura. O advento de novas técnicas de avaliação genética, tais como FISH e análise molecular, possibilita o achado de alterações não detectadas com o cariótipo convencional. Porém, este ainda permanece como ferramenta fundamental de diagnóstico no ambulatório de genética médica. A alta taxa de alterações cromossômicas observadas neste trabalho demonstra a importância da avaliação citogenética dos pacientes que apresentem as alterações clínicas supracitadas.

Palavras-chave: Citogenética. Alterações cromossômicas. Aconselhamento genético.

**ANÁLISE MOLECULAR DO GENE DA FENILALANINA-HIDROXILASE (PAH) EM 127
PACIENTES COM FENILCETONÚRIA EM SEIS ESTADOS DO NORDESTE DO BRASIL**

**AMORIM, T^{1,2,6}; ARAÚJO, T. H. A^{1,6}; MARTINS, S.³; RIBEIRO, E.⁴; RODOVALHO-DORIQUEI, M.J.⁷;
SANTOS, E.S.⁹; MAGALHÃES¹⁰, M.; ACOSTA, A. X.^{1,5}**

(1) Laboratório Avançado de Saúde Pública, Centro de Pesquisas Gonçalo Muniz, Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) – BA; (2) Serviço de Referência em Triagem Neonatal, APAE-Salvador; (3) Laboratório de Genética - Universidade Federal do Maranhão; (4) Hospital infantil Albert Sabin – Ceará; (5) Faculdade de Medicina Da Bahia/UFBA; (6) Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública; (7) APAE – São Luis do Maranhão; (8) Universidade Federal de Alagoas; (9) Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas; (10) Serviço de Referência em Triagem Neonatal de Sergipe

A Fenilcetonúria (PKU) é o mais comum dos Erros Inatos do Metabolismo dos aminoácidos com herança autossômica recessiva, com mais de 500 mutações identificadas no gene da enzima fenilalanina hidroxilase (PAH). Objetivo: determinar a frequência de sete mutações prevalentes no gene da PAH na região nordeste do Brasil, estabelecendo estratégia regional de investigação molecular. Os pacientes participantes são provenientes dos Serviços de Referência em Triagem Neonatal de seis estados do nordeste brasileiro. Mutações pesquisadas: IVS10nt11g-a e V388M (éxon 11), I65T (éxon 3), R261Q, R261X e R252W (éxon 7) e R408W (éxon 12). Investigação molecular incluiu PCR seguida de RFLP. Frequências alélicas: Bahia (n=81): IVS10 (0,22), V388M (0,20), I65T (0,15), R261Q (0,05), R252W (0,15) e R408W (0,006), genotipando 76,5% alelos. R261X não foi detectada. Maranhão (n=11): IVS10 (0,32), V388M (0,09), I65T (0,09), R261Q (0,05) e R252W (0,18); R261X e R408W não detectadas; genotipou-se 72,7% alelos. Ceará (n=11): V388M (0,09), I65T (0,32), R252W (0,18) e R408W (0,09); IVS10, R261Q e R261X não detectadas, 68,2% alelos genotipados. Alagoas (n=14): IVS10 (0,18), V388M (0,14), I65T (0,11), R261Q (0,28) e R252W (0,11); R408W e R261X não identificadas, 82,14% alelos diagnosticados. Sergipe (n=7): IVS10 (0,36), I65T (0,14), R261Q (0,36) e R252W (0,14); V388M, R408W e R261X não foram detectadas; 100% alelos foram identificados. Piauí (n=3): IVS10 (0,33) e I65T (0,33), as outras mutações não foram identificadas. Os resultados demonstraram que esse conjunto de mutações, exceto R261X, é responsável por boa parte da composição genética dos pacientes com PKU nos estados investigados, especialmente Bahia e Sergipe, e reforçam também a heterogeneidade alélica no gene da PAH e as prováveis diferenças na colonização dos estados do nordeste. As mutações mais prevalentes constituem boas opções iniciais para triagem mutacional da PKU nestes Estados. A mutação R252W foi encontrada em elevada concentração numa determinada região da Bahia, sugerindo estruturação populacional.

Financiamento: Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado da Bahia

Palavras-chave: Fenilcetonúrias. Biologia Molecular. Fenilalanina Hidroxilase.

**ESTUDO DA FREQUÊNCIA DE ALTERAÇÕES CROMOSSÔMICAS EM AMOSTRAS DE
MEDULA ÓSSEA EM UM SERVIÇO DE CITOGENÉTICA NA CIDADE DE SALVADOR-BA:
2008 A 2010**

**Gustavo Costa de Santana¹; Sissi Carneiro³; Clóvis Peixoto Junior¹; Paula Monique Pitanga¹;
Maria Betania Pereira Toralles^{1,2}; Acácia Fernandes Lacerda de Carvalho⁴**

(1) DNA – Centro Laboratorial de Genética e Biologia Molecular

(2) Departamento de Pediatria - Universidade Federal da Bahia

(3) Centro de Biotecnologia e Terapia Celular-HSR

(4) Dptº de Biologia Geral -Laboratório de Genética Humana – Universidade Federal da Bahia

RESUMO

Desde a identificação precisa do cromossomo Philadelphia em 1960 em pacientes com Leucemia Mielóide Crônica novas alterações cromossômicas em clones anormais de diversas doenças proliferativas hematológicas têm sido descritas e associadas a diversos tipos de tumores. O estudo das alterações cromossômicas das células neoplásicas constitui um importante parâmetro laboratorial, pois auxilia no diagnóstico, classificação, escolha e monitoramento terapêuticos e ainda permite um melhor entendimento da biologia da doença. O presente estudo tem como objetivo analisar a frequência de alterações cromossômicas e sua correlação com a indicação clínica em 213 pacientes que realizaram exame citogenético no período de fevereiro de 2008 a maio de 2010, no Laboratório de citogenética do DNA – Medicina Laboratorial e Biologia Molecular. A análise citogenética foi realizada em células obtidas de aspirado de medula óssea, por preparação direta e cultivo celular por 24 e 48 horas e bandamento GTG. Foram analisadas em torno de 30 metáfases de cada paciente e a definição clonal foi estabelecida de acordo com os pré-requisitos definidos pelo ISCN. Foi observado falha de crescimento celular em 27 casos (12,7%). Dos 186 pacientes analisados 34 (18,3%) apresentaram cariótipo alterado. Dentre estes, 14 apresentaram alteração numérica e 20 exibiram alterações estruturais, sendo as mais frequentes a perda do cromossomo sexual Y, trissomia do cromossomo 8 e translocação recíproca entre os cromossomos 9 e 22. Dos casos alterados 11 (32,3%) eram pré-diagnosticados entre as leucemias agudas e crônicas, LMC e mielodisplasia. Os outros 23 pacientes exibiam achados hematológicos diversos, principalmente plaquetopenia, leucocitose e anemia. Nestes pacientes 1 caso apresentou del(5q), 6 exibiram trissomia do cromossomo 8, 1 caso com t(9:22), 4 com perda do cromossomo y e os outros exibiram alterações não correlacionadas com tipos específicos de neoplasia incluindo 3 cariótipos complexos. Esses dados reforçam para a importância da realização do cariótipo, mesmo em pacientes que não apresentam um quadro clínico bem definido, porém sugestivo de doenças hematopoiéticas, pois os achados citogenéticos podem contribuir e até confirmar o diagnóstico de uma doença hematológica específica, possibilitando a introdução das intervenções clínicas necessárias.

Palavras-chave: leucemias, citogenética, neoplasia

This document was created with Win2PDF available at <http://www.win2pdf.com>.
The unregistered version of Win2PDF is for evaluation or non-commercial use only.
This page will not be added after purchasing Win2PDF.

**VI CONGRESSO BRASILEIRO DE TRIAGEM
NEONATAL / XXII CONGRESSO BRASILEIRO DE
GENÉTICA MÉDICA
SALVADOR – BA, 07 A 10 DE SETEMBRO DE 2010**



**SERVIÇO DE INFORMAÇÕES SOBRE ERROS INATOS DO METABOLISMO (SIEM).
RESULTADOS DE 8 ANOS E 6 MESES DE UM SERVIÇO GRATUITO PIONEIRO NO BRASIL.**

Herber, Silvani; Nalin, Tatiele; De Barba, Maria Luiza; Fernandes, Mauro; Anocibar, Mirna; Netto, Cristina; Sanseverino, Maria Teresa; Refosco, Lilia; Rafaelli, Célio; Giugliani, Roberto; Souza, Carolina.

Serviço de Genética Médica / Hospital de Clínicas de Porto Alegre / Universidade Federal do Rio Grande do Sul/ RS – Brasil.
www.siem.ufrgs.br - siem@ufrgs.br - 0800.5102858

O SIEM é um serviço telefônico gratuito, que presta informações para médicos e profissionais da saúde envolvidos no diagnóstico e manejo de pacientes com suspeita ou diagnóstico confirmado de um erro inato do metabolismo (EIM). Considerando que, no seu conjunto os EIM são patologias freqüentes, mas pouco conhecidas em nosso meio, o diagnóstico e manejo adequado são fundamentais para a saúde e o prognóstico dos afetados, assim como para o aconselhamento genético das famílias. No período de Outubro de 2001 a Abril de 2010 foram realizados 1700 registros. Em 75,4% dos registros as ligações foram provenientes da região Sul e Sudeste do Brasil. Em 54,3% das vezes, o contato foi realizado por pediatras, neonatologistas ou neuropediatras. Na maioria das vezes (95%), o profissional procura apoio para diagnóstico e/ou manejo inicial do paciente. Dos 1700 registros, 128 foram informações e 1120 (71,2%) casos tiveram a investigação para EIM concluída, sendo destes 163 (14,6%) casos de EIM, 432 (38,6%) não EIM, 281 (25%) inconclusivos, e 244 (21,8%) foram perdidos. Os dados mostram um elevado número de casos suspeitos de EIM sem um diagnóstico conclusivo, provavelmente devido às dificuldades e falhas na investigação. Acreditamos na importância do nosso serviço para proporcionar uma forma de investigação racional e o diagnóstico e manejo mais precoce, evitando as graves seqüelas nos pacientes. (PROEXT-UFRGS/ comidaMed®/ Fundação Médica do RGS)

Palavras-chave: Erros Inatos do Metabolismo, tratamento, diagnóstico.

HETEROGENEIDADE GENÉTICA DA SURDEZ EM CIDADE DO SERTÃO DA BAHIA

MANZOLI, Gabrielle Novais¹; SANN-DIAS, Danniell da Silva²; SALLES, Cristina³; FERNANDES, Luciene da Cruz^{2,5}; ABE-SANDES, Kiyoko^{1,2}; ACOSTA, Angelina Xavier^{1,4}.

(1) Centro de Pesquisa Gonçalo Moniz/FIOCRUZ; (2) Universidade do Estado da Bahia; (3) Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA; (4) Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA; (5) União Metropolitana de Educação e Cultura.

RESUMO

A surdez genética é heterogênea em sua base molecular, fenótipo e padrão de herança. Apesar desta heterogeneidade, mutações no gene *GJB2* são as principais causas de surdez genética, especialmente nos tipos recessivos (MIM #220290). Neste trabalho investigou-se a origem genética da surdez em pacientes do município de Monte Santo-BA. Avaliaram-se 86 indivíduos com surdez, correspondendo a 38 famílias. Aplicou-se questionário para caracterização da surdez e obtenção de dados individuais e levantamento genealógico. Analisou-se mutações no gene *GJB2*, as deleções (*GJB6-13S1830*) e (*GJB6-D13S1854*), no gene *GJB6* e a mutação A1555G, no gene mitocondrial 12Sr RNA. A investigação foi iniciada pela mutação 35delG no gene *GJB2*, através de PCR-RFLP com a enzima *Bst*NI, as amostras que não apresentaram essa variante foram avaliadas para as demais mutações e em seguida, sequenciou o éxon 2 do gene *GJB2*. Cerca de 54,7% dos indivíduos foram do sexo masculino, a idade média foi de 32,2 anos (variando de 2–70 anos), 35,9% dos indivíduos referiram-se como brancos, houve relato de consanguinidade entre os pais em 52,1% dos casos, relatou-se surdez familiar em 91,6% dos casos, sendo considerada congênita em 79,7% e bilateral em 97,5%. Oito diferentes mutações foram encontradas no gene *GJB2*. Cerca de 23% (20/86) dos indivíduos, correspondendo a 8 famílias, foram homocigotos e 1 (1,2%) foi heterocigoto para mutação 35delG. Em uma família com 9 afetados foi encontrada a mutação R75Q no gene *GJB2* em heterocigose, correspondendo a 14,3% dos pacientes analisados. Encontraram-se ainda a mutação IVS1-12C>T, 05 mutações relatadas como polimorfismo: V27I, M34T, -15C>T e 682C>T (<http://davinci.crg.es/deafness/>) e a mutação K168R sem patogenicidade estabelecida. Confirmou-se etiologia genética em 34,9% (29/83) dos pacientes e foi observada heterogeneidade alélica e do padrão de herança da surdez nesta amostra. Provavelmente mutações em outras regiões gênicas são responsáveis pelos outros casos de surdez nessa população.

Palavras-chave: Surdez. Conexinas. *GJB2*. 35delG. R75Q.

INTERCONSULTAS REALIZADAS NO SETOR DE PEDIATRIA DE HOSPITAL UNIVERSITÁRIO

Cecília Micheletti¹, Camila Penteado Genzani², Zélia Dallanora Lumack³, Renata Moldenhauer Minillo³, Michele Patrícia Migliavacca³, Simone Hernandez Ruano³, Ana Maria Martins¹

¹Disciplina de Pediatria Geral, setor de Genética e Erros Inatos do Metabolismo, Departamento de Pediatra - Universidade Federal de São Paulo

²Preceptora da Residência de Pediatra- Universidade Federal de São Paulo

³Residente de Genética Médica - Universidade Federal de São Paulo

Introdução: Desde fevereiro de 2010, as avaliações genéticas nos setores de internação pediátrica do complexo hospitalar da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) são da responsabilidade do Setor de Genética e Erros Inatos do Metabolismo do Departamento de Pediatria. Este setor é responsável pelas avaliações em suspeitas de Erros Inatos de Metabolismo (EIM) e Síndromes Dismórficas (SD) nos serviços de Enfermaria Geral de Pediatria (EGPED), Unidade de Internação da Infectologia Pediátrica (UIIPE), Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIPED), Enfermaria Cirúrgica Pediatria (ECPED), Pronto-Socorro Pediátrico (PSPED). Na Unidade de Neonatologia (UNEO) EIM. São realizadas visitas semanais com a participação dos médicos da residência médica de Genética e Pediatria da UNIFESP. **Objetivo:** Descrever as características das avaliações realizadas no período de fevereiro a junho de 2010. **Resultados:** foram avaliados 52 pacientes: UNEO: 3, UIIPE: 3, PSPED: 8, UTIPED: 9, ECPED: 10 e EGPED: 19. Solicitações com hipótese de SD: 32 e de EIM: 20. Dos 52 pacientes avaliados, 24 já eram acompanhados em Serviço Ambulatorial de Genética da UNIFESP (9 no Centro de Referência em Erros Inatos do Metabolismo e 15 no Centro de Genética Médica). Possuíam diagnóstico confirmado antes da internação, 13 pacientes (5 EIM e 8 SD). Nos 39 pacientes sem diagnóstico, em 7 foram feitos diagnósticos, e em 10 foi sugerida hipótese diagnóstica, durante a internação. Neste período 42 pacientes receberam alta hospitalar e destes 31 com encaminhamento para serviço ambulatorial de genética da UNIFESP, 4 evoluíram para óbito e 2 foram transferidos de hospital. **Conclusão:** A presença ativa de geneticista em unidade de internação de hospital terciário leva a uma melhora no atendimento multidisciplinar antecipando atividades que seriam feitas apenas após a alta, tanto na investigação, quanto a cuidados, incluindo coleta de material de pacientes durante período de emergência que auxiliam no diagnóstico posterior em casos de EIM.

POLIMORFISMOS NOS GENES DO CYP450 EM CÂNCER DE MAMA

**RUEDA, Lidiane Camila¹; FURGERI, Daniela Tenório¹; GONÇALVES, Cláudia Estela¹;
BERTUZZO, Carmen Sílvia²**

(1) Doutoranda do Depto. de Clínica Médica

(2) Profa. Dra. do Depto. de Clínica Médica

Faculdade de Ciências Médicas

Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP

RESUMO

O câncer de mama (CM) é uma doença heterogênea e complexa, compreendendo múltiplas formas de apresentação clínica e morfológica, com diferentes graus de agressividade tumoral e potencial metastático. Acredita-se que 90% a 95% de todos os CM sejam esporádicos e decorram de mutações somáticas que se verificam durante a vida. Entre os polimorfismos mais conhecidos de metabolização de drogas, estão os do sistema do citocromo P450. Os genes *CYP1A1*, *CYP2D6* e *CYP19* estão sendo estudados e em algumas populações mostraram uma associação positiva com a maior suscetibilidade ao CM. Este trabalho teve como objetivo investigar a presença dos polimorfismos T6235C (m1) e A4889G (m2) no gene *CYP1A1*, a presença dos polimorfismos A2637del (*3) e G1934A (*4) no gene *CYP2D6* e a presença de alterações [TTTA]_n no gene *CYP19*, por meio de um estudo de associação com uma amostra de 163 indivíduos, sendo 43 pacientes portadores de adenocarcinoma de mama e 120 controles normais. Foram utilizadas as técnicas extração de DNA de leucócitos, PCR, digestão enzimática e genotipagem automática. Não foi demonstrada, no presente estudo, associação entre os polimorfismos estudados e o CM esporádico: ($\chi^2_{(2)} = 1,12; p = 0,57$) para o polimorfismo m1, ($\chi^2_{(2)} = 0,83; p = 0,65$) para o polimorfismo m2 do gene *CYP1A1*; ($\chi^2_{(2)} = 0,15; p = 0,69$) para o polimorfismo *3, ($\chi^2_{(2)} = 2,41; p = 0,30$) para o polimorfismo *4 do gene *CYP2D6* e para as repetições em tandem [TTTA]_n do gene *CYP19*. Os resultados sugerem que os polimorfismos gênicos estudados não estariam associados ao CM na amostra de indivíduos da região metropolitana de Campinas-SP.

Palavras-chave: Câncer de mama. *CYP1A1*. *CYP2D6*. *CYP19*.

FENDA ESTERNAL COMPLETA, ACHADOS CLÍNICOS E CIRÚRGICOS.

LIMA, Jéssica Rodrigues de¹; GOUDARD, Marivanda Júlia Furtado²; ALCÂNTARA NETO, Francisco Teixeira de²; COSTA, Jéssica Mendes¹; CRUZ, Mayara Araújo¹; OLIVEIRA, Liliane Bernardes de¹; RODOVALHO-DORIQUEI, Maria Juliana².

(1) Universidade Federal do Maranhão; (2) Maternidade Marly Sarney.

RESUMO

INTRODUÇÃO: Defeitos de parede torácica são observados como malformação isolada ou parte de uma síndrome genética. Englobam uma ampla gama de apresentações, incluindo pectus excavatum, pectus recurvatum lateralis, pectus carinatum, esterno bífido, fendas esternais e agenesia completa de esterno. A abordagem terapêutica de cada caso deve ser determinada de forma interdisciplinar, baseando-se no tamanho e na repercussão na capacidade ventilatória. **OBJETIVO:** Apresentar um caso desta condição raramente vista na prática médica. **RELATO DE CASO:** Segunda filha de casal jovem, não consanguíneo, mãe G2P2A0, pré-natal e parto sem intercorrências. Refere etilismo social, nega tabagismo ou uso de fármacos. A criança nasceu de parto cesáreo devido a macrossomia fetal, a termo, com 4065g, 50cm de comprimento, 36cm de perímetro cefálico e Apgar de 6 e 9. Foi necessário o uso de O2 sob máscara inicialmente, ficando depois em ar ambiente. Ao exame físico foram observados: ausência de dismorfias crânio-faciais, alargamento torácico com depressão em topografia esternal, mais acentuada à inspiração, hipoplasia ungueal em pododáctilos, sem outras alterações significativas. Foram realizados os seguintes exames complementares: ultrasonografia e radiografia da região anterior do tórax, evidenciando ausência de imagem do esterno; ecocardiograma, detectando comunicação interatrial pequena e discreta elevação de pressões no circuito pulmonar; ultra-sonografia transfontanela, ultra-sonografia abdominal e radiografias de membros, estes três últimos sem alterações. A criança foi submetida à cirurgia aos 18 dias de vida, sendo constatada fenda esternal completa, realizando-se rafia das extremidades laterais com bom resultado cirúrgico. Não apresentou intercorrências no transoperatório, mas foi necessária ventilação assistida durante os primeiros sete dias do período pós-operatório e antibioticoterapia para controle da deiscência de sutura incipiente. **CONCLUSÃO:** A presença de anomalias associadas deve ser investigada, sendo o manejo determinado pela gravidade de cada quadro. Este trabalho corrobora outros que vêm sugerindo melhores resultados cirúrgicos com intervenção precoce.

Palavras-chave: Defeito de parede torácica. Fenda esternal. Rafia esternal.

Referências:

- UR RAHMAN S; NEWMAN C; EIN SH. *Isolated asternia: a case report*. Pediatric Surgery International 2002; 18(5-6):496-7.
- DIETER K; SCHWABEGGER AH. *Etiology of chest wall deformities – a genetic review for the treating physician*. Journal of Pediatric Surgery 2009; 44: 2004-2011.
- RESTREPO CS; MARTINEZ S; LEMOS DF; WASHINGTON L; MCADAMS HP; VARGAS D; LEMOS JÁ; CARRILLO JÁ; DIETHELM L. *Imaging appearances of the sternum and sternoclavicular joints*. Radiographics 2009; 29(3):839-59.
- JADHAV V; RAO S; D'CRUZ A. *Autologous repair of isolated complete sternal cleft in an adolescent*. Journal of Pediatric Surgery 2009; 44(12):2414-6.
- COZZI DA; CECCANTI S; MELE E; FREDIANI S; TOTONELLI G; PASSARIELLO M. *Low cervical skin crease approach for superior sternal cleft repair*. Journal of Pediatric Surgery 2009; 44(9):1856-8.

**PERFIL CLÍNICO DE PACIENTES COM MUCOPOLISSACARIDOSE II EM
TERAPIA DE REPOSIÇÃO ENZIMÁTICA NA BAHIA**

**CARDOSO JR, Laércio Moreira¹; LACERDA, Nayara Soares de Oliveira³; BARRETO, Rosa
Maria²; SILVA, Lívio Matheus Oliveira da²; MIGUEL, Diego Santana Chaves Geraldo²;
ACOSTA, Angelina Xavier^{1,2}.**

(1) Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia; (2) Serviço de Genética Médica do
COM-HUPES/UFBA; (3) Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP)

RESUMO

A mucopolissacaridose II (MPSII) é uma desordem metabólica de herança ligada ao X, caracterizada pela deficiência da enzima iduronato sulfatase e conseqüente acúmulo tecidual de heparan e dermatan sulfato. O acometimento clínico dos afetados é multissistêmico e o tratamento farmacológico disponível consiste em terapia de reposição enzimática (TRE), com o uso da enzima recombinante idursulfase. **Objetivos:** Avaliar a evolução clínica de pacientes com MPSII submetidos à TRE no HUPES/UFBA **Métodos:** Oito pacientes em TRE semanal foram analisados quanto à progressão da doença e resposta ao tratamento. **Resultados:** Os pacientes possuem em média 13,7 anos, sendo todos do sexo masculino. O tempo de TRE variou de 1 ano e 7 meses a 5 anos e 3 meses. A média de infusões por pacientes é de 143. As manifestações clínicas iniciais e pré-TRE incluem comprometimento osteoarticular e respiratório (100%), alterações cardiovasculares (75%) e alterações neurológicas (50%). Dos 8 pacientes avaliados, somente 7 estão em uso atual da terapia. Um dos pacientes faleceu devido pneumonia após período de internação para recolocação da derivação ventrículo-peritoneal. Após o período de infusões, persistem alterações osteoarticulares, cardiovasculares, neurológicas e respiratórias, além de alterações oftalmológicas, gastrintestinais, audiológicas e odontológicas em alguns pacientes. **Conclusão:** Após o período de tratamento observado, conclui-se que as manifestações multissistêmicas persistem, porém a terapia foi essencial para não piora do quadro clínico e qualidade de vida dos pacientes. As manifestações respiratórias remetem principalmente a alterações no índice de apnéia, com redução da eficiência do sono. As anormalidades esqueléticas se mantêm e incluem baixa estatura, contraturas articulares e cifose tóraco-lombar. Observa-se que nestes pacientes o comprometimento neurológico é um problema importante e responsável pela maior gravidade clínica. A terapia não tem demonstrado efeito sobre o sistema nervoso, condizente com o que é relatado na literatura.

Palavras-chave: Mucopolissacaridose tipo II. Terapia de reposição enzimática. Evolução clínica

Experiência de um Hospital Geral Universitário em Aconselhamento Genético em Câncer: desafios e possibilidades

BATISTA, L.M.¹; FLÓRIA-SANTOS, M.²; PINTO, P.S.²; ALVARENGA, L.M.²; SILVA, WA. Jr.¹; FERRAZ, V.E.F¹

(1) Departamento de Genética da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo; (2) Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

RESUMO

O presente estudo visa traçar um perfil do atendimento realizado em um ambulatório de aconselhamento genético em câncer (AAGC), propondo estratégias para expansão da assistência, com vistas a adequá-la às necessidades da comunidade. O trabalho foi desenvolvido no AAGC do Serviço de Genética Médica do Departamento de Genética da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP) localizado no Hospital das Clínicas da FMRP/USP, compreendendo os atendimentos realizados no período de 2004 a 2009, a 104 famílias acompanhadas. Foram analisadas as seguintes variáveis: origem dos encaminhamentos; número de famílias novas acompanhadas por ano; história pessoal e familiar de neoplasias; número de familiares acompanhados a partir do caso-índice; e síndromes neoplásicas hereditárias (SNH) diagnosticadas. Os principais encaminhamentos foram feitos pelas clínicas de proctologia (44%), neurologia (21%), mastologia (9%) e oncologia clínica (9%). Em média, 16 novas famílias foram atendidas, anualmente. Observou-se, 72% de casos-índice com história familiar positiva para câncer, sendo que dentre esses somente 6% não apresentavam história pessoal de neoplasias. Dentre as famílias com histórico de câncer, cerca de 20% possui mais de um familiar seguido no AAGC, totalizando 53 familiares em seguimento, além do caso índice. As SNH mais prevalentes foram as que compreenderam em sua constelação de tumores casos de câncer colorretal, de mama, além de genodermatoses. Esse levantamento mostra alguns desafios do aconselhamento genético em câncer baseado em um hospital geral: articulação com diversas clínicas, onde são atendidas as famílias em risco para SNH; baixo número de casos novos somente com história familiar de câncer; limitação no seguimento de familiares a partir do caso-índice. Frente a esses desafios, também se descortinam possibilidades: parcerias com áreas estratégicas (oncologia clínica), apoio da equipe de enfermagem, serviço social e psicologia; e realização de ações educativas para profissionais de saúde na atenção básica, média e alta complexidade. Apoio: FAEPA, FMRP/USP, CAPES e CNPq

Palavras-chave: Aconselhamento genético. Neoplasias. Serviços genéticos

O GENE CULLIN-7 E A SÍNDROME 3M

Schmidt, Cláudio B.¹; Portela, Wélida S.¹; Magalhães, Tatiana S.P.C.¹; Serao, Cassio L.C.¹; Esposito, Ana Carolina¹; Oliveira, Vivian G.¹; Sequeira, Cecília M.O.A.¹; Barth, Anneliese O.¹; Fonseca, Gustavo G.G.¹; Villar, Maria Auxiliadora¹; Llerena, Juan C.¹; Horovitz, Dafne D.G.¹;

¹Instituto Fernandes Figueira / FIOCRUZ – Rio de Janeiro, Brasil;

RESUMO

A Síndrome 3M é uma doença genética de herança autossômica recessiva que tem como características: crescimento intra-uterino restrito evoluindo com baixa estatura pós-natal, macrocefalia relativa, face triangular, face medial hipoplásica, queixo proeminente, raiz nasal deprimida, idade óssea atrasada e hiper mobilidade articular. Sua etiologia está ligada ao gene CULLIN-7 (CUL7), mapeado em 6p21.1. Relatamos caso de paciente encaminhada aos 4/5 anos para investigação de baixa estatura. Na primeira consulta foram observados: macrocrania com frontal proeminente, protrusão maxilar e dentária, raiz nasal deprimida, ponta nasal arredondada e frouxidão ligamentar. A hipótese diagnóstica foi de Síndrome 3M. Os exames radiológicos demonstraram: atraso de idade óssea; proeminência do osso frontal e hipoplasia dos malares; adelgaçamento dos ossos longos, metáfises alargadas e osteopenia em membros superiores e inferiores; defeito de fusão do arco posterior de L5, irregularidade do platô superior de T8, com redução da espessura do corpo vertebral à direita em coluna; adelgaçamento das diáfases falangeanas em pés e mãos. Os achados confirmaram o diagnóstico proposto. Visando reconfirmação e aconselhamento genético foi efetuada análise do gen CUL7, sendo encontradas mutações em éxon 16 e éxon 2, esta última não previamente descrita. O gene Cul7 está ligado a produção de proteína da família das cullininas que faz parte do complexo E3 ubiquitina ligase cuja função e substrato ainda são desconhecidos. Aparentemente a função está ligada ao processo de ossificação endocondral, especificamente no crescimento e proliferação dos condrócitos. Análises moleculares demonstraram mutações em 19 dos 26 exóns do gene, além de mutações em íntrons. Há também casos que preenchem critérios clínicos com análise do gene CUL7 normal, demonstrando a possibilidade de outro gene envolvido na etiologia da doença. Casos como o relatado ajudam demonstrar a variabilidade de mutações levando a mesma doença, podendo até mesmo ter mais de um gene envolvido na etiologia.

Palavras-chave: Síndrome 3M. Diagnóstico Molecular. Baixa Estatura

EVOLUÇÃO CLÍNICA DE PACIENTES COM MUCOPOLISSACARIDOSE I H.

Nicolau, CR¹; Carvalho, MDF¹; Piazzon, FB¹; de Paula, AC¹; Furquim, IM¹; Bertola, DR¹; Giugliani, R²; Kim, CA¹

1 Unidade de Genética do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2 Laboratório de Genética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

RESUMO

A Mucopolissacaridose (MPS) I é causada pela deficiência da enzima lisossomal α -L-iduronidase, com conseqüente acúmulo e excreção aumentada de dermatan e heparan sulfato. Três fenótipos podem ser encontrados: Hurler (H), Hurler-Scheie (HS) e Scheie(S). Atualmente a terapia de reposição enzimática (TRE) é indicada com bons resultados. Quatro pacientes com MPS I H foram acompanhados sendo três submetidos à TRE. Um paciente, diagnosticado com 5a10m, sem TRE, faleceu aos 8a9m por insuficiência cardiorrespiratória. Segundo paciente, início de TRE aos 10 anos, foi submetido a 118 semanas de infusão e faleceu aos 13a10m durante sono. Apresentava HAS desde 8 anos e fazia uso de CPAP e medicação anti-hipertensiva. Houve redução das visceromegalias e melhora da rigidez articular, mas manteve hipertrofia de VE. Terceiro paciente com início de TRE aos 2 anos, submetido a 129 semanas de infusão, evoluiu com insuficiência mitral, hipertrofia de VE, HAS e hidrocefalia. Faleceu aos 5a11m durante indução anestésica por descompensação cardíaca. O quarto paciente, início de TRE aos 2a7m, foi submetido a 170 semanas de infusão. Apresentava hepatomegalia, HAS, hipertrofia de VE e espessamento aórtico. Evoluiu com melhora da visceromegalia, da rigidez articular e da hipertrofia de VE, mantendo espessamento da valva mitral com insuficiência discreta/moderada. Não ocorreram reações adversas sérias na TRE em nenhum dos três pacientes. Houve irregularidade da TRE (67%) por diversos motivos. Os pacientes obtiveram melhora clínica na obstrução de VAS, função respiratória, rigidez articular, redução das visceromegalias e da hipertrofia VE, além da diminuição na excreção urinária de GAGs. Apesar dos benefícios descritos, não impediu a progressão da lesão valvar e da HAS. Dois dos três pacientes com TRE faleceram após 100 infusões semanais incluindo o paciente com início aos 2 anos. Há necessidade de um estudo com maior casuística na tentativa de ampliar nossos conhecimentos sobre a eficácia de TRE.

Palavras-chave: Mucopolissacaridose. Terapia de reposição enzimática. Síndrome de Hurler. Seguimento clínico.

ANÁLISE CITOGENÉTICA DE PACIENTES COM ABORTAMENTO DE REPETIÇÃO DO AMBULATÓRIO DE GENÉTICA DA REPRODUÇÃO DO DISTRITO FEDERAL

**CARDOSO, Maria Teresinha de Oliveira¹; MORAES, Olívia Laquis de²; CORDOBA, Mara Santos¹;
TEIXEIRA, Ruscaia Dias¹; BRAVIN, Lúcio Flávio Pereira¹; COUTO, Sinara Marques do¹.**

(1) Núcleo de Genética, Hospital de Apoio de Brasília, SES/DF; (2) Curso de Biomedicina, UniCEUB, Brasília/DF.

RESUMO

O abortamento recorrente é definido como duas ou mais perdas consecutivas em idade gestacionais inferiores a 20-24 semanas, afeta entre 1% a 5% dos casais que tentam ter filhos. As anomalias cromossômicas afetam 0,7% dos nascidos vivos e 2% das gestações em mulheres com mais de 35 anos. Estudos revelam que 50% a 60% dos conceptos de primeiro trimestre abortados naturalmente apresentam alterações cromossômicas e cerca de 5% a 10% dos casais com insucessos reprodutivos apresentam, em pelo menos um cônjuge, translocações equilibradas e/ou inversões. O objetivo deste trabalho é avaliar através do estudo citogenético pacientes com abortamento de repetição atendidos no ambulatório de Genética da Reprodução da Rede Hospitalar da Secretária de Estado de Saúde do Distrito Federal. Dos 126 pacientes com histórico de infertilidade encaminhados pelo serviço de reprodução humana do Hospital Regional da Asa Sul, 26 (20%) apresentaram quadro de abortamento de repetição. Todos os pacientes foram avaliados através da cultura de linfócitos do sangue periférico corada por bandamentos C e G. Dos pacientes com abortamento de repetição 85% apresentaram cariótipo normal e 15% apresentaram translocações equilibradas. Os resultados são concordantes com a literatura e mostram a importância da análise do cariótipo em todos os casais com histórico de abortamento de repetição, assim como reforça a contribuição das translocações como causa das perdas fetais.

Palavras-chave: Abortamento. Citogenética. Translocação.

PERFIL DOS RECÉM-NASCIDOS COM AMBIGUIDADE GENITAL NAS MATERNIDADES SANTA MÔNICA E DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE ALAGOAS

ALBUQUERQUE, Bárbara Priscila B.A.^{1,4}; BARROS, Paulo M.^{2,5}; CAVALCANTE Jr, Erisvaldo F.^{1,4}; PEREIRA, Paula D.^{2,6}; MENDONÇA, Ana Thaysa V.S.²; SANTOS, Catarina R.S.²; SANTOS, Ylana R.²; RODRIGUES, Maria Natália M.^{3,5}; ZANOTTI, Susane V.³; MONLLEÓ, Isabella L.^{1,2}

(1) Serviço de Genética Clínica, Hospital Universitário Professor Alberto Antunes/ FAMED, Universidade Federal de Alagoas; (2) Setor de Genética Médica, FAMED, Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas; (3) Curso de Psicologia, Instituto de Ciências Humanas, Comunicação e Artes, Universidade Federal de Alagoas; (4) Bolsista PIBIC; (5) Bolsista FAPEAL; (6) Bolsista PROBIC.

INTRODUÇÃO: Ambigüidade genital é considerada emergência no recém-nascido (RN). Sua identificação precoce demanda cuidadosa avaliação da genitália com aplicação de critérios clínicos de definição de sexo. Dada a amplitude de expressão clínica, não é raro que muitos casos sejam subdiagnosticados. Na América do Sul, a prevalência de AG é de 1:6900 e sua expressão fenotípica mais leve, a hipospádia, de 1:250 (STEVENSON, 2006). **OBJETIVOS:** Realizar triagem, calcular a prevalência de AG em RNs e avaliar a coerência entre este diagnóstico e o sexo registrado na DNV. **METODOLOGIA:** Estudo transversal, prospectivo e descritivo. No período de abril/2010 a junho/2010 um protocolo de diagnóstico clínico de AG, desenvolvido por este grupo de pesquisa, foi aplicado diariamente aos RNs das maternidades-alvo. Os dados foram tabulados e analisados utilizando o Epi Info™. **RESULTADOS:** Foram triados 599 RNs, tendo sido detectados 10 casos positivos o que corresponde à prevalência global de 1:60. Especificamente a prevalência de hipospádia foi 1:300. Entre os casos positivos, as manifestações de AG foram: clitoromegalia (4/10), hipospádia, fusão posterior de grandes lábios e criptorquidia bilateral (2/10), micropênis e genitália claramente ambígua (1/10). Alguns RN apresentaram mais de uma dessas características. A taxa de coerência entre o diagnóstico de AG e o sexo registrado na DNV foi zero. **CONCLUSÃO:** Evidenciou-se alta prevalência global de AG, no entanto, no que se refere à hipospádia, a prevalência está de acordo com a literatura. Não houve coerência entre o diagnóstico de AG e o sexo registrado nas DNV. Os dados sugerem subnotificação, provavelmente resultante de subdiagnóstico dos casos de AG. Estes resultados, todavia, devem ser interpretados com cautela, considerando o tamanho ainda pequeno da amostra.

Palavras-chave: Prevalência. Ambigüidade genital. Triagem de RN.

Suporte financeiro: FAPEAL. CNPq

EVOLUÇÃO DO QUADRO CARDIOLÓGICO EM PACIENTES PORTADORES DE MUCOPOLISSACARIDOSE EM TERAPIA DE REPOSIÇÃO ENZIMÁTICA

VILELA, Nádia¹; GIULIANI Liane². PALHARES, Durval Batista³; SALUM, Marcelo⁴.

(1) Acadêmica do 5º ano de Medicina da UFMS; (2) Médica Geneticista e Professora da FAMED/UFMS; (3) Pediatra e Professor Titular da FAMED/UFMS; (4) Cardiologista do Centro de Diagnósticos Cardiológicos

RESUMO

Introdução: As Mucopolissacaridoses são erros inatos do metabolismo, causadas pela deficiência de enzimas lisossômicas, responsáveis pela degradação dos glicosaminoglicanos (GAGs), unidades dissacarídicas que compõe a matriz extracelular. De acordo com o tipo de enzima deficiente, e consequentemente, o tipo de GAGs acumulados, a doença pode ser classificada em tipo I, II, III, IV, VI e VII. A sintomatologia, de uma maneira geral, é semelhante em todos os subtipos, e a extensão do comprometimento e a velocidade de progressão do quadro é variável, de acordo com o ritmo de deposição de GAGs nos tecidos. As alterações cardíacas mais comuns são espessamento, insuficiência e estenose das válvulas mitral e aórtica, hipertrofia do ventrículo esquerdo e do septo interventricular, e falência ventricular esquerda. **Objetivo:** Descrever a melhora do quadro cardiológico após terapia de reposição enzimática (TRE). **Métodos:** Serão utilizados dados clínicos e ecocardiográficos de quatro pacientes portadores de MPS, dois tipo II e dois tipo VI, ano diagnóstico, após o primeiro e segundo ano de reposição enzimática no Hospital Universitário da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul. **Resultados e Conclusões:** Ao diagnóstico, os pacientes com MPS II e VI apresentavam insuficiência mitral e aórtica leve, e discreto aumento de câmaras esquerdas. Após 1 ano de TRE reduziram o ritmo de deposição de GAGs, com melhora do quadro global, e após 2 anos evidenciou-se estabilização da evolução do comprometimento cardíaco. Conclui-se assim, que os pacientes apresentaram resposta cardiológica significativa a TRE, retardando a progressão da deposição de GAGs no tecido cardíaco.

Palavras-chave: MUCOPOLISSACARIDOSES; CARDIOPATIA; TERAPIA DE REPOSIÇÃO ENZIMÁTICA

IDENTIFICAÇÃO DE MUTAÇÕES NO GENE *GNPTAB* EM PACIENTES BRASILEIROS COM MUCOLIPIDOSE II E III

CURY, GK^{1,2}; ARTIGALÁS, O^{1,3}; MATTE, U^{1,4}; SOUZA, CFM¹; LOURENÇO, C⁵; AEKIM, C⁵; RIBEIRO, E⁵; VALADARES, E⁵; PENATTI, D⁵; RIBEIRO, M⁵; SCHWARTZ, IVD^{1,2,3}.

(1) Serviço de Genética Médica, HCPA; (2) Programa de Pós Graduação em Medicina: Ciências Médicas, UFRGS; (3) Departamento de Genética, UFRGS; (4) Centro de Terapia Gênica, HCPA; (5) Rede MPS-Brasil. Porto Alegre, RS, Brasil.

INTRODUÇÃO: As Mucopolidoses α/β (ML II ou III) e γ (ML III) são doenças lisossômicas raras causadas pela deficiência da Glc-NAc-fosfotransferase (fosfotransferase), enzima envolvida na síntese do marcador M6P responsável pelo direcionamento de várias enzimas lisossomais para o lisossomo. A fosfotransferase é codificada pelos genes *GNPTAB* e *GNPTG*. **OBJETIVOS:** Analisar o gene *GNPTAB* de pacientes brasileiros com MLII/III diagnosticados pelo Laboratório de Erros Inatos do Metabolismo-HCPA de 1983-2010. **MATERIAIS E MÉTODOS:** O diagnóstico bioquímico das MLII/III foi baseado no aumento significativo da atividade de enzimas lisossomais, bem como a presença de Arilsulfatase A, no plasma. As amostras de DNA genômico foram extraídas de sangue periférico e os 21 éxons que compreendem o gene *GNPTAB* tem sido amplificados por PCR e sequenciados em Sequenciador ABI3100[®]. Sequência referência: número de acesso no GenBank NM_024312.3. **RESULTADOS:** 12 pacientes não relacionados estão sendo analisados (ML II=4, III=4, tipo indefinido=4). Consanguinidade parental não foi reportada. Exons I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, XI, XII, XIII, XIV, XVI, XVII, XVIII, XIX, XX e XXI do gene *GNPTAB* foram sequenciados. Até o momento, apenas 3 pacientes tiveram ambas as mutações patogênicas detectadas; 6 pacientes tiveram uma das mutações detectadas e 3, nenhuma mutação. As seguintes mutações patogênicas foram encontradas: c.3503_3504delTC (5 alelos); c.1514G>A (2 alelos); c.2269_2273delGAAAC (2 alelos); c.242G>T (1 alelo); c.1759C>T (1 alelo), e a mutação nova c. 892G>T (1 alelo). Outras 10 mutações não patogênicas também foram detectadas. **DISCUSSÃO:** Como esperado, nossos resultados mostram que o gene *GNPTAB* é muito polimórfico. A mutação c.3503_3504delTC parece ser a mais comum nos pacientes brasileiros. Isto sugere que a análise do DNA de pacientes brasileiros com MLII/III deve iniciar pelo sequenciamento do éxon XIX. **APOIO:** Rede MPS-Brasil, CNPq, FIPE.

Palavras-chave: Mucopolidose. Mutações. *GNPTAB*.

4. Caracteres

Os textos deverão ser escritos em caracteres Time New Roman. O título principal deverá estar logo acima do texto, centralizado, em negrito, corpo 11, parágrafo com espaço de 36 pontos antes e 18 pts depois (Estilo Título Principal). Os títulos das sessões em negrito, corpo 11, todo em maiúsculas, conforme apresentado neste modelo. Autores em negrito, corpo 10, apenas com a primeira letra em maiúscula. Texto normal, espaço simples, corpo 11, sem recuo na primeira linha.

5. Espaçamento entre linhas e parágrafos

Empregar espaçamentos simples (de 1 linha). Sendo adotados os estilos deste arquivo de instruções, esses espaçamentos todos já estão previstos. Na formatação dos parágrafos escolher a opção **parágrafo justificado**.

6. Organização do trabalho

A estrutura do resumo deverá conter os seguintes itens:

- As referências devem conter todos os autores;
- Os títulos dos trabalhos deverão aparecer em itálico, exceto para os casos especiais previstos na NBR10520;
- As citações dos autores deverão aparecer com o último sobrenome em letra maiúscula, seguido das siglas dos prenomes, separados por ponto e vírgula.

É responsabilidade dos autores a preparação e envio dos resumos em seu formato final. Por este motivo, alertamos que verifiquem com atenção a formatação de seus resumos, quanto à legibilidade e qualidade para impressão. Vale ressaltar, que o prazo para o envio do resumo é de até o dia 30 de julho de 2010. Não haverá envio de artigos completos. Os artigos deverão ser enviados em pdf, utilizando o programa Adobe Acrobat (<http://www.adobe.com>). Os arquivos só serão aceitos na submissão de trabalhos no site www.cbtcn-cbgtm2010.ufba.br.

First Brazilian case of lysinuric protein intolerance (LPI)

Furquim, IM¹; Honjo, R¹; Lourenço, C M²; Mauad, T³; Bertola, DR¹; Albano, LMJ¹; Kim, CA¹

(1) Unidade de Genética, Instituto da Criança, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; (2) Departamento de Neurologia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo; (3) Departamento de Patologia, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina de São Paulo.

ABSTRACT

Lysinuric protein intolerance (LPI) is an autosomal recessive disease, relatively common in Finland. It is caused by defective intracellular transport of cationic amino acids, which leads to inefficient renal tubular reabsorption and intestinal absorption of lysine, arginine and ornithine, considered essential in urea cycle. It is a multisystemic disease with a variety of clinical symptoms including nausea and vomiting after protein ingestion, hepatosplenomegaly, failure to thrive, muscle weakness. Renal insufficiency, lung involvement and hematological abnormalities are also found. Mutations in SLC7A7 gene are responsible for this disease, but no genotype-phenotype correlations have been defined. Treatment is based on low-protein diet and supplementation with oral citrulline. Our patient is a 2 year-old boy, first child from consanguineous couple. Pregnancy and delivery was uneventful. By one month hepatomegaly was noticed. Invasive diarrhea and recurrent infections started after weaning. He evolved with pulmonary symptoms and chronic respiratory insufficiency by 1y9mo. Laboratorial investigations were: pulmonary biopsy- pulmonary alveolar proteinosis; hepatic biopsy- steatosis and discrete cholestasis; quantitative amino acids analysis- elevated lysine and ornithic acid in urine, elevated glutamine in plasma; hyperammonia, elevated chitotriosidase; isoelectric focusing and filipin test in fibroblasts were normal. Molecular analysis of SLC7A7 gene was not done. The patient has died with 3y5mo. This is the first Brazilian case of LPI. The diagnosis of LPI is often difficult due to unspecific symptoms with multisystem involvement overlapping with several other metabolic diseases. Molecular analyze of SLC7A7 gene should be performed to confirm the diagnosis.

Key-Words: Lysinuric proten intolerance. Inborn error of metabolism. SLC7A7 gene.

O POLIMORFISMO VAL66MET É UM FATOR DE RISCO INDEPENDENTE PARA ALTA LETALIDADE NA TENTATIVA DE SUICÍDIO DE PACIENTES DEPRIMIDOS

Schenkel, Laila Cigana¹; Segal, Jair²; Becker, Juliana Allebrand¹; Gus Manfro, Gisele³; Bianchin, Marino Muxfeldt⁴; Leistner-Segal, Sandra¹

(1) Serviço de Genética Médica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brasil; (2) Hospital de Pronto Socorro de Porto Alegre, Brasil; (3) Programa de Distúrbio da Ansiedade, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brasil; (4) Divisão de neurologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brasil

RESUMO

Introdução: O gene do BDNF, fator neurotrófico derivado do cérebro, tem sido associado com a susceptibilidade a diversas doenças psiquiátricas, incluindo o suicídio. Um SNP (single nucleotide polymorphism) G>A, que leva a substituição de uma Valina por uma Metionina na posição 66 da proteína (Val66Met), apresenta conseqüências funcionais na expressão gênica. Neste trabalho foi avaliado o impacto do polimorfismo Val66Met nas características clínicas de pacientes deprimidos que tentaram suicídio. **Metodologia:** Foram incluídos 120 pacientes deprimidos com tentativa de suicídio, atendidos no Hospital de Pronto Socorro de Porto Alegre. Os pacientes foram avaliados por uma entrevista clínica estruturada (Mini International Neuropsychiatric Interview - M.I.N.I. – DSM IV). A genotipagem foi realizada a partir de DNA obtido de sangue periférico, através da Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) e digestão com a enzima *NlaIII*. A análise estatística foi realizada no programa SPSS, versão 16. **Resultados:** Em uma análise univariada, sexo, genótipo do Val66Met, intenção e método da tentativa de suicídio foram fatores de risco para alta letalidade da tentativa de suicídio. Após a análise por regressão logística, sexo (O.R. = 3.03; 95% C.I = 1.34–6.84; 0.008) e a presença do alelo 66Met (O.R. = 2.62; 95% C.I = 1.04-6.57; 0.04) foram significativamente e independentemente associados com a alta letalidade da tentativa de suicídio. **Discussão:** O presente estudo mostrou que o alelo 66Met do polimorfismo Val66Met no gene do BDNF é um preditor para alta letalidade da tentativa de suicídio em pacientes deprimidos. Estes achados, assim como outros estudos de associação genética, são importantes, pois podem permitir a identificação precoce de pacientes com risco para o suicídio, melhorando assim as ferramentas clínicas para o cuidado destes pacientes.

Palavras-chave: Fator neurotrófico derivado do cérebro. Val66Met. Tentativa de suicídio. Letalidade.

Apoio: Fipe-HCPA; CNPQ

**SISTEMA NACIONAL DE INFORMAÇÕES SOBRE AGENTES TERATOGENICOS (SIAT):
ANÁLISE DAS CONSULTAS REALIZADAS DE 2009 A 2010**

**COSTA, Marta Haas; VIANNA, Fernanda Sales Luiz; SILVA, André Anjos; ABEICHE, Alberto Mantovani;
SANSEVERINO, Maria Teresa Vieira; SCHÜLER-FACCINI, Lavinia.**

Sistema Nacional de Informação sobre Agentes Teratogênicos (SIAT) - Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre; Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Introdução: A exposição a diferentes substâncias durante a gestação é motivo de preocupação para médicos e gestantes pelo potencial de interferir no desenvolvimento do bebê. O SIAT é um projeto de extensão e pesquisa da UFRGS que fornece informação gratuita sobre os riscos materno-fetais dessas exposições. **Objetivos:** Apresentar os dados referentes às consultas realizadas no SIAT de junho de 2009 a maio de 2010, a fim de aprofundar e divulgar o conhecimento em relação à teratogênese humana. **Materiais e Métodos:** Foram analisadas as consultas ao SIAT nesse período e avaliadas as informações de público alvo, procedência, motivos de consulta, entre outras características. **Resultados e Conclusões:** Foram realizadas 438 consultas, sendo 46,5% referentes a gestantes, 24,1% a mulheres que planejam a gestação, 14,6% a pesquisas, 8,4% a gestações anteriores, 5,4% à amamentação e 0,7% a exposições paternas. A maioria das consultas foi realizada através de telefonemas (39,0%), seguidas de e-mail (30%), de fax (25,3%) e realizadas pessoalmente (5,2%). As consultas em sua maioria foram provenientes de Porto Alegre (41,3%) e região Sudeste (38,5%) do Brasil. Contamos ainda com oito consultas provenientes do exterior (2,3%). A maioria das consultas foi realizada por médicos (67,8%) e pacientes (27,1%). Os motivos mais frequentes de consulta são os fármacos (78,2%) - sendo os psicoativos e anticonvulsivantes para tratamento de distúrbios neuro-psiquiátricos a maioria desses (43%) - seguidos de substâncias de uso tópico (10%) e de vacinação na gestação (5%). O SIAT é um serviço de informação que presta assistência fundamental para tornar a gestação mais segura e tranquila, além de gerar dados para investigação científica em relação à teratogênese humana.

Palavras-chave: Teratogênese. Gestação. Genética.

**USO DA LARONIDASE EM DOSE DOBRADA A CADA DUAS SEMANAS E
ACOMPANHAMENTO DA EXCREÇÃO DOS GLICOSAMINOGLICANOS EM DOIS
PACIENTES COM MUCOPOLISSACARIDOSE TIPO I**

Magalhães, Tatiana SPC¹; Horovitz, Dafne DG¹; Oliveira, Maria Lúcia C²; Scalco, Fernanda B²; Leal Vinícius F²; Allegri, Gabriella²; Fonseca, Gustavo GG¹; Schimdt, Cláudio B¹; Serão, Cássio¹; Salles, Welida¹; Espósito, Ana Carolina¹; Maciel, Celma D¹; Platenik, Ester N¹; Ferreira, Rosangela S¹; Llerena Jr, Juan C¹

1- Instituto Fernandes Figueira / FIOCRUZ - Rio de Janeiro

2- Laboratório de Erros Inatos do Metabolismo - Universidade Federal do Rio de Janeiro

OBJETIVOS: A Laronidase (Aldurazyme^R) é a droga aprovada para terapia de reposição enzimática (TRE) na mucopolissacaridose tipo I (MPS I), dose 0,58 mg/kg semanal. Em estudo de otimização de dose (Giugliani et al, [Mol Genet Metab, 2009](#)), um regime alternativo de 1.2mg/kg a cada duas semanas foi considerado eficaz e aceitável para casos específicos. Nosso objetivo foi avaliar e comparar a segurança e eficácia da Laronidase 1.2 mg/kg quinzenal versus o esquema semanal de 0.58 mg/kg em dois pacientes MPS I. **MÉTODOS:** Menina MPS I-Hurler (paciente 1), 7 anos, e menino Hurler-Scheie, 13 anos (paciente 2), tiveram esquemas terapêuticos modificados de 0.58 mg/kg semanal para 1.2 mg/kg quinzenal. Ambos já estavam em TRE há mais de um ano, respondendo bem e sem eventos adversos. A medicação foi diluída em solução salina, e administrada por 4 horas; sem pré-medicação. O protocolo de seguimento clínico seguiu as recomendações do MPS I-Registry e glicosaminoglicanos urinários (GAGs) foram monitorados. **RESULTADOS:** A média de excreção dos GAGs com a dose semanal de 0.58 mg/kg foi 41.05 mgGAG/grcreatinina (+/- 26.55) na paciente 1, e 72.60 mgGAG/gcreatinina (+/- 26.98) no paciente 2; com 1.2 mg/kg quinzenal a excreção de GAGs foi 44.68 (+/- 33.17) e 71.58 (+/-39.73), respectivamente. Não foram observados efeitos adversos em 18 meses sob o esquema da dose dobrada. **CONCLUSÕES:** A dose dobrada quinzenal não modificou a progressão da doença ou excreção dos GAGs urinários. Ambas famílias ficaram satisfeitas com a nova alternativa, especialmente diante de menos dias de aula perdidos e menos punções venosas. Acreditamos que tal esquema seja aceitável para o tratamento da MPSI. Considerando tratar-se de terapia de longo prazo e que o intervalo entre as doses pode mudar significativamente a qualidade de vida dos pacientes, estudos mais longos e envolvendo um número maior de pacientes devem ser incentivados.

Palavras-chave: Dose dobrada, Laronidase, terapia de reposição enzimática, MPS I.

**VI CONGRESSO BRASILEIRO DE TRIAGEM
NEONATAL / XXII CONGRESSO BRASILEIRO DE
GENÉTICA MÉDICA**

**SALVADOR – BA, 07 A 10 DE SETEMBRO DE
2010**



Osteomielite durante o tratamento da Osteogênese Imperfeita com Pamidronato: Relato de caso

**FONSECA, G.G.G; SCHMIDT, C.B; SERAO, C.L.C; PORTELA W.S; MAGALHÃES. T.S.P; BOECHAT, M;
NEHAB, M; HOROVITZ, D.D.G; LLERENA Jr, J.C.**

Instituto Fernandes Figueira – FIOCRUZ - RJ

RESUMO

A osteogênese imperfeita (OI) é uma doença do colágeno que predispõe os afetados a fraturas, dores ósseas e deformidades esqueléticas. A partir da década de 1990 ocorreu uma revolução no tratamento da OI, a partir do uso de bisfosfonatos, medicamento que vem revelando-se efetivo na redução dos sintomas da doença e melhora da qualidade óssea, levando a redução de fraturas e dores. No Brasil, desde 2002 tal tratamento é realizado nos Centros de Referência em Osteogênese Imperfeita, de acordo com a portaria 2035/2001 do Ministério da Saúde. (dose anual de 9 mg/kg/ano de pamidronato dissódico, em ciclos de 3 dias, com intervalo de 2-4 meses). Os bisfosfonatos já eram usados na osteoporose e em metástase ósseas, porém seu uso na pediatria e os efeitos colaterais em outras situações eram inicialmente desconhecidos, gerando situações de dúvida quanto a manutenção de seu uso diante de intercorrências. Relatamos o caso de um paciente de 5anos com osteogênese imperfeita, que vinha mantendo tratamento regular com pamidronato dissódico por 3 anos, quando foi acometido por osteomielite em tíbia poucas semanas antes da data prevista para uma infusão. Diante da ausência de dados na literatura quanto a segurança e resposta ao uso de pamidronato em pacientes com osteomielite e OI, optamos pelo uso do medicamento de acordo com o previsto, não tendo sido suspenso o ciclo regular da medicação, administrada logo 42 dias de clindamicina. Não houve intercorrências durante o tratamento, nem em cinco ciclos posteriores. Durante as avaliações seguintes, o paciente demonstrou boa recuperação funcional, sem prejuízo ao tratamento da OI, nem recidivas. Dessa forma, o pamidronato aparece como adjuvante ao tratamento da osteomielite nos pacientes com OI, tal como já fora demonstrado para pacientes com osteomielite crônica recorrente.

Palavras-chave: osteogênese imperfeita; osteomielite; pamidronato, acompanhamento e resultados.

HIPOPLASIA FEMORAL FOCAL COM FACE TÍPICA EM RECÉM NASCIDO DE MÃE DIABÉTICA

MELOS, Rebeca Appel Soares¹; GIULIANI, Liane de Rosso²; OIKAWA, Karina Hiromoto¹; ROLIM, Karina Rosa¹; GUENKA, Yáskara B¹; FASCINAV, Fabiola Meza³; BORGES, Gabriela Lemos³; FIGUEIREDO, Carmem S. M.⁴; VIANA, Danilo Vilela².

(1) Aluna de graduação de medicina FAMED/UFMS ; (2) Médicos Geneticistas da FAMED/UFMS; (3) Medicas Residentes de Pediatria do Hospital Universitário/UFMS; (4) Medica Pediatra Neonatologista da FAMED/UFMS.

RESUMO

Introdução: A Hipoplasia Femoral Focal é caracterizada por hipoplasia femoral bilateral ou unilateral associada, quase sempre, às manifestações faciais como micrognatia, fenda palatina, fissuras palpebrais oblíquas para cima, nariz curto com ponta larga, filtro longo, lábio superior fino, orelhas baixo implantadas e malformadas. A incidência mundial é desconhecida, porém há menos de 60 casos descritos na literatura. Sua ocorrência é esporádica e muito associada ao diabetes materno. **Objetivos:** Relatar um caso de Hipoplasia Femoral Focal assimétrica com face típica, filho de mãe diabética tipo II insulino dependente. **Métodos:** Recém nascido de S.C.L. sexo feminino, segunda filha de casal não consanguíneo, pai 23 anos, mãe 26 anos, gesta 2:2, irmão de 2 anos saudável. Nascida de parto cesárea (DN:29/06/2010) na 34ª semana gestacional por pré-eclampsia, com peso=1735g e estatura= 38cm, PC=29,5cm, APGAR 8-9 e com hipoplasia femoral bilateral. Ao exame físico foi encontrado micrognatia, raiz nasal alta, lábio superior fino, e fêmur curto bilateral. Realizou-se radiografia de membros inferiores constatando fêmur direito com 4,1 cm e esquerdo com 4,4 cm, curvatura acentuada no terço proximal do fêmur esquerdo e terço médio no direito; demais ossos normais. EEG compatível com o traçado surto-supressão. A ultrassonografia transfontanela foi normal. ECO mostrou forame oval patente, 1,8cm de diâmetro. A ultrassonografia da articulação coxo femoral revelou displasia congênita dos quadris, tipo II A de Graf para quadril direito e IIC para esquerdo. US renal normal. A mãe é diabética tipo II desde a última gestação, e faz uso insulina desde então, além disso é hipertensa e com sorologia para sífilis positiva. **Conclusões:** este caso de Hipoplasia Femoral Focal corrobora com os casos que vem sendo descritos associados com diabetes materna, chamando assim mais uma vez a atenção para o risco de ocorrência da malformação nesta condição.

VOLUMES DO TRONCO CEREBRAL E CEREBELO NA DOENÇA DE MACHADO-JOSEPH: UMA ANÁLISE VOLUMÉTRICA BASEADA EM RNM.

VEDOLIN L⁴; MAEDA F^{1,4}; ROCHAAJ⁵; SAUTE JAM^{1,7}; SILVA ACF⁶; DONIS KC⁶; PEREIRA MLS^{1,2,6}; JARDIM LB^{1,3,6}

¹ Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Departamento de ² Bioquímica e ³ Medicina Interna, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

⁴ Neurorradiologia, Hospital Moinhos de Vento, Porto Alegre, Brasil

⁵ Neurorradiologia, Santa Casa de Misericórdia de São Paulo e Laboratório Fleury, São Paulo, Brasil

⁶ Serviço de Genética Médica e ⁷ Neurologia, Hospital de Clínicas, Porto Alegre, Brasil

RESUMO

Introdução: a Doença de Machado- Joseph (DMJ) é uma doença neurodegenerativa causada por mutações dinâmicas envolvendo expansões CAG no cromossomo 14q32. 1. Estudos mostram que algumas regiões encefálicas estão mais envolvidas pelo processo degenerativo nesta doença como o mesencéfalo, base e tegmento da ponte, bulbo e cerebelo. Objetivos: descrever o volume encontrado nas estruturas infratentoriais em pacientes com DMJ e em controles e correlacioná-los com achados clínicos e moleculares. Métodos: os volumes do tronco cerebral, mesencéfalo, tegmento da ponte, base da ponte, bulbo e cerebelo foram medidos através de RNM usando técnicas de segmentação semi-automática em pacientes com DMJ e controles sem sintomas ou história familiar de doença neurológica. Resultados: 30 pacientes e 16 controles com idade semelhante e mesma proporção de gêneros foram incluídos. O volume do tronco cerebral foi significativamente menor nos pacientes com DMJ do que nos controles. O volume do tegmento da ponte e do cerebelo foi menor nos pacientes com DMJ, mas sem atingir significância estatística. O volume do tronco cerebral, da ponte e da base da ponte foi inversamente correlacionado com a escala de ataxia SARA. O volume do bulbo foi inversamente associado com o número de expansões CAG. Conclusão: Pacientes com DMJ apresentam diminuição na volumetria do tronco cerebral, havendo correlação do volume do tronco cerebral, da ponte e da base da ponte com a gravidade da ataxia e do volume bulbar com a gravidade da mutação causal da doença. Desta forma, a técnica de segmentação volumétrica semi-automática 3D pode ser utilizada como marcador de progressão na DMJ em futuros estudos.

Palavras – chaves: Doença de Machado- Joseph. RNM. Ataxia.

ESTUDO DAS MUTAÇÕES DO GENE *FANCC* EM PACIENTES COM QUADRO CLÍNICO DE ANEMIA DE FANCONI.

GONÇALVES, Claudia Estela¹; SANTOS, Renato Oliveira¹; CARLIN, Marcelo Paschoalete¹; BONADIA, Luciana Cardoso¹, BERTUZZO, Carmen Sílvia¹.

(1) Faculdade de Ciência Médicas. Departamento de Genética Médica. Universidade Estadual de Campinas.

RESUMO

A Anemia de Fanconi (AF) é uma doença autossômica recessiva, associada à instabilidade cromossômica, caracterizada por heterogeneidade genética e fenotípica. A característica clínica mais importante é a manifestação hematológica, responsável pelo grande número de morbidade e mortalidade em portadores de AF. Foram descobertos até o momento 13 grupos de complementação. Os 13 genes foram clonados e, pelo menos, 11 estão relacionados ao distúrbio. Os pacientes são acometidos por mutações, principalmente, nos genes *FANCA*, *FANCC* e *FANCG*. O presente estudo teve como objetivo a análise das principais mutações do gene *FANCC* (IVS4+4A>T, Q13X, W22X, delG322, R185X, L496R, L554P, e R548X) em pacientes com quadro clínico compatível para AF e triar mutações por meio da técnica SSCP, em pacientes que apresentarem mutações em apenas um alelo. A análise foi feita através de técnicas de PCR e digestão enzimática e a triagem de mutações em heterozigotos foi realizada pela técnica de SSCP. Na amostra, de 121 indivíduos, encontramos 14% de indivíduos heterozigotos e 4% de indivíduos homozigotos para as mutações mais freqüentes do gene *FANCC*. As mutações mais prevalentes foram: IVS4+4A>T com 6,6% dos alelos analisados, resultando em um fenótipo grave com múltiplas anomalias congênitas e início precoce de distúrbios da medula óssea. A segunda mutação mais frequente foi delG322 (2,47%), que resulta num fenótipo leve. Essas duas mutações acometem cerca de 90% dos casos de AF do grupo C. A terceira mutação mais freqüente foi a Q13X (1,23%). Na triagem de mutações por SSCP foram analisados os 14 éxons do gene *FANCC* nos 17 indivíduos heterozigotos para as 8 mutações mais prevalentes neste gene e seis alterações foram detectadas nos éxons um, quatro, e seis. Esses fragmentos serão submetidos a sequenciamento a fim de determinar se as alterações encontradas são polimorfismos neutros ou se realmente podem ser alterações implicadas na doença.

Palavras-chave: Anemia de Fanconi. *Fancc*. Instabilidade cromossômica. Hipersensibilidade celular. Grupos de complementação.

AValiação e Seguimento das Consultas sobre Vacinação Contra Febre Amarela Realizadas no Sistema Nacional de Informação sobre Teratógenos (SIAT)

STEFANI, CL¹; DONIS, KC¹; BORBA, C¹; SILVA, AA¹; COSTA MH¹; VIANNA, FSL¹; SANSEVERINO, MTV¹; FACCINI, LS¹; ABECHÉ, AM¹.

1- Serviço de Genética Médica - Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Faculdade de Medicina - UFRGS

RESUMO

A expansão da febre amarela pelo território brasileiro para além das áreas reconhecidamente endêmicas ocasionou a necessidade de estender a vacinação para a população sob risco. Com a possibilidade de exposição ao agente durante a gestação, a segurança da vacinação é motivo de preocupação por parte de médicos e pacientes e, portanto, de consultas ao SIAT. Este estudo retrospectivo tem por objetivo avaliar o número de consultas recebidas e realizar o seguimento destas a partir de um questionário por telefonema com as consulentes que entraram em contato com o SIAT. Foram analisadas 31 consultas sobre a vacina da febre amarela no período de janeiro de 2007 a maio 2010, representando 31,6 % das consultas sobre vacinas. Destas, 14 estavam no 1º trimestre da gestação, uma no 2º trimestre, nove planejavam engravidar e sete eram pesquisas médicas. Entramos em contato com 15 pacientes. A vacina foi aplicada em seis gestantes no 1º trimestre, em quatro no período pré-concepcional, em uma no 2º trimestre; quatro pacientes não fizeram a vacina. Dos onze recém-nascidos cujas mães receberam a vacina, um apresentou hipoplasia do ventrículo esquerdo e rim único e outro Síndrome de Down. Os outros tiveram alta hospitalar em boas condições. Esses dados corroboram os estudos anteriores da literatura científica, que não apontam a ocorrência de aumento de malformações em pacientes que receberam a vacina contra febre amarela. Não há relação estabelecida entre os problemas aqui relatados e a aplicação desta vacina. Eles podem ser atribuídos ao risco de malformações congênicas na população em geral, que é de 3%.

Palavras-chaves: Vacina Febre Amarela. Gestação. Malformações Congênicas. Teratógenos.

AVALIAÇÃO DE MÉTODOS DIAGNÓSTICOS ALTERNATIVOS PARA A ANEMIA DE FANCONI

PALAZZO, Roberta Passos¹; MERGENER, Rafaella¹; MALUF, Sharbel Weidner¹.

(1) Hospital de Clínicas de Porto Alegre

A Anemia de Fanconi (AF) é uma doença genética recessiva, caracterizada por anormalidades congênitas, anemia aplásica e risco aumentado de desenvolver câncer o que está relacionado à instabilidade cromossômica presente na síndrome.

Amostras em investigação para AF (n = 15) no Hospital de Clínicas de Porto Alegre foram submetidas a técnicas de investigação de dano de DNA. Foram realizados o ensaio cometa e o teste de micronúcleos (espontâneo e com exposição de 48h à diepoxibutano (DEB) nas concentrações: A = 0,05µg/mL e B = 0,15µg/mL, avaliando a presença de micronúcleos (MN), pontes nucleoplasmáticas (PN) e buds nucleares (BUD) e ensaio cometa a partir de linfócitos obtidos das culturas confeccionadas para o teste de micronúcleos. Após a conclusão do diagnóstico citogenético pelo teste padrão de aberrações cromossômicas espontâneas e induzidas por DEB, o grupo de estudo foi dividido em Fanconi positivo (n = 6) e Fanconi negativo (n = 9). Os resultados evidenciaram diferenças estatisticamente significativas (p<0,05) entre os dois grupos para as seguintes medidas: ensaio cometa espontâneo (74,5 ± 159,55 e 8,14 ± 7,88); ensaio cometa pós cultura com DEB A (64,6 ± 84,97 e 34,85 ± 44,48); MN na cultura espontânea (9,5 ± 6,74 e 3,75 ± 2,54); MN na cultura DEB A (14,6 ± 12,58 e 5,37 ± 3,42)

MN na cultura DEB B (21 ± 18,86 e 8,75 ± 5,11), comparando-se Fanconi positivos com Fanconi negativos, respectivamente. Os demais ensaios (cometa pós cultura com DEB B, PN na cultura espontânea, BUD na cultura espontânea, PN na cultura DEB A, BUD na cultura DEB A, PN na cultura DEB B e BUD na cultura DEB B) não apresentaram resultados estatisticamente significativos. Conclui-se, a partir dos resultados, que métodos diagnósticos alternativos podem ser importantes desde que se estabeleça as concentrações corretas do agente indutor para cada teste.

Apoio: FIPE/HCPA.

Anemia de Fanconi, Ensaio cometa, Teste de micronúcleo

**DANO E REPARO DE DNA E ÍNDICES DE ESTRESSE OXIDATIVO DE INDIVÍDUOS COM
ATAXIA-TELANGIECTASIA E DE SEUS PAIS HETEROZIGOTOS: RELAÇÃO COM A
VARIABILIDADE FENOTÍPICA DOS PACIENTES.**

**PALAZZO, Roberta Passos¹; MALUF, Sharbel Weidner¹; DE OLIVEIRA, Fernanda Ramos¹; BACELAR,
Alexandre¹; JARDIM, Laura Banach¹.**

(1) Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Ataxia–telangiectasia (AT) é uma doença multissistêmica complexa e rara, herdada de forma autossômica recessiva. Caracteriza-se por uma variedade de manifestações patológicas: ataxia progressiva do córtex cerebelar, telangiectasia, imunodeficiência profunda, atrofia do timo, α -fetoproteína sérica elevada, retardo no crescimento, disgenesia gonadal, senescência precoce, encurtamento telomérico acelerado, sensibilidade aos efeitos citotóxicos e clastogênicos da radiação ionizante, instabilidade cromossômica e maior risco de desenvolvimento de câncer. Alguns estudos relatam que indivíduos heterozigotos não apresentam nenhuma clínica, apenas um forte indício de maior risco ao desenvolvimento de câncer. Com base nas informações descritas, o presente estudo avaliou os índices de dano de DNA em pacientes com AT e heterozigotos para o gene ATM. Para a obtenção dessas informações, foram utilizadas as técnicas do cometa e micronúcleos, com exposição das células a Bleomicina e Radiação gama. O objetivo geral do estudo é avaliar a instabilidade genômica, a capacidade de reparo e os índices de estresse oxidativo de indivíduos com ataxia-telangiectasia e de seus pais heterozigotos, comparando com a variabilidade fenotípica encontrada. Até o momento, foram analisados 13 pacientes com ataxia-telangiectasia, 11 heterozigotos (representados pelos pais dos pacientes), e 5 indivíduos controles. Entre os resultados encontrados, os índices de dano da técnica do cometa, tanto sem indução, como induzidos por radiação ionizante, mostraram-se significativamente aumentados nos pacientes, quando comparados aos índices dos controles e dos heterozigotos ($p < 0,05$). A capacidade de reparo foi maior nos controles e heterozigotos do que nos pacientes, tanto uma hora depois, como duas horas depois da exposição. O estudo de diferentes aspectos da ataxia-telangiectasia é capaz de auxiliar significativamente na caracterização da doença. Com isso, possibilitam-se alterações na conduta e no acompanhamento dos pacientes, com vistas à prevenção de doenças secundárias, como o câncer, promovendo melhoria da qualidade e expectativa de vida desses pacientes.

Apoio: FIPE/HCPA; CAPES.

Ataxia-telangiectasia, Ensaio cometa, Teste de micronúcleo

ANÁLISE MOLECULAR DE 111 PACIENTES COM MUCOPOLISSACARIDOSE TIPO VI DO BRASIL

**COSTA-MOTTA, Fabiana Moura^{1,2}; BENDER, Fernanda^{1,2}; MARSON Paula¹; SCHWARTZ Ida¹;
GIUGLIANI Roberto¹; LEISTNER-SEGAL Sandra^{1,2}.**

(1) Laboratório de Genética Molecular, SGM, HCPA, RS; (2) PPG em Medicina: Ciências Médicas, UFRGS, RS.

RESUMO

Mucopolissacaridose tipo VI (MPS VI) é uma doença autossômica recessiva, causada pela deficiência da enzima N-acetilgalactosamina-4-sulfatase gerando acúmulo de dermatan sulfato nos lisossomos. No Brasil, a ocorrência de MPS VI é rara, sendo estimada em 1:1.298.469 nascidos vivos. O objetivo deste trabalho foi fazer uma revisão dos 17 anos de experiência em análises moleculares nos pacientes com MPS VI do SGM do HCPA. As técnicas de PCR, RFLP, SSCP e sequenciamento foram utilizadas para a análise. Atualmente, existem 111 pacientes com MPS VI para análise molecular no Brasil, sendo 3 pertencentes a outros países da América Latina. Os pacientes do Brasil estão distribuídos por 18 estados, com 86,6% localizados nas regiões Nordeste e Sudeste. Dentre os 97 casos índices, 59 possuem duas mutações detectadas, 16 possuem apenas uma mutação detectada e 22 continuam sem mutações definidas. Das alterações já descritas para o gene ARSB, 15 mutações e 7 polimorfismos foram encontradas entre os pacientes. As seis mutações mais frequentes totalizam 85,14% dos alelos definidos, sendo 17,82% para p.H178L, 16,83% para p.R315Q, 15,84% para c.1533del23, 14,85% para p.L72R, 9,9% para IVS5-8T>G e 9,9% para IVS5-1G>C. O amplo espectro de mutações no gene ARSB dificulta a análise molecular, tornando a identificação das mutações um processo que demanda tempo e custo elevado. A criação da Rede MPS Brasil foi de suma importância para aquisição de novos pacientes, pois dos 111 pacientes cadastrados, 59% foram incluídos após a criação da Rede em 2004. Durante 17 anos de análises, a implementação de novas técnicas para triagem facilitou a identificação das mutações. A alta frequência da mutação p.H178L é devida a um efeito fundador numa região no interior do Bahia, e a mutação IVS5-1G>C apresenta uma alta frequência no estado de Pernambuco. As demais mutações recorrentes estão distribuídas em todo país. Apoio: FIPE/HCPA e CAPES.

Palavras-chave: Mucopolissacaridose tipo VI. Síndrome de Maroteaux-Lamy. ARSB. Rede MPS Brasil.

DISPLASIA ECTODERMICA, AGENESIA DE CORPO CALOSO, DISMORFIAS FACIAS E RETARDO MENTAL: RELATO DE CASO E REVISÃO DA LITERATURA

BITTAR, Camila¹; VAIRO, Filippo¹; LEITE, Julio¹; FELIX, Temis¹.

(1) Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

RESUMO

Em 1989 Fryns e colaboradores descreveram um caso de um menino de 2 anos de idade que apresentava retardo mental (RM), agenesia do corpo caloso, hipotireoidismo, cabelos e sobrancelhas esparsos, dentes pequenos com esmalte defeituoso associado a pele ressecada com vasos subcutâneos proeminentes. Nos anos subsequentes, outros 4 casos com fenótipo semelhante foram relatados. Relatamos o caso de uma menina avaliada no ambulatório de Dismorfologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Paciente NMO, 3 anos e 9 meses, filha única de casal não consanguíneo, apresentando baixo peso e estatura, atraso do desenvolvimento neuropsicomotor e dismorfias: blefarofimose, ausência de cílios inferiores, obstrução do canal lacrimal, sobrancelha e cabelos finos e esparsos sem *trichorrhexis nodosa*, dentes pequenos e espessos, filtro longo, vermelhão do lábio superior fino, quinto dedo curto com unhas distróficas. Realizou investigação com Cariotipo e Ecocardiografia que foram normais. Exames de imagem mostraram: refluxo vesico-ureteral e agenesia de corpo caloso. Os achados clínicos de alteração ectodérmica associada a dismorfias faciais, agenesia de corpo caloso e RM são compatíveis com o diagnóstico descrito por Fryns e colaboradores.

Palavras-chave: Displasia Ectodérmica. Agenesia de Corpo Caloso. Retardo Mental.

**VI CONGRESSO BRASILEIRO DE TRIAGEM
NEONATAL / XXII CONGRESSO BRASILEIRO DE
GENÉTICA MÉDICA**

**SALVADOR – BA, 07 A 10 DE SETEMBRO DE
2010**



**MUCOPOLISSACARIDOSE VI : EVOLUÇÃO DE DUAS PRIMAS EM TERAPIA DE
REPOSIÇÃO ENZIMÁTICA**

**Costa, M.I.F da¹; Holanda, G.B.M.²; Maia, J.M. de C.³; Silva-Neto, A.R.⁴; Sabatini, R.A.⁵;
Pesquero, J.B.⁵;**

(1) Centro de Reabilitação Infantil – SESAP – RN (Médica/MSc em Genética); (2) Residência Multiprofissional em Saúde da Criança (Biologia/Genética); (3) Hospital de Pediatria Professor Heriberto Ferreira Bezerra (HOSPED – UFRN); (4) Hospital Infantil Varela Santiago (SESAP – RN); (5) Departamento de Biofísica da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP

RESUMO

Na Mucopolissacaridose tipo VI (Síndrome de Maroteaux-Lamy), doença de etiologia autossômica recessiva, a melhora clínica e bioquímica de pacientes em terapia de reposição enzimática (TRE) com galsulfase® é relatada na literatura, mas há poucos dados da evolução de pacientes relacionada à consangüinidade e análise molecular desses. Esse trabalho se propõe a descrever a evolução de duas pacientes da região nordeste do Brasil com MPS VI em TRE com galsulfase®, relacionando-a com seu perfil molecular. As pacientes, primas em primeiro grau, filhas de casais não consangüíneos, caucasóides, apresentavam fácies infiltradas, membros curtos, rigidez articular, “mãos em garra” e episódios de otite média. A paciente 1, EKFST (genótipo V375M /c.1533del23), apresentava na avaliação inicial 22,1 kg e 109 cm (<<p3), escoliose, cardiomiopatia, insuficiência mitral discreta, cefaléias, importante hidrocefalia, exoftalmia e edema de papila (OE); foi submetida à ventriculostomia aos 11 anos. Atualmente, com 18 meses de TRE, pesa 30,2 kg e mede 113 cm. A paciente 2, GFTF (genótipo V375M/c.427delG). Na avaliação inicial apresentava 22,2 kg e 107 cm (<<p3), queixas freqüentes de dificuldade respiratória (polissonografia: hipoxemia noturna), cardiomiopatia e refluxo mitral moderado. Aos 13,6 anos foi internada com insuficiência cardíaca congestiva e edema agudo de pulmão e teve alta com melhora. Atualmente, há 17 meses em TRE, pesa 29,1 kg e mede 110 cm. Ambas apresentam boa evolução com a TRE, sem eventos adversos e reduziram os episódios de infecções respiratórias. As pacientes apresentam três mutações no gene da arilsulfatase, estando presentes no éxon 5 (V375M) nas duas pacientes e no éxon 2 (c.427delG) ou éxon 8 (c.1533del23). Acredita-se que a manifestação grave da doença provavelmente é devida às deleções presentes, que levam a produção de uma proteína truncada e não funcional. Esses resultados corroboram com os dados da literatura, que associam um pior prognóstico às deleções.

Palavras-chave: MPS VI. TRE. Galsulfase®.

SINDROME DE SMITH-LEMLI-OPITZ COM HIPOCOLESTEROLEMIA AOS SEIS MESES

CHAMI, Anisse Marques¹; ROQUE, Raquel Quintão¹; LEÃO, Leticia Lima¹; AGUIAR, Regina Amélia Lopes Pessoa¹; AGUIAR, Marcos José Burle¹;

(1) Serviço Especial de Genética Médica, Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais

RESUMO

A síndrome de Smith-Lemli-Opitz é uma síndrome de anomalias múltiplas, com grande variabilidade clínica, podendo apresentar desde crescimento uterino restrito e morte neonatal a retardo mental leve. Sua etiologia é autossômica recessiva. Os pacientes apresentam aparência craniofacial típica, anomalias de membros, malformações genitais e de outros órgãos. A característica clínica mais freqüente (98% dos casos) é a sindactilia entre segundo e terceiro artelhos. É ocasionada pela deficiência de 7-dehidrocolesterol redutase e, por esse motivo, os pacientes apresentam elevação do precursor do colesterol, 7 dehidrocolesterol (7DHC) e, alguns, hipocolesterolemia. Foi a primeira síndrome dismórfica de natureza metabólica descrita. Atendemos uma lactente com 3 meses, no primeiro exame, segunda filha de pais jovens, não consangüíneos, sem história familiar de doenças genéticas, sem relato de exposição a teratógenos. Em seu exame físico observou-se: baixo peso e baixa estatura pré-natais, atraso grave no desenvolvimento, hipotonia, microcefalia, face típica com diminuição da distância bitemporal, orelhas rodadas posteriormente, ponte nasal alargada, narinas antevertidas, úvula bífida; excesso de pele em nuca, linfedema em mãos e pés, sindactilia entre 2º e 3º artelhos. Devido ao seu fenótipo solicitamos a dosagem de colesterol total que teve como resultado, aos 6 meses de vida, 85mg/dl. Foi então solicitada dosagem de 7-DHC que se revelou elevada, com nível de 15mg/dl, (valor normal 1,5mg/dl). Cariótipo, 46,XX, cromatografia para aminoácidos, triagem urinaria para erros inatos do metabolismo e ressonância magnética do encéfalo normais, assim como estudo para Síndrome de deleção 22q11.2 por hibridização fluorescente *in-situ* (FISH) negativo. Todos esses dados reforçam a possibilidade do diagnóstico clínico desta síndrome, da hipocolesterolemia precoce e a importância da confirmação com a dosagem do 7-dehidrocolesterol.

Palavra-chave: colesterol, anomalias múltiplas, síndrome de Smith-Lemli-Opitz, 7-dehidrocolesterol.

Experiência no tratamento de reposição enzimática na Mucopolissacaridose tipo VI no Centro de Reposição Enzimática do Hospital Municipal da Criança de Guarulhos

Autores: de Paula A.C.¹, Leal G.N.², Nascimento P. B.³, Machado C.A.S.³, da Silva L.V.³, dos Santos S.J.³, Mendes C.A.L.³, Leite I.L.³, Ribeiro C.⁴, Furquim I.M.¹.

- 1- Médicas Responsáveis pelo Centro de Reposição Enzimática do HMC
- 2- Médica Cardiologista do ICr HCFM-USP
- 3- Equipe de Enfermagem do Centro de Reposição Enzimática do HMC
- 4- Farmacêutica do HMC

Hospital Municipal da Criança
Endereço: Rua José Mauricio 185, Centro.
Guarulhos-SP. Brasil
Tel (11) 2475-9688
Email: genetica_guarulhos@hotmail.com

Introdução: A mucopolissacaridose tipo VI (MPS VI) é uma doença de depósito lisossomal, causada pela deficiência da enzima arilsulfatase B. No Brasil aprovou-se o tratamento de reposição enzimática (TRE) com o galsulfase. Em janeiro de 2009 iniciaram-se as primeiras infusões para pacientes com MPSs no Centro de Reposição Enzimática do Hospital Municipal da Criança (CRE-HMC) de Guarulhos. Atualmente, cinco pacientes recebem semanalmente TRE, sendo 2 portadores de MPSII e 3 de MPS VI. **Objetivo:** Descrever a experiência no tratamento de reposição enzimática para MPS VI no CRE-HMC de Guarulhos. **Resultados:** Há 1 ano e 7 meses uma menina e dois meninos com MPS VI recebem semanalmente a TRE no CRE-HMC. No total foram 80 semanas de TRE, houve apenas 11 faltas (13,7%), sendo os motivos: infecção respiratória, dias de feriado nacional e falta de transporte. A idade de início do tratamento foi de 5, 14 e 15 anos. Todos os pacientes apresentaram melhora do crescimento, da hipertrofia gengival, da macroglossia, da cardiopatia, da hepatoesplenomegalia, da rigidez articular e das infecções respiratórias de repetição. Em relação aos efeitos adversos, apenas um paciente após a 44ª semana de infusão iniciou com efeitos colaterais (broncoespasmo e urticária) resolvidos com uso de corticóide endovenoso, inalação e redução da velocidade de infusão. A dificuldade de acesso venoso foi notada na 26ª e 35ª semanas. **Conclusão:** O uso da galsulfase modificou a evolução da doença nos pacientes com MPS VI.

RASTREAMENTO DE MUTAÇÕES MITOCONDRIAIS RELACIONADAS À NEUROPATIA ÓPTICA HEREDITÁRIA DE LEBER EM PACIENTES BRASILEIROS.

MIRANDA, PMAD¹; FERNANDES, MSA¹; MACIEL-GUERRA, AT²; PINHEIRO, MQ¹; SARTORATO, EL¹.

(1) Laboratório de Genética Molecular Humana – CBMEG – UNICAMP; (2) Departamento de Genética Médica – Faculdade de Ciências Médicas – UNICAMP.

RESUMO

A Neuropatia Óptica Hereditária de Leber (LHON) é uma doença mitocondrial caracterizada pela repentina perda bilateral da visão devido à degeneração das células ganglionares da retina e dos axônios que formam o nervo óptico e leva a uma perda aguda ou subaguda da visão central. A LHON afeta geralmente adultos jovens, com idade média de início entre 18 e 35 anos. A perda visual ocorre geralmente em um dos olhos, de forma súbita em um período de tempo que pode durar menos de uma semana (perda aguda) ou de forma progressiva ao longo de 60 a 90 dias (perda subaguda). O outro olho pode ser afetado quase simultaneamente em 25% dos casos ou com um intervalo de até 9 meses. A acuidade visual é severamente reduzida (valores inferiores à 20/400). Dezesete mutações associadas à LHON foram registradas como principais, onde 3 representam 95% dos casos (mutações primárias) e 14 representam 5% (mutações secundárias). Até o momento da realização do trabalho, não haviam sido relatados estudos referentes à população brasileira com frequência relativa das mutações entre portadores da LHON. Deste modo, o objetivo do trabalho foi rastrear e definir a frequência dessas mutações em indivíduos brasileiros. A análise das mutações foi realizada em uma amostra de 67 pacientes com hipótese diagnóstica de LHON ou com neuropatia óptica adquirida de origem desconhecida. As mutações primárias foram rastreadas por DHPLC e restrição enzimática e as secundárias pelo seqüenciamento direto. Mutações primárias foram encontradas em 21 pacientes (31,3% do total). Sendo 71% da mutação G11778A (15 casos), 24% da T14484C (5 casos) e 5% da G3460A (apenas 1 caso). Não foram encontradas mutações secundárias, porém foram detectadas outras alterações que não apresentam relação com a LHON. Os resultados obtidos no presente estudo diferem dos encontrados em outras populações estudadas no mundo.

Palavras-chave: LHON, Leber, Neuropatia Óptica, mutações primárias e mutações secundárias.

CONDIÇÃO ÓSSEA DE PACIENTES COM DOENÇA DE GAUCHER EM ALAGOAS, UM ESTADO DO NORDESTE BRASILEIRO

PORTO, Bruna Kellen Wanderley¹; VILAR, Isabelle Guerra¹; OLIVEIRA, Helen Mayara Nunes da Silva¹; ROCHA, Maria Alzira Almeida¹; SILVA, Sérgio Lopes¹; GUEDES, Verônica Lima²; REIS, Simone Beder²; SANTOS, Emerson de Santana^{1,3}.

(1) Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas; (2) Hemocentro de Alagoas - HEMOAL; (3) Universidade Federal de Alagoas.

RESUMO:

Introdução: A doença de Gaucher é a manifestação genética causada pela deficiência da enzima glicocerebrosidase, resultando no acúmulo secundário de glicocerebrosídeos nos órgãos do sistema reticuloendotelial. Apresenta-se sob três formas clínicas distintas, podendo ser rapidamente fatal ou crônica com poucos sintomas, entre eles hepatoesplenomegalia, anemia e trombocitopenia. A afecção esquelética também é importante e pode constituir o aspecto mais incapacitante. O objetivo do presente trabalho é descrever a condição óssea de pacientes com Doença de Gaucher, em Alagoas, Brasil. *Metodologia:* Este é um estudo descritivo, transversal e retrospectivo de pacientes com Doença de Gaucher. As deformidades esqueléticas secundárias à doença de Gaucher foram analisadas a partir dos resultados de Ressonância Magnética e Densitometria Óssea, registrados nos prontuários de pacientes acompanhados pelo único Centro de Referência para Doenças de Depósito Lisossômico no Estado de Alagoas, Hemocentro de Alagoas (HEMOAL). Todos os pacientes estão sob Terapia de Reposição Enzimática (TRE) com imiglucerase, pelo menos há um ano. A presença dos seguintes parâmetros foi considerada: infiltração de medula óssea, osteopenia, necrose avascular, infarto ósseo, lesões líticas, deformidade em “frasco de Erlenmeyer”, fraturas patológicas, cirurgia ortopédica. *Resultados:* Dez pacientes foram incluídos neste estudo. Osteopenia foi encontrada em cinco pacientes, infiltração óssea em quatro, necrose avascular em um e infarto ósseo em um. Apenas um paciente necessitou de cirurgia ortopédica. Nenhum paciente apresentou lesões líticas, deformidade em “frasco de Erlenmeyer” ou fratura patológica detectados através dos métodos utilizados. *Conclusão:* Osteopenia e infiltração óssea foram as alterações mais frequentes. As alterações ósseas leves foram encontradas na maioria dos pacientes e isso pode ser devido à TRE, que pode ter contribuído para melhorar ou estabilizar a condição óssea desses pacientes.

Palavras-chave: Doença de Gaucher. Terapia de Reposição Enzimática. Osteopenia.

PESQUISA MOLECULAR PARA ATROFIA MUSCULAR ESPINHAL POR REAÇÃO DE AMPLIFICAÇÃO MULTIPLEX DE SONDAS DEPENDENTE DE LIGAÇÃO (MLPA®).

MALTA, FSV¹; BOSQUE, AG¹; DEMETRIO, FSM¹; LOPES, GC¹; OLIVEIRA, VC¹ e CAXITO, FA¹

(1) Instituto Hermes Pardini

Introdução: A atrofia muscular espinhal (AME) é uma desordem neuromuscular autossômica recessiva caracterizada pela degeneração das células do corno anterior (Célula nervosa localizada no corno anterior da medula espinhal, cujo axônio constitui a inervação motora periférica), levando a atrofia e fraqueza muscular simétrica. Há dois genes que estão envolvidos de forma importante no desenvolvimento da AME: SMN1 e SMN2. Esses genes são altamente similares sendo que a única diferença entre eles esta no exon 7 e exon 8. Estas alterações genéticas entre SMN1 e SMN2 causam uma diminuição na eficiência da proteína SMN, portanto a perda total de SMN1 ou sua conversão em SMN2 são as causas determinantes para o desenvolvimento de AME. Portanto o diagnóstico molecular de AME e seus subtipos podem ser realizados pela detecção do número de cópias de SMN1 e SMN2. A técnica de MLPA® (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification), consiste de uma reação de amplificação multiplex de sondas dependente de ligação. A técnica é capaz detectar pequenas mudanças no número de cópias de DNA/RNA, causadas por deleções e duplicações gênicas. **Material e Métodos:** Neste estudo avaliamos a técnica MLPA® para a detecção do número de cópias dos genes SMN1 e SMN2 de 11 indivíduos previamente genotipados. Os onze indivíduos foram extraídos utilizando o kit WIZARD® Genomic DNA purification Kit (PROMEGA), o DNA foi quantificado e $\cong 200\text{ng}$ foram utilizadas na reação de MLPA _P021-A1 SMA. A análise foi realizada no software coffalyser e comparados aos resultados prévios. **Resultados:** Dos 11 indivíduos, 10 corresponderam exatamente ao resultado prévio, 1 dos indivíduos testados apresentou 1 cópia de SMN2 a mais que o indivíduo previamente genotipado. **Conclusão :** A técnica de MLPA foi capaz de identificar o número de cópias de SMN1 e SMN2 com boa eficiência e em apenas um dos casos identificou 1 cópia a mais de SMN2.

Palavras-chave: Atrofia muscular espinhal, AME, SMA e MLPA

**VI CONGRESSO BRASILEIRO DE TRIAGEM
NEONATAL / XXII CONGRESSO BRASILEIRO DE
GENÉTICA MÉDICA**

**SALVADOR – BA, 07 A 10 DE SETEMBRO DE
2010**



**Vigilância epidemiológica de defeitos congênitos compatíveis com embriopatia da
talidomida no Brasil**

**VIANNA, Fernanda Sales Luiz^{1,2}; LOPEZ-CAMELO, Jorge S^{3,4}, LEITE, Júlio César
Louguercio¹; SANSEVERINO, Maria Teresa Vieira¹, DUTRA, Maria da Graça⁵, CASTILLA,
Eduardo E^{4,5} e SCHÜLER-FACCINI, Lavínia^{1,2}**

¹ INAGEMP (Instituto Nacional de Genética Médica Populacional) no Sistema de Informação sobre Agentes Teratogênicos (SIAT), Serviço de Genética Médica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brasil; ² INAGEMP no Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular do, Instituto de Biociências (IB), Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil; ³ INAGEMP no ECLAMC (Estudo Colaborativo Latino-Americano de Malformações Congênitas) em IMBICE: Multidisciplinario Instituto de Biología Celular, La Plata, Argentina; ⁴ INAGEMP no ECLAMC no CEMIC: Centro de Educación e Investigación Médica Clínica, Buenos Aires, Argentina. ⁵ INAGEMP no ECLAMC no Laboratório de Epidemiologia de Malformações Congênitas, Instituto Oswaldo Cruz, FIOCRUZ, Rio de Janeiro, Brasil.

Introdução: A tragédia da talidomida na década de 1960 resultou em milhares de crianças que nasceram com graves defeitos de redução de membros (DRM), entre outras malformações. No Brasil, ainda existem bebês que nascem com embriopatia da talidomida (TE), devido à prevalência da hanseníase, disponibilidade de talidomida, e deficiências no controle da dispensação do medicamento. Nosso objetivo foi implementar um sistema de vigilância pró-ativa para identificar defeitos congênitos compatíveis com TE. **Métodos:** Por um período de um ano, recém-nascidos com DRM foram avaliadas nos hospitais brasileiros que participam do Estudo Colaborativo Latino Americano de Malformações Congênitas (ECLAMC). Um fenótipo de DRM chamado fenótipo de embriopatia de talidomida (TEP) foi criado para a fiscalização. Crianças com TEP nascidas entre os anos 2000-2008 foram monitoradas e, durante o período 2007-2008, foram clinicamente investigadas mais detalhadamente (período pró-ativa). O período 1982-1999 foi definido como período de base para as estatísticas de soma cumulativa (CUSUM). **Resultados:** A frequência de TEP durante o período de vigilância foi de 3,10/10000 nascimentos (IC 95%: 2,50-3,70), significativamente superior à observada no período de base (1,92/10000 nascimentos, IC 95%: 1,60-2,20), mas não uniformemente distribuídas em diferentes regiões brasileiras. Durante a vigilância pró-ativa (2007-2008), três casos suspeitos de TE foram identificados. **Conclusões:** Nossos resultados mostram que TEP tem aumentado nos últimos anos, o que coincide com o período de maior disponibilidade de talidomida. Nossa vigilância pró-ativa identificou três recém-nascidos com suspeita de TE, provando ser uma ferramenta sensível para detectar TE e a necessidade de monitoramento contínuo de TEP em todo o Brasil.

Palavras-chave: Talidomida. Teratogênese. Tertatógenos. Vigilância de Defeitos Congênitos. CUSUM.

PERFIL OTORRINOLARINGOLÓGICO DE PACIENTES COM MUCOPOLISSACARIDOSE

REZENDE, M¹; BICALHO, C²; NOGUEIRA, AMCM³; PAULON, RMC⁴ ACOSTA, AX⁵.

(1) Professora Substituta da Disciplina de Otorrinolaringologia do Complexo Hospital Professor Edgard Santos/ Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia COMHUPES/ UFBA; (2) Fallow em Otologia do COMHUPES/ UFBA; (3) Professora Substituta do setor de Otorrinolaringologia do Complexo Hospital Universitário Professor Edgar Santos/ Faculdade de Medicina da Bahia– UFBA e Coordenadora das atividades de Otorrinolaringologia no Serviço de Saúde do trabalhador da UFBA (SESAO); (4) Laboratório Avançado de Saúde Pública - LASP/ CPqGM/ FIOCRUZ e Colegiado de Fonoaudiologia da Universidade do Estado da Bahia; (5) Professora Adjunta da Faculdade de Medicina da UFBA e Chefe do Serviço de Genética Médica do COMHUPES/ UFBA.

RESUMO

Mucopolissacaridose (MPS) é um conjunto de doenças raras causadas pela deficiência de enzimas lisossômicas levando ao acúmulo de glicosaminoglanos (GAG) em órgãos e tecidos, responsáveis pelo quadro clínico multissistêmico, crônico e progressivo. Dentre os diferentes tipos de MPS, a terapia específica para os tipos I, II e VI (terapia de reposição enzimática-TRE) vem proporcionando bons resultados na melhora clínica e da qualidade de vida. Este é um estudo de corte transversal com o objetivo de descrever o perfil do exame clínico otorrinolaringológico de pacientes acompanhados no Serviço de Genética Médica do COMHUPES/ UFBA submetidos à TRE. Foram avaliados 21 pacientes, a maioria com MPS tipo VI, sendo 18 do sexo masculino e 3 do sexo feminino, com idades variando de 1 a 20 anos. As queixas otorrinolaringológicas mais frequentes foram obstrução nasal, roncos, respiração bucal. A presença de apnéia foi relatada em 27% dos casos. No exame físico a macroglossia foi a principal alteração (41%) da orofaringoscopia. Na otoscopia, a retração da membrana timpânica esteve presente em 40% e a queixa de hipoacusia esteve presente em 35%. A rinoscopia anterior não demonstrou alterações em 65%. É importante avaliar as queixas, exame físico e o impacto das alterações associadas à respiração e audição produzidas pela MPS visando um melhor acompanhamento destes pacientes e a prevenção das alterações crônicas resultantes como a perda auditiva, distúrbios do sono e respiração bucal, promovendo assim uma melhor qualidade de vida destes pacientes. O perfil do exame clínico é o primeiro passo na avaliação da necessidade de realização de exames complementares como a audiometria, o BERA, a tomografia computadorizada, a RNM e a fibronasendoscopia.

Palavras-chave: MPS.Exame Clínico. Otorrinolaringologia.

**VI CONGRESSO BRASILEIRO DE TRIAGEM
NEONATAL / XXII CONGRESSO BRASILEIRO DE
GENÉTICA MÉDICA**

**SALVADOR – BA, 07 A 10 DE SETEMBRO DE
2010**



EFFECTS OF INTERRUPTION OF ERT IN RENAL FUNCTION IN FABRY DISEASE PATIENTS

**NETTO Cristina¹, VAIRO Filippo¹, BITTAR Camila¹, SOUZA Carolina¹, PEREIRA Marina¹,
JARDIM Laura^{1,2}, GIUGLIANI Roberto^{1,3}**

¹Medical Genetics Service, HCPA, ²Department of Internal Medicine and ³Department of Genetics, UFRGS, Porto Alegre - RS, Brazil

RESUMO

Fabry disease (FD) is an X-linked lysosomal disorder due to the deficiency of α -galactosidase A that causes storage of globotriaosylceramide (Gb3). Disease progression leads to vascular disease secondary to the involvement of kidney, heart and the central nervous system. The current treatment for FD is Enzyme Replacement Therapy (ERT), which prevents the deposition in the kidney and heart, or reverts, at least partially, the vascular pathophysiology. We are reporting our experience regarding to the interruption of ERT in one group of FD patients (n=5). We have been treating 4 male and 1 female patients from 3 different families, for over 8 years. During this period patients had two intervals of ERT interruption (18 and 8 months), when glomerular filtration rate (GFR-Cr EDTA) was analyzed. Data shows that a patient, the oldest one, showed important decline in renal function after ERT interruption. We believe this is a unique opportunity to show whether ERT interruption might cause worsening of renal function in FD patients.

Palavras-chave: Fabry. Enzyme Replacement Therapy. Renal function.

ACOMPANHAMENTO CLÍNICO DE PORTADORES DE DOENÇA DE FABRY DE UM MESMO GRUPO FAMILIAR EM TERAPIA DE REPOSIÇÃO ENZIMÁTICA COM AGALSIDASE ALFA

Silva, ABR¹; Sousa, JLM¹; Costa Filho, HCSAL¹; Monte Neto, JT¹; Monte, SJH^{1,2}.

(1) Universidade Federal do Piauí; (2) Laboratório de Imunobiologia e Biologia Molecular

RESUMO

OBJETIVOS: A Doença de Fabry (DF) é uma enfermidade de depósito lisossômico causada por anormalidades no gene GLA resultando em deficiência enzimática de alfa-galactosidase A e acúmulo de glicoesfingolipídios, com repercussões multissistêmicas. O objetivo deste estudo é descrever as manifestações clínicas e resposta a TRE em membros de uma mesma família com mutação V269M no éxon 6 do gene GLA. **METODOLOGIA:** São acompanhados 15 pacientes em TRE com agalsidase alfa (0,2mg/Kg/15d) provenientes de um mesmo grupo familiar, sendo 8 do sexo feminino e 7 do sexo masculino. Juntamente com a TRE, foi iniciado IECA aos pacientes que apresentavam proteinúria franca/microalbuminúria à avaliação inicial. Foram descritas as avaliações complementares neurorradiológicas, renais e cardiológicas. **RESULTADOS:** A idade variou de 13 a 74 anos (40 ± 18 anos), com tempo de tratamento de 7 a 16 meses (12 ± 3 meses). A avaliação neurorradiológica inicial evidenciou lesões de substância branca em 46% dos pacientes. A avaliação renal inicial evidenciou que 40% dos pacientes apresentavam eRFG < 80 mL/min/1,73m². O declínio do eRFG ocorreu a despeito da TRE. Quanto a microalbuminúria e proteinúria, 57,1% apresentaram RAC ≥ 30 mg/g de creatinina, e 64,3% apresentaram RPC ≥ 200 mg/g de creatinina na avaliação inicial. A média pré-tratamento foi de $138,6 \pm 158,2$ mg/g de creatinina para RAC e de $363,5 \pm 314,7$ mg/g de creatinina para RPC, com redução para $61,7 \pm 80,4$ e $243,6 \pm 333,7$ mg/g de creatinina, respectivamente, após 7 a 16 meses de TRE. A avaliação cardiológica mostrou que 33,3% dos pacientes apresentavam alterações de ritmo à avaliação inicial e apenas 13,3% apresentavam HVE franca. O IMVE inicial dos pacientes teve uma média de $120,9 \pm 41,5$ g/m², que reduziu para $89,6 \pm 26,7$ g/m² após 9 a 16 meses de TRE. **CONCLUSÃO:** Pacientes portadores de DF por mutação V269M apresentam boa resposta clínica renal e cardiológica a TRE com agalsidase alfa associado à IECA.

Palavras-chave: Doença de Depósito Lisossômico. Doença de Fabry. Terapia de reposição enzimática.

Molecular analyses versus very long chain fatty acids profile in women from X-linked Adrenoleukodystrophy families.

HABEKOST, Clarissa Troller 2; PEREIRA, Fernanda 1,3 GIUGLIANI, Roberto 1,2,3,4; BLANK; Deborah 2; CASTILHOS, Rafael Machado de 2,3; CARVALHO, Gerson da Silva 2; COELHO, Daniella de Moura 2; VARGAS, Carmen Regla 2, 5; MATTE, Ursula da Silveira 1 and JARDIM. Laura Bannach 2,3,6

(1)Center of Gene Therapy and (2) Medical Genetics Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre; (3) Post-Graduation Program in Medical Sciences, and Departments of (4) Genetics, of (5) Analysis and of (6)Internal Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

X-linked adrenoleukodystrophy (ALD) is caused by a defect in the gene for the adenosine triphosphate (ATP)-binding cassette *ABCD1*. This gene codes for ALD protein (ALDP), a peroxisome transmembrane protein which is related to the inward of very long chain fatty acids (VLCFA). The consequences of its dysfunction is the increase of VLCFA in body fluids. Former studies in large samples have shown that VLCFA is abnormal in 99% of males with X-ALD, and in 85% of affected females. **Aims:** to compare the results of the VLCFA analyses with molecular studies performed in women from ALD families, describing sensitivity, specificity and predictive values of VLCFA analysis. **Methods:** women from 24 molecularly diagnosed families where ALD was segregating, were recruited. VLCFA analyses have been done during genetic counseling. After consent, blood was collected and DNA was extracted. All samples were screened for the specific mutation found in the family, by automated DNA sequencing. **Results:** without adding the mothers, sixty women older than 18 years old had molecular studies in these families, and 31 were heterozygous (50%). Thirty-five of the overall women had also their VLCFA analyzed: 20/35 were molecularly confirmed as heterozygous, and 15/35 had normal molecular analyses. Three women with normal VLCFA levels were actually heterozygotes, corresponding to a rate of 15% of false-

negative results. Two women with previous high levels of VLCFA had actually normal genotype, corresponding to 12% of false-positive results. The sensitivity value for the VLCFAs in the diagnosis of heterozygous women in our study was 0,83; specificity 0,87; positive predictive value 0,88.; and negative predictive value 0,81. **Discussion:** in a sub-sample of 35 women, concerning VLCFA analyses, we have detected the expected rate of false-negative results and, surprisingly, women with false-positive results. This study shows the importance of the molecular diagnosis for the identification of heterozygous females and the possibility of false-positive results as well as false-negative.

Key-words: X-linked Adrenoleukodystrophy, X-ALD, very long chain fatty acids, VLCFA, predictive value, specificity, sensitivity, heterozygous women.

5. References

Bezman, L., A. Moser, G. Raymond, P. Rinaldo, P. Watkins, K. Smith, N. Kass, and H. Moser. 2001. Adrenoleukodystrophy: incidence, new mutation rate, and results of extended family screening. <i>Ann. Neurol.</i> 49:512–517.
Boehm CD, Cutting GR, Lachtermacher MB, Moser HW, Chong SS (1999). Accurate DNA-based diagnostic and carrier testing for X-linked adrenoleukodystrophy. <i>Mol Genet Metab</i> 66:128-36.
Dubois-Dalcq, M., V. Feigenbaum, and P. Aubourg. 1999. The neurobiology of X-linked adrenoleukodystrophy, a demyelinating peroxisomal disorder. <i>Trends Neurosci.</i> 22:4–12.
Feigenbaum V, Lombard-Platet G, Guidoux S, Sarde C, Mandel JL, Aubourg. 1996. Mutational and protein analysis of patients and heterozygous women with X-linked adrenoleukodystrophy. <i>Am J Hum Genet</i> 58:1135–1144.
Jardim LB, da Silva AC, Blank D, Villanueva MM, Renck L, Costa ML, Vargas CR, Deon M, Coelho DM, Vedolin L, de Castro CG Jr, Gregianin L, Bonfim C, Giugliani R. X-linked adrenoleukodystrophy: clinical course and minimal

incidence in South Brazil. <i>Brain Dev.</i> 2010 Mar;32(3):180-90.
Kok F, Neumann S, Sarde C-O, Zheng S, Wu K-H, Wei H-M, Bergin J, Watkins PA, Gould S, Sack G, Moser H, Mandel JL, Smith KD. 1995. Mutational analysis of patients with X-linked adrenoleukodystrophy. <i>Hum Mutat</i> 6:104–115.
Krasemann EW, Meier V, Korenke GC, Hunneman DH, Hanefeld F. 1996. Identification of mutations in the ALD-gene of 20 families with adrenoleukodystrophy/adrenomyeloneuropathy. <i>Hum Genet</i> 97:194–197.
Lachtermacher MBR, Seuánez HN, Moser AB, Moser HW, and Smith KD. 2000. Determination of 30 X-linked adrenoleukodystrophy mutations, including 15 not previously described. <i>Human Mutation</i> 15:348–353.
Moser AB, Kreiter N, Bezman L, Lu S, Raymond GV, Naidu S, Moser HW. Plasma very long chain fatty acids in 3,000 peroxisome disease patients and 29,000 controls. <i>Ann Neurol.</i> 1999 Jan;45(1):100-10.
Moser, H., K. Smith, P. Watkins, J. Powers, and A. Moser. 2001. X-linked adrenoleukodystrophy, p. 3257–3301. In C. Scriver, A. Beaudet, W. Sly, and D. Valle (ed.). <i>The metabolic and molecular bases of inherited disease</i> . McGraw-Hill, New York, N.Y.
Mosser J, Douar A-M, Sarde C-O, Kioschis P, Feil R, Moser H, Poustka A-M, Mandel J-M, Aubourg P. 1993. Putative X-linked adrenoleukodystrophy gene shares unexpected homology with ABC transporters. <i>Nature</i> 361:726–730.
Mosser J, Lutz Y, Stoeckel ME, Sarde O, Kretz C, Douar AM, Lopez J, et al. 1994. The gene responsible for adrenoleukodystrophy encodes a peroxisomal membrane protein. <i>Hum Mol Genet</i> 3:265-271.

RELATO DE CASO DE PACIENTE COM DELEÇÃO 13q

BARBOSA, Eduardo Silva; SANTOS, Suely Rodrigues; MIDDLETON, Sônia Regina (Orientadora).

Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO

RESUMO

Introdução: Relato de paciente com deleção 13q, acompanhada no ambulatório nos primeiros quatro anos de vida, retornando ao ambulatório aos doze anos de idade (Sem acompanhamento genético durante este período). Descrição do caso: SFL, primeira filha de casal jovem não consanguíneo, nascida de parto normal em 17/02/1998, encaminhada a genética por múltiplas malformações. Na primeira consulta, com 22 dias de vida, observamos ptose palpebral direita, fendas oblíquas, filtro curto, narinas hipoplásicas, palato alto, pescoço curto, hipertelorismo mamário, hepatomegalia, grandes lábios hipoplásicos, ânus anteriorizado, hipoplasia/agenesia de polegar bilateral, prega simiesca e prega única de flexão do quinto dedo bilateral, pé torto congênito, hipotonia e microcefalia. Tomografia computadorizada de crânio mostrou disgenesia de corpo caloso, fenestrações da foice, comunicação do assoalho do quarto ventrículo com formação cística em fossa posterior. Cariótipo com bandeamento GTG mostrou deleção 13q. Evoluiu com grande atraso neuropsicomotor, refluxo gastroesofágico, infecções respiratórias de repetição, afasia, sendo acompanhada regularmente até quase os cinco anos. Voltou há cerca de um mês ao ambulatório, apresentando quadro de afasia, parecendo entender o que se fala. Não anda e não fica em pé sem apoio. Não controla esfínteres. Alimenta-se de comida pastosa de sal (faz vômitos com doce). Ri quando feliz e reclama quando contrariada. Evoluiu com microcefalia, plagiocefalia, assimetria facial, filtro curto, protusão dentária, prognatismo, hipertrofia alveolar. Pés tortos com posição eqüina, artelhos dorso fletidos, genitália hipoplásica, pré-púbere. Conclusão: Pacientes com evolução clínica muito arrastada, sem ganhos no desenvolvimento, costumam se afastar dos serviços, sem entender a importância do acompanhamento regular para prevenir e/ou detectar precocemente complicações. A paciente não realizou o FISH para detectar o local da quebra cromossômica e não faz acompanhamento oftalmológico.. O retorno da família foi devido a dúvidas sobre o desenvolvimento puberal e estimativa de sobrevida, o que não temos visto na literatura.

Palavras-chave: Deleção 13q. Malformações. Acompanhamento genético

SÍNDROME DE FEINGOLD. RELATO DE PROVÁVEL CASO FAMILIAL COM EXPRESSÃO VARIÁVEL.

CRUZ, Mayara Araújo¹; COSTA, Jéssica Mendes¹; OLIVEIRA, Liliane Bernardes de¹; LIMA, Jéssica Rodrigues de¹; GOUDARD, Marivanda Júlia Furtado,²; NETO, Francisco Teixeira de Alcântara², RODOVALHO-DORIQUEI, Maria Juliana^{1,2,3}.

(1) Universidade Federal do Maranhão; (2) Maternidade Marly Sarney, São Luís, MA (3) APAE São Luis/MA

RESUMO

INTRODUÇÃO: A Síndrome de Feingold (SF) é uma rara condição genética de herança autossômica dominante cujo fenótipo está associado até o momento a mutações germinativas ou deleções no gene MYCN, localizado em 2p24.1. Contudo, mesmo na ausência de alterações nesse gene, o diagnóstico clínico deve ser considerado diante de anormalidades digitais típicas (braquimesofalangia, sindactilia em artelhos, hipoplasia do polegar) associadas a microcefalia, ou atresia gastrointestinal (principalmente, esofágica/duodenal), ou dismorfias faciais (micrognatia, fissuras palpebrais curtas). Outros achados da SF incluem déficit de aprendizado, comprometimento do crescimento e, menos frequentemente, anormalidades cardíacas, renais e perda auditiva. **OBJETIVO:** Descrever caso provável de SF possivelmente herdada, com acentuada variabilidade intra-familiar. **RELATO DE CASO:** Feminino, 4 meses, filha de casal jovem, não-consanguíneo. Mãe G2P2A0 relata pré-natal sem intercorrências, exceto por diagnóstico de polidrâmnio. Nasceu de parto normal, a termo, com 2640g, (sem registro de comprimento ou perímetro cefálico), evoluiu no segundo dia com regurgitação após mamadas, dispnéia e cianose, sendo diagnosticada estenose esofágica (em terço superior e em terço inferior) e realizada gastrostomia, ficando programada cirurgia para dilatação esofágica oportunamente. Ao exame físico foram observados peso de 3890g (<p3), comprimento de 54cm (<p3), PC=37cm (<p3), fenda palpebral de 1,9cm (p25), PCpai=58cm (p97), PCmãe=54cm (p25/50), estatura do pai e da mãe, 175cm(p50) e 156cm (p10), respectivamente; além de retrognatia discreta, membros simétricos com afilamento digital, clinodactilia de 5º quirodáctilos, sem outras alterações. Os exames complementares evidenciaram: CIA 0,5cm e pequeno shunt à ecocardiografia, ultra-sonografias transfontanela e de abdome total mostraram-se normais, cariótipo 46,XX,16qh+, otoemissões inconclusivas. Mãe apresenta clinodactilia acentuada, bilateralmente, estatura em p10, sem outras alterações, completou ensino superior. **CONCLUSÃO:** Considerando que a SF apresenta grande variabilidade clínica e que 60% dos probandos têm um dos pais afetados, faz-se necessária a realização do exame molecular do gene MYCN para aconselhamento genético adequado.

Palavras-chave: Síndrome de Feingold. Gene MYCN. Atresia esofágica.

Referências:

DODDS, A; RAMSDEN, R; KINGSTON, H. *Feingold syndrome – a cause of profound deafness*. The Journal of Laryngology & Otology 1999; 113:919-921.

CELLI, J; VAN BOKHOVEN, H; BRUNNER, HG. *Feingold syndrome: clinical review and genetic mapping*. American Journal of Medical Genetics 2003; 122A:294-300.

HOLDER-ESPINASSE, M; AHMAD, Z; HAMILL, J; PAHARI, A; MISRA, D; DRAKE, D; WINTER, RM; WILSON, LC. *Familial Syndromic Duodenal Atresia: Feingold Syndrome*. European Journal of Pediatric Surgery 2004; 14(2):112-116.

ASLAM, M; VAN BOKHOVEN, H; TAYLOR, CM. *End-stage renal failure, reflux nephropathy and Feingold's syndrome*. Pediatric Nephrology 2008; 23:159-161.

MARCELIS, CL; HOL, FA; GRAHAM, GE; RIEU, PN; KELLERMAYER, R; MEIJER, RP; LUGTENBERG, D; SCHEFFER, H; VAN BOKHOVEN, H; BRUNNER, HG; DE BROUWER, AP. *Genotype-phenotype correlations in MYCN-related Feingold syndrome*. Human Mutation 2008; 29:1125-1132.

ESTRATÉGIAS DE DIVULGAÇÃO DO SIAT-G EM JUAZEIRO DO NORTE (CEARÁ- BRASIL)

**ALMEIDA, fernanda dos santos¹; BEZERRA, jéssica fontenele¹; DIÓGENES, samilly amorim¹;
MEIRA, marianna sá barreto¹; ARRAES, eduarda pably¹; PINHEIRO, isabelly de oliveira¹;
ARRUDA, anderson pontes¹; RIBEIRO, erlane marques²**

(1) Faculdade de Medicina de Juazeiro do Norte- Estacio FMJ. (2) Hospital Albert Sabin.

RESUMO

O SIAT (Sistema de informação sobre agentes teratogênicos) é baseado em um serviço telefônico gratuito que fornece informações sobre riscos reprodutivos relacionados á exposição de mulheres a teratógenos. Desde o início das atividades do SIAT em Juazeiro do Norte houve um número reduzido de ligações telefônicas. Acreditamos que isso se deva em relação aos profissionais de saúde, a falta de conhecimento sobre a existência do SIAT, sobrecarga de trabalho assistencial que impede o profissional de parar suas atividades para ser consultante e por não querer assumir seu desconhecimento sobre teratógenos. Por parte da população, não saber a importância e a existência do SIAT, ter medo de se identificar, não querer assumir a “culpa” do uso de teratógenos, por vergonha de ter sido exposto a um teratógeno e por dificuldades financeiras para custear as ligações telefônicas. A partir daí foram criadas estratégias para aumentar a procura pelo sistema de informação como incorporação de informações a respeito de doenças genéticas além de teratógenos; participação de ações sociais na comunidade; realização de palestras em PSF, hospitais, escolas; distribuição de folders informativos; cartazes e a confecção de camisas com a logomarca e a divulgação do SIAT-G. Concluimos que após essas ações a procura pelo serviço do SIAT-G tem aumentado, porém há uma necessidade de uma divulgação permanente para que esse sistema funcione adequadamente e consiga influenciar na redução de defeitos congênitos nessa população.

Palavras- chave: Ensino. Genética. Serviços de saúde comunitária.

GENÉTICA E PREVENÇÃO DA CEGUEIRA: ESTUDO DOS FATORES DE RISCO QUE INFLUENCIAM O DESENVOLVIMENTO DA DEGENERAÇÃO MACULAR RELACIONADA À IDADE EM UMA POPULAÇÃO BRASILEIRA

RIM, Priscila Hae Hyun¹; HIRATA, Fabio E.¹; TORIGOE, Andréa M. Simões¹; MAGNA, Luis Alberto²; MELO, Mônica Barbosa de³; MARQUES-DE-FARIA, Antonia Paula².

(1) Departamento de Oftalmo-Otorrinolaringologia – FCM - Unicamp

(2) Departamento de Genética Médica – FCM – Unicamp

(3) Laboratório de Genética Molecular Humana do CBMEG - Unicamp

INTRODUÇÃO: A degeneração macular relacionada à idade (DMRI) é uma das principais causas de cegueira nos indivíduos com mais de 65 anos em países industrializados. Trata-se de condição multifatorial, associada a fatores de risco como idade, sexo, raça, tabagismo, dislipidemia e doenças crônicas, e mais recentemente a alguns polimorfismos, como os do gene do fator do complemento H(*CFH*), responsáveis por maior suscetibilidade à doença. **OBJETIVO:** Verificar a presença de fatores de risco (ambientais e genéticos) em indivíduos com DMRI em nosso meio, determinando a correlação com desenvolvimento e progressão da doença. **SUJEITOS E MÉTODOS:** Indivíduos com DMRI acompanhados no Serviço de Retina do Hospital de Clínicas da Unicamp são convidados a responder questionário semi-estruturado sobre exposição a fatores como hábitos alimentares, tabagismo, atividade física, exposição a raios UV, doenças sistêmicas e uso de suplementos anti-oxidantes, além dos antecedentes familiares. A seguir, após consentimento informado, são submetidos a estudo de polimorfismos nos genes *CFH* (His402Tyr), *LOC387715* (Ala69Ser) e *HTRA1*(rs11200638) **RESULTADOS (PRELIMINARES):** Entre 86 pacientes já avaliados, 65 (75,5%) tem mais de 70 anos; 49 (57%) são do sexo feminino e 21 (24,4%) tem antecedentes familiares de DMRI. Os fatores ambientais mais referidos foram tabagismo (59,3%), exposição à luz solar (54,7%), peso acima do normal (IMC>25) (50%) e dislipidemia. (32,6%). A análise estatística relativa à associação desses fatores com forma e gravidade do comprometimento visual está em andamento, bem como o estudo molecular. **DISCUSSÃO E CONCLUSÃO:** Até o momento, os resultados são similares aos observados em outras populações. Tabagismo, exposição à luz solar, dislipidemia e obesidade, além da idade, se destacam como fatores a serem considerados no desenvolvimento de formas mais graves. A caracterização dos principais fatores de risco associados à DMRI oferece perspectivas de adiar o aparecimento e aprimorar as estratégias de tratamento e prevenção dessa condição em nosso meio.

Palavras-chave: Degeneração macular. Fatores de risco. Fatores Genéticos. Envelhecimento.

PROJETO CITOGENÉTICA

Arruda, Anderson Pontes¹; Bezerra, Joseilton Carlos¹; Holanda, Pablo Elianck Linhares de¹; Lacerda, Natália Kelly Rodrigues de¹; Miranda, Camila Freire Salem¹; Neto, Wladimir Roriz¹; Sá, Larissa Halley Soares e¹; Souza, Rafael Soares de¹; Vieira, Bárbara Dennyse Teixeira¹; Ribeiro, Erlane Marques¹.

(1) Faculdade de Medicina de Juazeiro do Norte – (Estácio-FMJ)

RESUMO

O laudo citogenético dá subsídios ao geneticista clínico para confirmação, diagnóstico e aconselhamento genético. Atualmente a população encontra dificuldade de acesso à realização deste exame no Ceará, tendo em vista que apenas 1 laboratório particular e 1 laboratório estadual em hospital de referência para pediatria em todo o estado realizam tal estudo. O projeto Citogenética faz parte da extensão universitária da Faculdade de Medicina de Juazeiro do Norte - (Estácio-FMJ), com o objetivo de realizar o estudo cromossômico de pacientes de todo o estado com suspeita de doenças genéticas de forma gratuita. O projeto é desenvolvido por 01 acadêmico bolsista e 07 acadêmicos voluntários supervisionados por um professor citogeneticista, 01 funcionário do laboratório e coordenado pela prof médica que avalia e encaminha os casos. O exame é feito através de varredura de lâminas em microscópios ópticos disponibilizados pelo Laboratório de Genética da FMJ proporcionando aos alunos um treinamento que inclui a análise e classificação dos cromossomos metafásicos ao microscópio para determinação dos cariótipos. Desde a sua implantação, em fevereiro de 2003, até março de 2010 foram realizadas 191 análises e em 122 delas foram detectadas alterações cromossômicas de diversos tipos. As indicações mais frequentes foram síndrome de Turner, S. Down, aneuploidias e genitália ambígua. Dentre todos os laudos emitidos pelo projeto, o mosaico de Síndrome de Turner (45,X/46,XX) é o mais prevalente, com 34 laudos. O Projeto Citogenética é pioneiro no Ceará e permite um aprendizado em contexto assistencial, beneficiando a população e contribuindo para formação profissional do estudante de medicina.

Palavras-chave: Análise Citogenética. Aberrações Cromossômicas. Acesso aos Serviços de Saúde.

GRUPO FOCAL REFERENTE À PERCEPÇÃO DE PROFISSIONAIS DE SAÚDE SOBRE A QUALIDADE DE VIDA NA MUCOPOLISSACARIDOSE

**Ribeiro, M.G.¹; Maia Filho, H.S.²; Guerreiro, L.B.¹; Costa, U.T.²; Acosta, A.X.³; Costa, L.⁴; Schwartz, I.D.⁴;
Rocha, N.S.⁴**

(1) Universidade Federal do Rio de Janeiro; (2) Universidade Federal Fluminense; (3) Universidade Federal da Bahia; (4)
Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

RESUMO

INTRODUÇÃO: Avaliação da qualidade de vida (QV) é uma forma de aferir o impacto da doença em um indivíduo e definir benefícios do tratamento, do ponto de vista individual e coletivo. Pelo caráter multissistêmico e progressivo das mucopolissacaridoses (MPS), imagina-se impacto significativo na QV. Não há instrumentos específicos que avaliem a QV em MPS. **OBJETIVO:** Identificar as percepções de profissionais de saúde (PS) que trabalham com MPS em relação aos aspectos considerados importantes na QV de pacientes com MPS, de forma a idealizar um instrumento de QV específico. **METODOLOGIA:** Estudo qualitativo, com técnica de grupo focal (GF). Os participantes preencheram previamente questionário aberto sobre QV em MPS, além de dados sócio-demográficos. As respostas foram categorizadas e serviram para condução do GF, que durou 90 minutos. O grupo foi gravado e o conteúdo transcrito. **RESULTADOS:** Dezesete PS foram convidados a participar do GF, aceito por 14 (82,3%), 78% do sexo feminino e 56% geneticistas. A média de idade foi 41,6 anos (DP 9,3; 29-54 anos). O tempo de experiência médio com MPS foi 9,7 anos (DP 6,2; 6-25 anos). A análise do material transcrito gerou 11 principais categorias de percepções e preocupações: conceito de QV, aspectos físicos, tratamento da MPS, família, comunidade, lazer e esporte, relação PS-paciente, aspectos psicológicos, aspectos sócio-econômicos, transporte e acessibilidade e conhecimento sobre a doença. Foi questionada a aplicabilidade do conceito de QV para MPS e ressaltada a importância do futuro instrumento em contemplar aspectos de interesse clínico e de interesse dos pacientes e familiares. **CONCLUSÕES:** O GF mostrou ser estratégia bem sucedida para identificar pontos relevantes sobre QV em MPS. Os resultados geraram itens para elaboração de instrumento preliminar que será refinado e enriquecido através da realização de outros GFs com pacientes de diferentes faixas etárias, seus familiares e outros PS.

Palavras-chave: Mucopolissacaridose. Qualidade de Vida Relacionada à Saúde. Grupo focal. Profissional de Saúde.

Apoio: MCT/CNPq/MS-SCTIE-DECIT Editais 037/2008 e 067/2009

**VI CONGRESSO BRASILEIRO DE TRIAGEM
NEONATAL / XXII CONGRESSO BRASILEIRO DE
GENÉTICA MÉDICA
SALVADOR – BA, 07 A 10 DE SETEMBRO DE 2010**



RESULTADO DE 7 ANOS DE ATUAÇÃO DO SIAT-G (JUAZEIRO DO NORTE – CEARÁ – BRASIL)

BEZERRA, Jéssica Fontenele¹; LIMA, Ana Maraysa Peixoto¹; LUCENA, Dayrana Alves¹; LANDIM, Candisse Monteiro¹; ALMEIDA, Fernanda dos Santos¹; PINHEIRO, Isabelly de Oliveira¹; DIÓGENES, Samilly Amorim¹; MEIRE, Marianna Sá B. L. de Araújo¹; ARRUDA, Anderson Pontes¹; RIBEIRO, Erlane Marques¹.

(1) Faculdade de Medicina de Juazeiro do Norte- Estácio-FMJ

RESUMO

O SIAT-G (Sistema de Informação sobre Agentes Teratogênicos e Doenças Genéticas) é um projeto de extensão da Estácio – FMJ (Faculdade de Medicina de Juazeiro do Norte) em que acadêmicos de medicina coordenados pelos professores da Genética Médica recebem ligações telefônicas direcionadas ao departamento de Genética Médica do período da manhã de 2^a a 6^a feira para fornecer informação sobre teratógenos para a população e profissionais de saúde. Nos primeiros anos não havia ligações telefônicas, apesar da divulgação na forma de cartazes. Foram realizadas estratégias de divulgação local e gradativamente as ligações telefônicas aconteceram, sendo mais intensas a partir da estratégia de incluir informação sobre doenças genéticas. Desde o início do SIAT-G ocorreram 36 ligações telefônicas, sendo 10 sobre teratógenos e 26 sobre doenças genéticas. Sobre teratógenos as informações mais solicitadas foram relacionadas a drogas utilizadas como anticonvulsivantes, antineoplásicos, antihipertensivos, chás caseiros, anticoncepcionais, drogas de uso psiquiátrico e antibióticos. Sobre doenças genéticas, Síndrome de Turner, Síndrome de Silver-Russel, Tirosinemia, Síndrome de Dandy-Walker, Síndrome de Edwards, Síndrome de Down, Mucopolidose, Síndrome de Morquio, Deficiência de G6PD, Síndrome Noonan, Síndrome de Coffin-Lowry, Síndrome de Cornélia de Lange e Deleção do Braço Longo do Cromossomo 13. Concluímos que o SIAT-G é um serviço de utilidade pública necessária para educação em saúde, informando os consulentes e podendo atuar na prevenção de doenças genéticas e defeitos congênitos decorrente de teratógenos.

Palavras-chave: Atuação. Genética; Gestação.

**ANÁLISE DE MUTAÇÕES NO GENE DA ALFA-GALACTOSIDASE A EM
FAMÍLIAS BRASILEIRAS**

**PESSOA, J.G.¹; TURAÇA, L.T.¹; TEIXEIRA, V.D.¹; MOTTA, F.L.¹; MUÑOZ-ROJAS, M.V.⁴;
D'ALMEIDA, V.²; MARTINS, A.M.³; PESQUERO, J.B.¹**

(1) Departamento de Biofísica/Universidade Federal de São Paulo, UNIFESP

(2) Depto de Psicobiologia/Universidade Federal de São Paulo, UNIFESP

(3) Centro de Referência em Erros Inatos do Metabolismo, CREIM

(4) Genzyme do Brasil Ltda.

RESUMO

A Doença de Fabry (DF) é um erro inato do metabolismo caracterizado por uma alteração na via catabólica dos glicoesfingolipídeos, resultante da ausência de atividade ou mau funcionamento da enzima lisossômica α -galactosidase A (AGAL), cujo gene está localizado no cromossomo X. Neste trabalho, analisamos a sequência codificadora do gene AGAL em 564 indivíduos de 129 famílias com sintomas relacionados à DF. Com esse objetivo, extraímos DNA genômico a partir de sangue total para amplificação dos sete éxons do gene pela reação em cadeia da polimerase, seguido de sequenciamento automatizado. Foram detectadas 38 mutações em 60 famílias, sendo que 32 mutações estavam localizadas em regiões codificadoras, dentre as quais 14 são do tipo missense, 7 nonsense, 6 inserções e 5 deleções. Nas porções não codificantes do gene identificamos 2 alterações na região 5' não traduzida (g.1168 G>A, g.1170 C>T) e 4 alterações em regiões intrônicas (IVS2 (-81), IVS4 (-16), IVS5(-2), IVS6 (-21)). Dentre todas as mutações encontradas, 18 ainda não estão descritas na literatura (p.A15P, p.W47X, p.K237X, p.W245R, p.I317S, c.469_470del.CA, c.941_961del.AGGACGTAATTGCCATCAATC, c.1095del.T, c.1235_1236delCT, c.73ins.CCCTCGTTTCCTGG, c.461ins.CA, c.733ins.C, c.1078ins.T, c.1129ins.GCCTGTAATCCT, c.1177ins.G, IVS2 (-81), IVS4 (-16), IVS6 (-21)). O conhecimento das mutações apresentadas neste trabalho deve contribuir para a geração de um banco de dados de mutações causadoras de DF na população brasileira. A associação desses dados genéticos com atividade enzimática e exames clínicos devem auxiliar na elaboração de um diagnóstico mais preciso da DF, além de ajudar em casos de aconselhamento genético.

Palavras-Chave: Fabry. Mutações. alfa-galactosidase A. Sequenciamento.

GALACTOSEMIA CLÁSSICA: EXPERIÊNCIA DE 22 ANOS DE DIAGNÓSTICO

GOMES Andressa^{1,2}, MARASCA Giorgia¹, MICHELIN-TIRELLI Kristiane¹, BENDER Fernanda^{1,3}, MEDEIROS Fernanda, CAMELIER VIAPIANA Marli^{1,3}, DE MARI Jurema¹, GUIDOBONO Régis¹, CARNIEL Marcelle^{1,2}, GIUGLIANI Roberto^{1,3}, BURIN Maira Graeff¹

(1) Laboratório de Erros Inatos do Metabolismo, Serviço de Genética Médica, HCPA, RS; (2) Faculdade de Farmácia, UFRGS, RS; (3) PPG em Medicina: Ciências Médicas, UFRGS, RS.

INTRODUÇÃO: A galactosemia é um erro inato do metabolismo dos glicídeos. A galactosemia clássica é a forma mais frequente, sendo um quadro com alta mortalidade e morbidade causada pela deficiência da galactose-1-fosfo-uridil-transferase (GALT).

OBJETIVO: Revisar e relatar os dados clínicos, bioquímicos e procedência dos pacientes diagnosticados com Galactosemia Clássica no Laboratório de Erros Inatos do Metabolismo do SGM/HCPA. **MATERIAIS E MÉTODOS:** Levantamento de dados referentes aos pacientes que tiveram o diagnóstico de galactosemia clássica no período de 1988 a 2010. Foram analisadas informações quanto ao sexo, idade de diagnóstico, procedência do paciente, dados clínicos e bioquímicos. **RESULTADOS E CONCLUSÕES:** Dos 78 pacientes diagnosticados, 39 são do sexo masculino e 37 do sexo feminino. Destes, 28 pacientes são procedentes do Rio Grande do Sul. A idade do diagnóstico variou de 1 mês a 14 anos. Os sinais clínicos mais frequentes eram: vômitos, icterícia, hepatomegalia e baixo ganho ponderal. Os valores da atividade da GALT variaram de 0 a 15 $\mu\text{mol/h/g Hb}$ (valor de referência: 37 a 66). A alta atividade residual da GALT observada em alguns pacientes pode ser justificada pela ocorrência de formas variantes. Tivemos 3 pacientes com um resultado falso negativo na primeira análise da GALT, posteriormente confirmados como positivos, o que decorreu de transfusões de sangue prévias ao primeiro exame. Esta experiência indica a importância da pesquisa de galactosemia em crianças agudamente enfermas, e a necessidade do laboratório receber informações clínicas relevantes (como a realização prévia de transfusão de sangue). A inclusão desta condição no programa de triagem neonatal permitiria um tratamento precoce que poderia ser decisivo para salvar a vida do paciente.

Palavras-chave: Galactosemia clássica, GALT.

ENZIMÁTICA EM
TERAPIA DE REPOSIÇÃO
MUCOPOLISSACARIDOSE TIPO VI: ANÁLISE COMPARATIVA EM 2 IRMÃOS

VILELA, Nádia M.R.C¹; GIULIANI, Liane de Rosso²; PALHARES, Durval Batista³; GUZZELA, Andressa Godoy⁴; VIANA, Danilo Vilela³; SAAB, Adriana Milagres⁴

(1) Acadêmicas do 5º ano de Medicina da UFMS; (2) Médica Geneticista e Professora da FAMED/UFMS; (3) Pediatra e Professor Titular da FAMED/UFMS. (4) Médica Endocrinologista da FAMED/UFMS.

RESUMO

Introdução: A mucopolissacaridose tipo VI é uma doença metabólica hereditária, com prevalência entre 1:43000 a 1: 1. 500.000 nascidos vivos, resultante da deficiência da enzima arilsulfatase B que leva ao acúmulo de dermatan sulfato e caracteriza-se pelo comprometimento multissistêmico e progressivo. O tratamento mais promissor para MPS-VI é a Terapia de Reposição Enzimática (TRE) com enzima Galsulfase (Naglazyme®), que tem mudado o curso da doença principalmente quando iniciada precocemente. **Objetivos:** Com a finalidade descrever os benefícios do início precoce da TRE, relatamos 2 irmãos com MPS-VI, cujos dados clínicos foram avaliados na mesma faixa etária (2 anos e 4m). **Métodos:** Paciente-I: sem reposição enzimática e Paciente-II: na 100ª semana de TRE. Comparamos dados clínicos (dismorfológicos e curvas de peso/estatura/perímetro cefálico) e exames complementares (dosagem de glicosaminoglicanos; ecocardiograma; radiografias de coluna, crânio, pelve, mãos e pés; ultrassonografia de abdômen; ressonância nuclear magnética de encéfalo; audiometria, bioquímica; avaliação oftalmológica). Paciente-I (DN=22/05/1995) – diagnóstico aos 2a 3m com baixo ganho pondero estatural e macrocefalia [P=13500g (P50), E= 91cm (P50), PC=53,5cm (>P98)], face infiltrada, opacidade de córnea moderada, disostose ósseas, pectus excavatum, cardiopatia e alteração em neuroimagem. Evoluiu com progressão da doença e foi a óbito pós Transplante de Medula Óssea em 2005, aos 10 anos. Paciente-II (DN=11/03/2008) – diagnóstico no primeiro mês de vida com início da TRE aos 4 meses. Evoluiu com bom ganho pondero estatural aos 2a e 4m apresenta [P=13150g (P50) E=88cm (P50), PC=52cm (P98)], face pouco infiltrada, leve turvamento na córnea, disostose óssea leve típica e pectus levemente carinatum, com cardiopatia mínima, adequado DNPM, neuroimagem normal. **Conclusões:** Este trabalho corrobora com demais estudos sobre a introdução precoce da TRE que evidenciam melhora do quadro clínico e retardam a progressão da doença, minimizando suas alterações típicas e incapacitantes.

Palavras-chave: Terapia de Reposição Enzimática; Mucopolissacaridoses; Doença de Depósito Lisossômico.

**FREQUÊNCIA DA ALTERAÇÃO 858+5INS7 NO INTRON 4 DO GENE DA
ALFA-GLICOSIDASE-ÁCIDA NA POPULAÇÃO BRASILEIRA**

**TEIXEIRA, V.D.¹; MOTTA, F.L.¹; TURAÇA, L.T.¹; PESSOA, J.G.¹; ALMEIDA, S.S.¹; ARAÚJO, R.C.¹;
MUÑOZ-ROJAS, M.V.⁴; D'ALMEIDA, V.²; MARTINS, A.M.³; PESQUERO, J.B.¹**

(1) Departamento de Biofísica/Universidade Federal de São Paulo, UNIFESP

(2) Depto de Psicobiologia/Universidade Federal de São Paulo, UNIFESP

(3) Instituto de Genética e Erros Inatos do Metabolismo, IGEIM

(4) Genzyme do Brasil Ltda.

RESUMO

A doença de Pompe, também conhecida como glicogenose tipo II, é uma doença de depósito lisossômico (DDL), sendo um erro inato do metabolismo na glicogenólise de herança autossômica recessiva, caracterizado pelo acúmulo de glicogênio intra lisossômico, consequente da deficiência da enzima alfa-glicosidase-ácida (GAA). O gene da GAA humano está localizado no cromossomo 17q e contém 20 exons, sendo o primeiro não codificante. Atualmente mais de 289 variações genéticas estão listadas em bancos de dados de mutações da doença de Pompe e cerca de 197 destas mutações tem sido demonstradas como patogênicas. Em nosso trabalho avaliamos a frequência de aparecimento da inserção de 7 bases no intron 4 (858+5ins7) no gene GAA em 131 pessoas adultas normais e 28 pacientes com Doença de Pompe (genotipados em nosso laboratório). DNA genômico foi extraído a partir de sangue total para amplificação dessa região do gene pela reação em cadeia da polimerase, seguido de digestão com as enzimas de restrição BbvI e BseXI. Os resultados revelaram uma incidência elevada do polimorfismo, tanto nos pacientes quanto nos indivíduos normais: em homozigose – 5 pacientes (17,8%) e 42 normais (32,0%); em heterozigose - 10 pacientes (35,7%) e 61 normais (46,5%); totalizando uma ocorrência de 103 alelos polimórficos entre pessoas normais (78%) e 15 alelos polimórficos entre pessoas afetadas pela doença (53,5%). Esses resultados sugerem tratar-se de um polimorfismo que não compromete o funcionamento da proteína. Estes dados são fundamentais para o enriquecimento dos bancos de dados das alterações patogênicas ou não patogênicas do gene GAA, como auxílio no diagnóstico efetivo e rápido da doença. O conhecimento do polimorfismo apresentado neste trabalho deve contribuir para a geração de um banco de dados de mutações causadoras de Pompe na população brasileira. A associação desses dados genéticos, com atividade enzimática e exames clínicos deve auxiliar na elaboração de um diagnóstico mais preciso da doença de Pompe, além de ajudar em casos de aconselhamento genético.

Palavras chave: 858+5ins7; Pompe; alfa-glicosidase-ácida; frequência;

Síndrome de Neu-Laxova (SNL) numa grande família com alta taxa de endocruzamento e segregação de outras anomalias do espectro da SNL – manifestação em heterozigotos ou heterozigosidade como fator de risco?

Sakata MT^{1,2}; Poletta FA^{2,3}; López-Camelo JS^{2,3,4}; Rosenberg C⁵; Castilla EE^{2,3,6}; Cavalcanti DP^{1,2}

(1) Programa de Genética Perinatal, CAISM, UNICAMP; (2) INAGEMP (Instituto Nacional de Genética Médica Populacional); (3) Estudo Colaborativo Latino Americano de Malformações Congênicas (ECLAMC), Laboratório de Epidemiologia Genética, Centro de Educação Médica e Investigações Clínicas, Buenos Aires, Argentina; (4) ECLAMC, Instituto Multidisciplinar de Biologia Celular, Centro de Educação Médica e Investigações Clínicas, La Plata, Argentina; (5) Centro de Estudos do Genoma Humano, IB, USP (6) ECLAMC, Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro.

RESUMO

A síndrome de Neu-Laxova (SNL) é uma heredopatia letal, rara (66 casos, 52 famílias descritas), com predomínio de meninas (23♂ : 37♀) e de famílias de origem asiática (21). É uma síndrome clinicamente heterogênea cujo fenótipo é caracterizado por: retardo de crescimento, microcefalia, proptose ocular/ablefaria, malformações em mãos/pés, edema e pele ictiosiforme. Hidrocefalia, defeitos de tubo neural (DTN) e cardiopatia também são relatados. Consanguinidade parental e recorrência na irmandade presentes em 23 e 20 famílias respectivamente sugerem herança AR, porém as bases moleculares ainda são indefinidas. O objetivo dessa apresentação é relatar a investigação de uma família altamente endocruzada vivendo numa zona rural de cerca de 2.000 habitantes, na qual, além do propósito portador da SNL, observou-se a segregação de outras anomalias congênicas aparentemente isoladas. O propósito, filho de primos em II grau com antecedentes obstétricos de GVPIIIAIII (GII = ♂, óbito neonatal com hidrocefalia, cardiopatia e pés tortos e GVI = ♀ normal), era um natimorto portador de craniorraquisquise, edema subcutâneo, pele amarelada e ictiosiforme e malformações em mãos/pés. Anomalia cromossômica e microrrearranjos foram descartados (cariótipo 46,XX e CGH-a com resolução de 400Kb normal). A avaliação genético-clínica dessa família mostrou outros quatro casos de hidrocefalia, cinco de EB, sendo um desses uma ♀ com ictiose e ptose palpebral e seis casos de ictiose. Entrevistas domiciliares e avaliação de registros paroquiais permitiram levantar uma genealogia com 809 indivíduos em sete gerações com um F médio de 0,008. A análise de segregação simples, considerando 11 afetados (cinco EB, cinco hidrocefalias e o propósito), inclui a herança AR [p=16,9 (IC=7,9–25,9)]. Concluindo, o presente estudo reforça o padrão de HAR da SNL e permite a sugestão de manifestação em heterozigoto ou da heterozigosidade como fator de risco para as demais anomalias. Estudos de ligação futuros poderão apontar as bases moleculares da SNL.

Palavras-chave: Neu-Laxova. Defeito de tubo neural. Espinha bífida. Hidrocefalia. Consanguinidade.

RESSONÂNCIA MAGNÉTICA MUSCULAR COMO PROPEDEÚTICA NO MANEJO CLÍNICO DA DOENÇA DE POMPE. RELATO DE CASO EM DOIS IRMÃOS.

Portela, Wélida S.¹; Riello, Anna Patrícia F.L.²; Magalhães, Tatiana S.P.C.¹; Seroa, Cassio L.C.¹; Esposito, Ana Carolina¹; Oliveira, Vivian G¹; Sequeira, Cecília M.O.A.¹; Barth, Anneliese O.¹; Schmidt, Cláudio B.¹; Fonseca, Gustavo G.G.¹; Villar, Maria Auxiliadora¹; Horovitz, Dafne D.G.¹; Llerena, Juan C.¹.

¹Instituto Fernandes Figueira / FIOCRUZ – Rio de Janeiro, Brasil; ²Rede Labs D'Or – Rio de Janeiro, Brasil.

RESUMO

INTRODUÇÃO: Doença de Pompe Tardia (DPT) cursa com dano muscular progressivo, fraqueza muscular proximal e insuficiência respiratória, sem envolvimento cardíaco, com extrema variabilidade clínica entre pacientes e entre diversos grupos musculares em um mesmo indivíduo. Ressonância magnética muscular (RMM) tem sido usada para acompanhar progressão da doença e resposta ao tratamento. **OBJETIVO:** Avaliar estrutura muscular pela RM visando a decisão de início da terapia de reposição enzimática (TRE). **RELATO DE CASO:** Descrevemos dois irmãos com DPT (*A* – masculino, 17 anos – e *B* – feminino, 10 anos), submetidos a RMM de língua e dos grandes grupamentos musculares com aplicação dos métodos de difusão e supressão gordurosa. *A* tem biópsia muscular compatível com DPT, e apresenta diminuição leve da força muscular abdominal e de membros inferiores, aumento do índice de apnéia/hipopnéia e prova de função pulmonar normal. Sua irmã *B* é assintomática, com provas bioquímicas normais. Ambos apresentam atividade enzimática da GAA reduzida em papel filtro e leucócitos. **RESULTADOS:** RMM de *A* mostrou alteração difusa de sinal em corpo da língua, musculatura para-espinal lombar, psoas, músculos adutores e semimembranosos em coxa direita, vastos mediais e intermediários, correspondendo a alterações de caráter inflamatório e lipossustituição. *B* apresentou RMM normal. Foi indicada TRE para *A*. **DISCUSSÃO E CONCLUSÕES:** A progressão da DPT inicia-se com envolvimento dos músculos adutores magnos, semimembranosos e semitendíneos, seguido por cabeça longa do bíceps femoral e dos vastos intermediários e mediais. Infiltração gordurosa de língua também tem sido demonstrada em fases precoces da doença. RMM revela-se com um método eficiente para demonstrar o grau de comprometimento muscular e de lipossustituição, especificamente quando aplicado o método de difusão, revelando alterações precoces da arquitetura intersticial muscular. Nos pacientes oligossintomáticos e com diagnóstico recente, RMM pode representar uma importante ferramenta para estadiamento da doença, acompanhamento da progressão e decisão quanto ao início da TRE.

Palavras-chave: Doença de Pompe. Terapia de reposição enzimática. Ressonância magnética.

RELATO DE CASO – DOENÇA DE POMPE E EVOLUÇÃO APÓS DIAGNÓSTICO TARDIO NA INFÂNCIA.

PIMENTEL, H.¹; CALVÃO, M. R.¹., AMORETTI C.F.¹

(1) Hospital Central Roberto Santos – Unidade semi-intensiva Pediátrica

RESUMO

RELATO DE CASO: Paciente A. S. J., sexo masculino, 4 anos e 5 meses, internado desde os 6 meses, e permanecendo internado há 3 anos e 9 meses neste hospital. Deu entrada na emergência aos 6 meses, com quadro de insuficiência respiratória secundária a pneumonia. Transferido para UTI pediátrica, onde foi submetido a intubação orotraqueal e acoplado em ventilação mecânica. Iniciado tratamento antibiótico, mas mesmo após remissão completa do processo pneumônico, apresentou diversas falhas de extubação devido à falência muscular. Foi traqueostomizado e gastrostomizado, e transferido para unidade semi-intensiva, onde se encontra desde então. Paralelamente, observada cardiomegalia em Rx de tórax, sendo solicitado ecocardiograma que evidenciou miocardiopatia dilatada. Ao exame físico, também chamava a atenção a presença de macroglossia, hepatomegalia, hipotonia global acentuada e falta de mímica facial. Solicitada consulta com geneticista, que suspeitou de Síndrome de Pompe e solicitou exame, posteriormente confirmado. Iniciado tratamento de TRE com alfa-glicosidase (Myozyme®), em abril de 2008, com infusão de 20mg/Kg a cada 15 dias. Após início do tratamento, observada estabilização da fração de ejeção em ecocardiogramas controles semestrais e da mobilidade de mandíbula – único movimento ativo do paciente. Sem melhora do drive respiratório, permanecendo em ventilação mecânica durante todo o período.

Conclusão e Discussão: Este paciente confirma o já descrito na literatura que o diagnóstico de Doença de Pompe Infantil, após o início dos sintomas e principalmente após ser entubado, leva a um prognóstico reservado e evolução pouco satisfatória mesmo em uso de TER. Isto nos remete a idéia de que a Doença de Pompe seria do ponto de vista da necessidade de intervenção precoce, forte candidata a triagem neonatal populacional.

Palavras-chave: Doença de Pompe; Terapia de Reposição Enzimática; Glicogenoses; Erro inato do metabolismo.

EXPERIÊNCIA NA IMPLEMENTAÇÃO DE UM SERVIÇO DE ONCOGENÉTICA EM UM HOSPITAL PRIVADO: CARACTERIZAÇÃO DOS 100 PRIMEIROS PACIENTES.

LIMA, Fernanda Teresa¹; CARVALHO, José Antonio Maluf¹

(1) Hospital Israelita Albert Einstein – São Paulo, SP;

RESUMO

Os principais objetivos de um serviço de oncogenética são reconhecimento de predisposições hereditárias ao câncer e aconselhamento genético, incluindo avaliação de risco, orientação ao paciente e familiares quanto ao manejo, redução de risco e testes moleculares preditivos com aconselhamento pré e pós-teste. No Brasil, o aconselhamento genético oncológico é oferecido por poucos serviços, geralmente ligados a hospitais universitários. É relatada a experiência de implementação de um serviço de oncogenética em um hospital privado, seus objetivos, organização e caracterização de 100 pacientes iniciais. O serviço foi estruturado com a infra-estrutura de agendamento, recepção, gerencia comercial e publicitária já existentes. Uma ficha clínica padronizada foi desenvolvida para registrar consultas, mantidas isoladas dos prontuários hospitalares, garantindo a confidencialidade dos dados, introduzidos prospectivamente em banco de dados para documentação dos pacientes. O laboratório clínico disponibilizou testes moleculares, todos vinculados à consulta de aconselhamento genético pré e pós-teste e assinatura de consentimento informado. Serviços já existentes no hospital, como Oncologia, Psicologia e Pediatria foram contactados para atendimento integrado. Dos 100 pacientes iniciais, 32 vieram exclusivamente para realização de teste molecular, notadamente para síndrome de câncer de mama e ovário hereditários e Li-Fraumeni. Dos 68 restantes, na primeira consulta, 41 foram classificados como agrupamentos familiares, 13 apresentaram câncer de mama hereditário e 14 apresentaram outros diagnósticos. Todos foram orientados a aderir a protocolos de vigilância e 19 deles retornaram espontaneamente após um ano, para acompanhamento. A reflexão crítica do processo de implementação de um serviço de oncogenética em hospital privado pode fornecer um modelo a outros hospitais e identificar pontos de melhoria. A caracterização clínica inicial identifica demandas específicas, verifica ajustes necessários nas informações oferecidas ao agendamento, mapeia necessidades dos médicos titulares e dos pacientes, rastreia especialidades que possam se tornar parceiras, garantindo um atendimento multidisciplinar de excelência ao paciente com predisposição hereditária ao câncer.

Palavras-chave: Oncogenética, testes moleculares, predisposição hereditária ao câncer .

ANÁLISE DE MUTAÇÃO DOS GENES GJB2 E GJB6 EM PACIENTES COM SURDEZ NÃO-SINDRÔMICA

AKAMINE, RT¹; MEIRA, JGC¹; PEREIRA, DP¹; LOURENÇO, CM⁴;
RODOVALHO-DORIQUI⁶, MJ; FERREIRA, CA⁵; ISAAC, ML³; HYPOLLITO, MA³;
PINA-NETO², JM; FERRAZ, VEF²; SILVA, WA Jr²

- (1) Setor de Genética Médica, Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto; (2) Departamento Genética, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP (FMRP-USP); (3) Departamento de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e CCP, FMRP-USP; (4) Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento, FMRP-USP; (5) Fundação Hemocentro de Ribeirão Preto; (6) Universidade Federal do Maranhão

RESUMO

Surdez é a principal causa de déficit sensorial em humanos, apresentando incidência em torno de 4:1000 nascido-vivos no Brasil. Cerca de metade dos casos de déficit auditivo apresentam etiologia genética, incluindo formas síndrômicas e não síndrômicas (cerca de 60-70% dos casos). Genes importantes na etiologia genética encontram-se no locus DFNB1: GJB2, que codifica a proteína Conexina 26, e GJB6, que codifica a Conexina 30. Este estudo analisou uma amostra de 70 pacientes com surdez não síndrômica, de ambos os gêneros, com idades variando de 1 a 58 anos, com surdez pré e pós-lingual no período de 2007 a 2010. Os pacientes foram avaliados em relação ao histórico de infecção intra-uterina, meningite, uso de medicamentos ototóxicos, prematuridade, baixo peso ao nascimento, Apgar baixo, hiperbilirrubinemia, otites de repetição, traumatismo crânio-encefálico, ventilação mecânica, atraso do desenvolvimento e malformações do aparelho auditivo ou de sistema nervoso central. Os pacientes foram submetidos à análise de mutações no gene GJB2 (PCR alelo-específico para 35delG), GJB6 (deleções D13S1854 e D13S1830). Todos os casos heterozigotos para 35delG tiveram o gene GJB2 sequenciado. Dos casos avaliados, 90% apresentaram genótipo normal para as mutações estudadas. Sete pacientes apresentaram mutação em GJB2 35delG. Destes, quatro (57%) apresentaram deleção em heterozigose (35delG/Normal); um paciente (14,3%) apresentou heterozigose composta para GJB2 e GJB6 (35delG/Normal) e del(GJB6-D13S1854); dois pacientes (28,6%) apresentaram deleção em um dos alelos e mutação no outro do GJB2 (com 35delG/Arg184Trp e 35delG/Met34Thr). Estudos que objetivam detectar a frequência de mutações em casos de surdez não síndrômica são decisivos na elucidação do diagnóstico etiológico.

Palavras-chave: Surdez não síndrômica. GJB2. GJB6.

AVALIAÇÃO DA MEDIDA DAS ATIVIDADES ENZIMÁTICAS DE β -GLICOSIDASE E QUITOTRIOSIDASE EM SANGUE IMPREGNADO EM PAPEL FILTRO COMPARADA COM AS MEDIDAS EM LEUCÓCITOS E PLASMA PARA O DIAGNÓSTICO DE DOENÇA DE GAUCHER

MICHELIN-TIRELLI Kristiane¹, CARNIEL Marcelle^{1,2}, BENDER Fernanda^{1,3}, CAMELIER VIAPIANA Marli^{1,3}, DE MARI Jurema¹, GOMES Andressa^{1,2}, MEDEIROS Fernanda¹, GUIDOBONO Régis¹, GIUGLIANI Roberto^{1,3}, BURIN Maira Graeff¹

(1) Laboratório de Erros Inatos do Metabolismo, Serviço de Genética Médica, HCPA, RS; (2) Faculdade de Farmácia, UFRGS, RS; (3) PPG em Medicina: Ciências Médicas, UFRGS, RS.

Os erros inatos do metabolismo são distúrbios resultantes de deficiências em proteínas, geralmente enzimas. A Doença de Gaucher (DG), doença lisossômica mais freqüente, é causada pela deficiência da glicocerebrosidase ou β -glicosidase (β -gli), necessária para o catabolismo intralisossômico do glicocerebrosídeo. O diagnóstico é baseado no ensaio enzimático da β -gli em leucócitos ou fibroblastos, sendo útil a medida da atividade de quitotriosidase (QT), um importante biomarcador que está muito aumentado na DG. Amostras de papel filtro impregnadas com sangue têm sido utilizadas em nosso laboratório para *screening* de DG. Amostras de sangue heparinizado e de sangue em papel filtro de 156 indivíduos com suspeita de DG foram enviadas ao laboratório para análise da β -gli em leucócitos, β -gli em papel filtro, QT em plasma e QT em papel filtro. Este estudo avaliou a sensibilidade da técnica que mede a atividade da β -gli em papel filtro comparada com a técnica em leucócitos, e a sensibilidade da técnica que mede a atividade da QT em papel filtro comparada com a técnica em plasma. As análises permitiram definir os pontos de corte da β -gli em 1,9 nmol/hora/mL e da QT em 61,0 nmol/h/mL, para amostras em papel filtro. A partir dos valores obtidos nos ensaios, amostras de sangue heparinizado foram testadas com o objetivo de avaliar as atividades enzimáticas em leucócitos e plasma e estabelecer o diagnóstico. O ponto de corte para análise da β -gli em leucócitos e de QT em plasma foram de 6,5 nmol/hora/mg proteína e de 183 nmol/hora/mL, respectivamente. Este processo permitiu diagnosticar de forma correta e segura 72 indivíduos com DG.

Palavras-chave: β -gli, QT, Doença de Gaucher, *screening* em papel filtro.

**ANÁLISE DOS RESULTADOS DE DIAGNÓSTICO PRÉ-NATAL DE
MUCOPOLISSACARIDOSES REALIZADOS PELA REDE MPS BRASIL**

**KOTEKEWIS, Kamille¹; FEDERHEN, Andressa¹; BURIN, Maira Graeff¹; KESSLER, Rejane Gus¹;
LEISTNER-SEGAL, Sandra¹; MATTE, Ursula da Silveira¹; SCHWARTZ, Ida Vanessa Doederlein^{1,2};
GIUGLIANI, Roberto¹.**

(1) Serviço de Genética Médica, HCPA, Porto Alegre, RS; (2) Departamento de Genética, UFRGS, Porto Alegre, RS.

RESUMO

Introdução: As Mucopolissacaridoses (MPS) constituem um grupo de doenças genéticas crônico-degenerativas causadas pela deficiência de enzimas lisossômicas responsáveis por etapas específicas da degradação de glicosaminoglicanos. O diagnóstico é comumente realizado após o início do aparecimento de sintomas, verificados no início da infância, através de análises bioquímica e molecular. Apenas em casos com história familiar positiva é indicado o diagnóstico pré-natal (DPN). **Objetivo:** Analisar os resultados de nove DPN realizados pela Rede MPS Brasil (RMPS) de 2004 a julho de 2010. **Metodologia:** Este estudo é do tipo quantitativo com abordagem descritiva. As informações foram obtidas a partir do banco de dados da RMPS. A RMPS é um projeto aprovado pelos comitês de ética do HCPA e da UFRGS. **Resultados:** Verificou-se a realização de nove DPN pela RMPS, 9/9 dos casos com história familiar positiva, sendo 7/9 dos casos com filhos anteriores afetados. Quanto ao tipo de MPS, em 6/9 dos casos a suspeita clínica foi de MPS II, 2/9 de MPS I e 1/9 de MPS VI. Os tipos de amostras analisadas foram: 5/9 líquido amniótico, 3/9 vilosidades coriônicas e 2/9 sangue de cordão umbilical. Em 5/9 dos casos, os resultados das análises confirmaram fetos negativos para a suspeita clínica. Em apenas um caso foi realizada análise molecular do feto, pois nos demais casos não eram conhecidas as mutações do probando. O tempo para liberação dos resultados foi inferior a 30 dias em todos os casos. **Discussão/Conclusões:** A RMPS parece estar ampliando o acesso ao DPN para MPS no Brasil, embora o número de procedimentos realizados no período possa ser considerado pequeno. Nos casos positivos, o DPN permitiu a identificação precoce da doença e, com isso, a busca antecipada por tratamento. Em casos negativos, proporcionou a diminuição da ansiedade de familiares.

Palavras-chave: Erros inatos do metabolismo. Doenças de acúmulo lisossômico. Mucopolissacaridose. Diagnóstico pré-natal.

O impacto da Terapia de Reposição Enzimática na funcionalidade de pacientes menores de 7 anos de idade com Mucopolissacaridose I e II.

RUAS, Nicole³; SCHWARTZ, Ida V.D.^{1,2}; GUARANY, Fábio C.^{4,5}; MUNÕZ-ROJAS, Maria V.³; SOUZA, Carolina F.^{1,2}; PINTO, Louise L. C.¹; VIEIRA, Taiane A.^{1,4}; GIUGLIANI, Roberto^{1,2}.

1 Serviço de Genética Médica– Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA); ² Departamento de Genética– Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS); ³ Programa de Pós Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente – UFRGS; ⁴ Programa de Pós graduação em Ciências Médicas-UFRGS; ⁵ Serviço de Fisiatria e Reabilitação– HCPA – Porto Alegre – Brasil

INTRODUÇÃO: MPS I e MPS II são doenças genéticas raras causadas pela deficiência das enzimas α -L-iduronidase e iduronato-2-sulfatase, respectivamente, e que comprometem a função de órgãos e sistemas causando limitações no desempenho das atividades diárias. Este estudo teve como objetivo avaliar o impacto da Terapia de Reposição Enzimática (TRE) na funcionalidade de crianças menores de 7 anos com MPS I e II. **MÉTODOS:** Avaliou-se a Amplitude de Movimento (ADM) através da goniometria e a capacidade funcional através do Pediatric Evaluation Disability Inventory (PEDI) no tempo 0 (antes TRE) e 6 meses após. Foi considerado clinicamente significativo aumento de 10 ° na ADM. **RESULTADOS:** Sete pacientes foram avaliados :3 MPS I (Hurler) e 4 MPS II (3 não neuropata e 1 neuronopata). Os pacientes apresentavam idades semelhantes, entre 22 e 39 meses, com exceção de um MPS II com 5 anos, neste caso a funcionalidade foi analisada separadamente. Nenhum dos pacientes apresentou aumento na ADM após 6 meses de TRE. Na avaliação funcional, o grupo MPS I estava abaixo do padrão normal no tempo 0, após 6 meses os níveis aproximaram-se do padrão. O grupo MPS II estava dentro do padrão no tempo 0, após 6 meses manteve-se o padrão, incluindo o paciente MPS II avaliado em separado. **CONCLUSÃO:** Os resultados sugerem que a TRE gerou pequeno impacto na ADM no período estudado. Quanto à funcionalidade, o grupo MPS II apresentou níveis funcionais melhores que MPS I, mas após a TRE, o grupo MPS I obteve evolução funcional. Os resultados indicam que a funcionalidade dos pacientes com MPS I e II aumenta com a TRE, no entanto isto pode ter sido influenciado pelo processo de desenvolvimento. Sugere-se que outros estudos sejam realizados para confirmar estes resultados.

Apoio FIPE/HCPA, REDE MPS BRASIL, CNPq MCT/CNPq/MS-SCTIE-DECIT 37/2008 e 67/2009

Palavras-chave: Mucopolissacaridose I e II, Funcionalidade, Terapia de Reposição Enzimática

DALTONISMO: REPRESENTAÇÕES SOCIAIS E RELATOS DE EXPERIÊNCIAS PESSOAIS.

GALON, José Eduardo Vitorino¹; FONTANELLA, Bruno J. Barcellos¹; MELO, Débora Gusmão¹
(1) Departamento de Medicina, Universidade Federal de São Carlos (UFSCar)

RESUMO

O daltonismo (ou discromatopsia) é um termo geral que qualifica a dificuldade em enxergar as cores. O objetivo dessa pesquisa é conhecer as representações sociais do daltonismo, compreender como os daltônicos experienciam esta condição, identificar medidas de adequação dos recursos visuais e inferir sobre o entendimento de conceitos da genética médica na sociedade brasileira. Trata-se de pesquisa qualitativa, realizada por meio de entrevistas individuais semidirigidas com 13 homens daltônicos, universitários, com idades entre 19 e 31 anos. Foram feitas análises do conteúdo do discurso em relação a sete temas-chave: “etiopatologia”, “diagnóstico”, “prognóstico”, “fenótipo”, “aconselhamento genético”, “dificuldades encontradas” e “enfrentamento das dificuldades”. O daltonismo é representado como um problema genético, de caráter constante, com idéias sobre a fisiopatologia expressas sem segurança conceitual. A escola é o cenário mais comum onde o diagnóstico é suscitado e poucos entrevistados referem ter lidado com seu problema de visão no contexto da atenção à saúde. O fenótipo é representado como diversificado e tipificado a partir da intensidade do comprometimento, porém a base biológica da diferença não é clara para os entrevistados. O distúrbio é representado como raro e os entrevistados mostraram insegurança sobre qual seria o risco de recorrência familiar. Legendas em cores (notadamente em livros didáticos de geografia) e sinais de trânsito, foram as dificuldades mais comumente relatadas. Para enfrentar estas e outras dificuldades cotidianas (como a escolha de roupas), o condicionamento (memorização de cores nomeadas pelos outros) apareceu como um recurso habitual. A genética médica é representada como uma ciência hermética, sendo seus conceitos confusos mesmo entre pessoas com alta escolaridade, portadoras de uma patologia. Os dados subsidiam adequações dos recursos visuais da Universidade e chamam a atenção para necessidade de uma melhor preparação dos professores, que estão sujeitos a lidar com essa condição em sala de aula.

Palavras-chave: Daltonismo. Discromatopsia. Genética médica. Representação social. Experiências pessoais.

APOIO: CNPq

SÍNDROME DE ADAMS-OLIVER: RELATO DE CASO COM HERANÇA AUTOSSÔMICA RECESSIVA E ACHADOS ATÍPICOS

MINILLO, Renata Moldenhauer¹; MIGLIAVACCA, Michele Patricia¹; ANTONIALI, Graziela Paronetto Machado¹; LIMA, Fernanda Teresa de¹; BRUNONI, Decio¹

(1) Centro de Genética Médica - Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP

RESUMO

A síndrome de Adams-Oliver é caracterizada por aplasia cutis congênita e defeitos terminais transversos de membros, tem expressão bem variável e padrões de herança autossômico dominante e recessivo, este mais raro e geralmente associado à deficiência intelectual. Seu mecanismo patogênico é incerto. Santos (1989), Fryns (1992) e Lin (1998) descreveram casos com defeitos não-terminais de membros. Prothero (2007) descreveu um paciente com consangüinidade parental, dismorfias faciais e braquidactilia. Relatamos o caso de uma menina de dezesseis anos, quinta filha de casal consanguíneo, acompanhada há quatro anos por apresentar aplasia cutis congênita, atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, déficit cognitivo, deficiência auditiva, dismorfias faciais (fenda palpebral oblíqua ascendente, hipoplasia de asas nasais, orelhas de baixa implantação), braquidactilia de mãos e pés e microsomia. Seus exames complementares revelaram falha óssea parietal alta, sinfalangismo de terceiro, quarto e quinto pododáctilos e cariótipo 46,XX. Este estudo destaca os achados atípicos da síndrome (membros sem defeitos de redução terminal, sinfalangismo, dismorfias faciais), presentes em uma paciente com provável herança autossômica recessiva, que podem ser responsáveis pelo diagnóstico tardio da doença.

Palavras-chave: Adams-Oliver. Herança autossômica recessiva. Dismorfias faciais. Braquidactilia.

**VI CONGRESSO BRASILEIRO DE TRIAGEM
NEONATAL / XXII CONGRESSO
BRASILEIRO DE GENÉTICA MÉDICA**
**SALVADOR – BA, 07 A 10 DE SETEMBRO DE
2010**



**ESTUDO DA MORBIDADE NEONATAL ASSOCIADA ÀS ANOMALIAS CONGÊNITAS EM
UMA UNIDADE NEONATAL DA BAIXADA SANTISTA.**

Patto, Fernanda C. D.;¹Campos, Ana Clara¹, Oliva, Ana Carolina Tavarone¹, Éden, Camila Dal Medico;¹Joly, Stephanie¹, Perpétuo, Francine Heiko Alves¹, Perez, Ana Beatriz Alvarez², Prado, Mariangela³, Cernach, Mirlene Cecilia Soares Pinho².

(1) Discente do curso de medicina da Universidade Metropolitana de Santos (UNIMES); (2) Disciplina de Embriologia e Genética da UNIMES; (3) Disciplina de Epidemiologia da UNIMES.

RESUMO

Introdução: As anomalias congênitas afetam cerca de 2 a 3% dos recém-nascidos, sendo responsáveis por aproximadamente 20% da mortalidade neonatal. Apresentam também risco aumentado para desenvolver complicações clínicas. A Baixada Santista é composta por 9 municípios, sendo que não existia na região nenhum serviço de genética médica, até o ano de 2007 quando foi iniciado esse atendimento na UNIMES. A Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Santos é um importante hospital da região responsável também pelo atendimento em gestações de alto risco. **Objetivos:** Descrever a frequência das anomalias congênitas entre os recém-nascidos da daquele hospital e comparar variáveis indicadoras de morbidade entre os recém-nascidos normais e com defeitos congênitos. **Metodologia:** Foram extraídos dos livros de registros todos os nascimentos ocorridos entre 01 de janeiro e 31 de dezembro de 2007. Todos os prontuários foram analisados e foram pesquisados os fatores: maternos e da gestação, do parto, do recém-nascido, dados demográficos, período de internação, idade e condição na alta e procedimentos clínicos e cirúrgicos realizados. **Resultados:** No ano de 2007 ocorreram 2703 nascimentos vivos sendo que 165 recém-nascidos foram referidos como apresentando malformação congênita (6,1%). No entanto, em apenas 25 casos (0,92%) foram encontradas descrições referentes à anomalia apresentada, mas sem diagnóstico específico determinado. Em relação às variáveis analisadas, as que apresentaram diferença significativa foram: número de consultas de pré-natal, exposição a fatores físicos e químicos na gestação, sexo do recém-nascido, boletim Apgar no primeiro minuto, outros diagnósticos clínicos presentes durante a gravidez, a necessidade de estimulação externa ao nascimento e ventilação assistida e período de internação. **Conclusões:** Nossos dados mostram a representatividade atual das anomalias congênitas como causa de morbidade neonatal nesse hospital e a importância da existência de um médico geneticista na unidade neonatal para melhor definição diagnóstica, orientação adequada da conduta e aconselhamento genético.

Palavras-chave: morbidade neonatal, anomalias congênitas, recém-nascidos, diagnóstico em genética.

SÍNDROME DA BRIDA AMNIÓTICA: ANÁLISE DE 12 CASOS ASSOCIADOS A FISSURAS OROFACIAIS TÍPICAS

SOUZA, Josiane¹; RASKIN, Salmo².

(1) Centro de Atendimento Integral ao Fissurado Lábio-palatal, Pontifícia Universidade Católica do Paraná - PUCPR;

(2) Professor Titular da Pontifícia Universidade Católica do Paraná - PUCPR.

A Síndrome da Brida Amniótica (SBA) corresponde a um espectro de alterações decorrentes da constrição de partes do corpo pelas bridas amnióticas. As alterações que podem se manifestar vão desde a presença de anéis de constrição ao redor de dígitos, braços e pernas a amputações de membros ou parte dos membros, pé torto congênito uni ou bilateral, fissura lábio-palatal, fissura facial e malformações de sistema nervoso central. O prognóstico depende da localização e complexidade das malformações. No presente trabalho avaliamos 12 pacientes com o diagnóstico de SBA com fissura oral (FO) típica além de outras alterações. A idade dos pacientes variou de 1 a 36 anos (mediana 9 anos). Em relação ao gênero 5 pacientes (41,7%) eram do sexo feminino e 7 do sexo masculino (58,3%). O tipo de FO observado foi fissura labial (FL) em 2 casos (16,7%) e fissura lábio-palatal (FLP) em 10 casos (83,3%), nenhum dos casos apresentava somente fissura palatal. Sete casos tinham fissura bilateral (58,3%) e 5 tinham fissura unilateral (41,7%). Dos casos unilaterais todos foram à esquerda. Em relação às malformações associadas todos apresentavam alteração de membros, 2 (16,7%) apresentavam apêndices faciais, 2 apresentaram alteração ocular (um deles com microftalmia a direita e outro com coloboma de íris e retina a direita), 1 (8,3%) apresentou Persistência de Canal Arterial com fechamento espontâneo, 1 apresentou hérnia inguinal, 1 apresentou aplasia cútis em couro cabeludo e 1 apresentou hidrocefalia. Este conjunto de pacientes nos demonstra que as alterações observadas na SBA têm alta variabilidade. Se a SBA estiver associada à fissura oral o prognóstico da FO é mais grave. Outro dado importante é que o exame físico detalhado dos membros é um componente essencial no raciocínio clínico nestes casos, pois achados típicos como os anéis de constrição e sindactilia distal auxiliam para que o diagnóstico seja definido.

Palavras-chave: Síndrome da Brida Amniótica, Fissuras Orais, malformações de membros.

ANÁLISE DE QUATRO PACIENTES COM DELEÇÃO 1qter NA REDE SARAH DE HOSPITAIS DE REABILITAÇÃO

ROESE, Liége Luciane; COELHO, Ana Luiza Villaça; ABE, Kikue Terada; SAKAI Jr, Nilo; PEREIRA, Márcio Fernandes; OLIVEIRA, Maria Dulce Valverde de; SCHNEIDER, Márcia; RIZZO, Isabela Maria Pinto de Oliveira; CARVALHO, Daniel Rocha de; SPECK-MARTINS, Carlos Eduardo

Rede Sarah de Hospitais de Reabilitação - Brasília

RESUMO

Deleções na região terminal do cromossomo 1 (1q42 ~ 1q43->qter) resultam em sinais clínicos característicos, embora possam haver variações. As dismorfias faciais incluem microcefalia, face arredondada com fronte proeminente, fendas palpebrais oblíquas, pregas epicânticas, nariz bulboso com ponte nasal achatada, lábios superiores finos e curvados para baixo, micrognatia, baixa implantação das orelhas e fenda palatina. Os pacientes apresentam também retardo mental e de crescimento, alterações cardíacas, gastro-esofágicas, urogenitais e anomalias no sistema nervoso central. Estudos moleculares delimitaram uma região crítica de 2Mb que contém genes associados à microcefalia em sete pacientes com deleção 1qter (1q43-q44). Outro estudo delimitou uma região menor, de 360 Kb, com genes associados à anomalia do corpo caloso em 13 pacientes com deleção 1qter submicroscópica. No presente trabalho analisamos os cariótipos por bandamento GTW de quatro pacientes que apresentaram deleção 1qter *de novo*. A deleção foi confirmada pela técnica de Híbridação *in situ* por Fluorescência (FISH), utilizando sonda subtelomérica. Uma vez que, ao microscópio, o tamanho das deleções era semelhante, correlacionamos as características fenotípicas comuns entre os pacientes. Todos apresentaram: retardo mental, microcefalia, convulsões, face arredondada, fendas palpebrais oblíquas para cima, ponte nasal achatada e nariz bulboso, epicanto e alterações no sistema nervoso central. Estrabismo foi observado em três dos quatro pacientes estudados e retardo de crescimento, baixo peso ao nascimento, hipotonia, telecanto, filtro longo, sinofris, cardiopatia congênita e distúrbios alimentares foram observados em dois deles. Ainda que não exista um padrão fenotípico bem delimitado, as manifestações clínicas presentes nos nossos pacientes são concordantes àquelas relatadas na literatura.

Palavras-chave: Sarah. Reabilitação. Deleção. Cromossomo 1. 1qter.

UTILIZAÇÃO DA REAÇÃO EM CADEIA DA POLIMERASE NO DIAGNÓSTICO DA SÍNDROME DO X-FRÁGIL

**RODRIGUES, Mariana de Oliveira¹; ARAGÃO, Manuela Maciel Britto¹, SANTOS, Thairara
Oliveira dos¹; MOREIRA, Lília Maria de Azevedo¹, FERREIRA DE LIMA, Renata¹**

⁽¹⁾ Laboratório de Genética Humana e Mutagênese, Instituto de Biologia, UFBA/ Salvador

RESUMO

A Síndrome do X-Frágil (SXF) é um distúrbio genético considerado como a principal causa hereditária e a segunda etiologia genética de retardo intelectual, seguindo-se à Síndrome de Down. Sua causa é uma amplificação anormal da região 5'UTR do gene FMR1 localizado no cromossomo X. O objetivo do estudo foi realizar uma triagem molecular para pacientes com suspeita da SXF. Para tal, recentemente foi implantada em Salvador-BA, no Laboratório de Genética Humana e Mutagênese (LGHM) da UFBA, a triagem clínica com o uso de índices fenotípicos e a análise molecular através da técnica de Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) para a SXF. Nessa metodologia a ausência de amplificação indica que o indivíduo é portador da síndrome. O controle da amplificação para meninos e a indicação do diagnóstico da síndrome para meninas foi realizado utilizando um *primer* quimérico. Foi realizada a triagem com 31 indivíduos com suspeita da SXF dos quais 3 (9,7%) apresentaram a ausência da amplificação com o *primer* do X-Frágil e confirmação do resultado pela amplificação do *primer* quimérico. No presente trabalho, a utilização da técnica de PCR permitiu maior eficiência do resultado, uma diminuição do custo e do tempo do exame em relação a técnica de *Southern Blotting* possibilitando a oferta de um serviço gratuito de qualidade para a população, sobretudo àquelas de menor poder aquisitivo. Pelo fato dos sintomas da SXF serem bastante sutis e semelhantes a outros casos de atrasos e distúrbios gerais de desenvolvimento, é necessária a confirmação do diagnóstico através de exame genético com técnicas especiais, visando à orientação ou o redirecionamento de tratamentos, tornando-os mais específicos e pertinentes a estimulação dos indivíduos com a síndrome, o que se traduz na melhoria de qualidade de vida não só destes, mas da família.

Palavras-chave: Deficiência mental. Reação em Cadeia da Polimerase. Índices fenotípicos.

PERFIL DOS PROFISSIONAIS DO PSF-AL CAPACITADOS SOBRE DOENÇA FALCIFORME

LIPINSKI-FIGUEIREDO, Eneida¹; ESTELITA, Sandra Helena de Oliveira⁴; COSTA, Doriane Santa Cruz da Silva³; LOPES, Ana Luzia de Campos³; SANTOS, Sidnei; PORCIUNCULA, Carlos Guilherme Gaelzer¹; SANTOS, Emerson Santana¹; ALVES, Victor¹; BARROS, Gabriella Macêdo²; OLIVEIRA, Helton Mayco Nunes da Silva¹

(1) UFAL; (2) UNCISAL ; (3) SRTN - AL; (4) HEMOAL.

RESUMO

INTRODUÇÃO: A incidência considerável de doença falciforme e outras hemoglobinopatias (DF) na população brasileira, em especial do Nordeste, aliada ao desconhecimento destas patologias pelos profissionais da saúde gera a necessidade de capacitação continuada, bem como o fornecimento de material informativo atualizado. **OBJETIVO:** Retratar o perfil dos profissionais do Programa de Saúde da Família (PSF) que receberam capacitação sobre DF em Alagoas. **METODOLOGIA:** Estudo descritivo transversal, fundamentado nos dados coletados através de questionários estruturados aplicados a 449 profissionais da saúde, médicos e enfermeiros, pertencentes ao PSF-AL, durante capacitações realizadas no primeiro semestre de 2010. Variáveis consideradas: sexo, profissão, titulação máxima, contato com portadores de DF, tempo decorrente do último atendimento, uso de protocolo técnico, fornecimento de informações, encaminhamento para serviços especializados e participação em capacitações. **RESULTADOS:** Constatou-se que a maior parte dos profissionais era do sexo feminino (81%), 63% eram enfermeiros e 37% médicos e 73% possuíam Especialização como titulação máxima. 45% afirmaram nunca ter tido contato com pacientes falcêmicos e 71% asseguraram não ter atendido nenhum paciente falcêmico em 2009. 88% dos profissionais admitiram não utilizar nenhum protocolo, 41% afirmaram não oferecer nenhum tipo de informação a este grupo de pacientes e 51% relataram oferecer informação unicamente verbal. 39% referiram não encaminhar tais pacientes a serviços especializados e 85% admitiram nunca haver participado de capacitações sobre o tema. **CONCLUSÕES:** A diferença na proporção sexual entre os profissionais avaliados deve-se ao grande contingente de enfermeiras. Os dados coletados revelam carência de informações sobre a patologia abordada, podendo-se atribuir a provável falta de contato com pacientes falciformes ao desconhecimento sobre a doença, o que gera subdiagnóstico, falta de adequação na abordagem e não encaminhamento a serviços especializados. Espera-se, como resultado das capacitações realizadas, um incremento no diagnóstico precoce, no tratamento adequado e no encaminhamento a serviços especializados.

Palavras-chave: Doença Falciforme. Hemoglobinopatias. Capacitação. Atenção Básica. PSF.

VARIABILIDADE FENOTÍPICA EM PACIENTES COM SÍNDROME DE WILLIAMS DE UM NÚCLEO DE GENÉTICA DO DISTRITO FEDERAL

**FELIX, Giselle Maria Araujo¹; ROSA Maria Teresa Alves da Silva¹; HEREDIA Romina Soledad¹;
CARDOSO Maria Teresinha de Oliveira²; VERSIANI Beatriz Ribeiro²; MEDINA Cristina
Touguinha Neves², YOSHINO Masahiko²**

Médica Residente do NUGEN – SES/DF¹ Médico do NUGEN – SES/DF²

RESUMO

A Síndrome de Williams ou Williams-Beuren caracteriza-se por face típica, deficiência mental e anormalidade cardíaca com predomínio da estenose aórtica supra valvar. Decorre de microdeleção em 7p11.23, quase sempre de origem materna. Envolve o gene da elastina e outros 28 genes representando uma síndrome do gene contíguo com grande variabilidade fenotípica. A incidência, que era de 1/20.000 nascimentos, passou a ser de 1/7.500 em decorrência do exame molecular. Entre os achados característicos do exame físico dismorfológico, destacam-se a arcada supraciliar proeminente, íris estrelada, edema periorbital, narinas antevertidas, filtro naso-labial longo e fenda oral ampla com lábios volumosos. É perceptível a personalidade amigável, a voz rouca e a hipersensibilidade aos sons. Pode haver hipocalcemia, hipotireoidismo e diabetes melitus que devem ser avaliados ao longo da vida. O objetivo foi descrever a variabilidade fenotípica em pacientes com Síndrome de Williams atendidos no Núcleo de Genética Médica da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal – SES/DF no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2009. Foi realizado um estudo descritivo e retrospectivo baseado na análise dos prontuários. A avaliação cardíaca, renal e bioquímica foi solicitada para todos os pacientes. Dentre os 16 pacientes diagnosticados, 10 realizaram diagnóstico molecular em outro serviço especializado. Quatro pacientes não apresentaram cardiopatia congênita. Sete pacientes tinham estenose supra valvar pulmonar e três, estenose supra valvar aórtica. Um paciente tinha ventrículo único com transposição de grandes vasos e um, hipertensão arterial pulmonar com insuficiência tricúspide. Além disso, dois pacientes tinham hidronefrose e um apresentou cistos renais. Critérios clínicos bem estabelecidos associados ao exame molecular podem contribuir para evitar o subdiagnostico e promover o manejo adequado.

Palavras-chave: Síndrome de Williams. Cardiopatia. Deficiência mental.

TESTE MOLECULAR NO DIAGNÓSTICO DAS CRANIOSSINOSTOSES: QUANDO VALE A PENA?

PASSOS-BUENO, Maria Rita¹, ROCHA, Kátia M.¹, JEHEE, Fernanda S.¹, FANGANIELLO, Roberto D.¹, ATIQUE, Rodrigo¹, BERTOLA, Débora R.², RICHIERI-COSTA, Antônio³, ALONSO, Luis G.⁴, ALONSO, Nivaldo¹

(1) Centro de Estudos do Genoma Humano, Departamento de Genética e Biologia Evolutiva, Instituto de Biociências, Universidade de São Paulo, São Paulo; (2) Unidade de Genética Clínica, Instituto da Criança-HC/FMUSP, São Paulo; (3) Departamento de Genética Clínica, Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais (HRAC), Universidade de São Paulo, Bauru; (4) Centro de Genética Médica, Departamentos de Morfologia e Pediatria, UNIFESP-EPM, São Paulo.

RESUMO

As craniossinostoses caracterizam-se pelo fechamento prematuro das suturas cranianas. São classificadas como não sindrômicas (apenas craniossinostose) e em sindrômicas (outras malformações associadas). A etiologia das craniossinostoses é pouco conhecida, particularmente quanto às formas não sindrômicas. Dentre as sindrômicas, há 8 genes (FGFR1, FGFR2, FGFR3, TWIST1, EFN1, MSX2, POR e RAB23) que, quando mutados, invariavelmente causam craniossinostose. Considerado a importância do diagnóstico preciso para o aconselhamento genético e a possível correlação entre sucesso de reabilitação e alteração genética, pretendemos verificar: 1) se há correlação entre diagnóstico clínico e molecular; 2) qual a proporção de casos em que foi possível definir a causa genética da craniossinostose. Incluímos 237 pacientes, sendo 47 com diagnóstico não definido, referidos ao CEGH nestes últimos 15 anos. A maior parte foi testada para as mutações mais frequentes dos genes FGFR1, 2 e 3, e análise do gene TWIST1. Os diagnósticos clínicos mais frequentes foram: Síndrome de Apert (AS, 72), Crouzon (SC, 66), Pfeiffer (SP, 16), Saethre-Chotzen (SSC, 17). Outras síndromes identificadas foram: Muenke (3), Carpenter (5), Beare-Stevenson (3), Baller-Gerold (3) e Craniofrontonasal (6). A análise molecular nestes pacientes revelou a mutação patogênica em todos os pacientes com AS; 78,79% (52) de SC; 62,5% (10) de SP; 35,29% (6) de SSC e 100% com suspeita de Muenke. Dos 47 pacientes com diagnóstico incerto, em 5 detectamos a mutação (3 em FGFR2 e 2 FGFR3). Isto mostra que a maior taxa de casos não confirmados molecularmente ocorreu dentre os pacientes com a SSC, seguida por casos de SP ou SC. Por outro lado, o teste molecular permitiu a detecção da mutação em 10,64% dos casos sem diagnóstico clínico. Portanto, exceto para a AS, é importante a realização do teste molecular, particularmente naqueles com suspeita de Saethre-Chotzen ou com síndrome genética a esclarecer.

Palavras-chave: Craniossinostose. FGFR2. FGFR3. TWIST. Diagnóstico Molecular.

FAPESP, CNPq

ISOCROMOSSOMO DO BRAÇO CURTO DO CROMOSSOMO 9: RELATO DE CASO

**LUDWIG, Luciane Bitelo¹; MERGENER, Rafaella¹; BARCELLOS, Natália¹; PETRIN, Aline Lourenço¹;
FÉLIX, Têmis Maria¹; MALUF, Sharbel Weidner¹.**

(1) Hospital de Clínicas de Porto Alegre

A formação dos isocromossomos pode envolver diferentes mecanismos, podendo ter sua origem resultante de uma quebra centromérica, de um erro na divisão do centrômero ou de troca entre cromátides irmãs, que após a fase S dá origem a um cromossomo com dois braços iguais. Quando os genes presentes no isocromossomo apresentam heteroziguidade, o mecanismo de formação pode ser por translocações de braço inteiro.

Podem estar presentes em todas as células ou na forma de mosaico, em rearranjos não-balanceados, o que resulta em alterações fenotípicas. Relatamos um paciente do sexo feminino, com fenda lábio-palatina bilateral, atraso de desenvolvimento neuropsicomotor, orelhas simplificadas encaminhado para avaliação genética. Foi realizado cariótipo (banda GTG), com resultado de cromossomo marcador (47,XX+mar). Foi realizada análise de SNP array demonstrando amplificação de 3Mb entre as regiões 9p24.3-9q11.2). Foi realizada a técnica de FISH para confirmação diagnóstica, utilizando sonda subtelomérica do cromossomo 9, evidenciando quatro marcações para região terminal do braço curto do cromossomo 9, concluindo que o cromossomo marcador corresponde a um isocromossomo [47,XX+i(9)(p10)], com consequente triplicação desta região. Também foram realizados os cariótipos e análise de SNP array dos pais com resultado normais.

Isocromossomo do 9, Triplicação do braço curto do 9, ADNPM

SÍNDROME DE JEUNE, UMA RARA DISPLASIA ÓSSEA. RELATO DE CASO.

COSTA, Jéssica Mendes¹; LIMA, Jéssica Rodrigues de¹; CRUZ, Mayara Araújo¹; OLIVEIRA, Liliane Bernardes de¹; RODOVALHO-DORIQUEI, Maria Juliana^{1,3}; ALCANTARA NETO, Francisco Teixeira²; MELLO, Maria Regina de²; GOUDARD, Marivanda Julia Furtado²

(1) Universidade Federal do Maranhão; (2) Maternidade Marly Sarney, São Luís, MA (3) APAE São Luis/MA

RESUMO

INTRODUÇÃO: Também conhecida como Distrofia Torácica Asfixiante, a Síndrome de Jeune é uma rara condição autossômica recessiva mapeada no cromossomo 15q13. Geralmente diagnosticada no recém-nato por alterações clínicas e radiológicas, como caixa torácica reduzida e condrodistrofia. Outros achados incluem membros curtos, polidactilia, displasia renal, alterações hepáticas, pancreáticas, biliares e oculares. **OBJETIVO:** Descrever um caso dessa síndrome rara. **RELATO DE CASO:** Masculino, 4meses, filho de casal jovem, não consanguíneo, mãe G2P1A1, pré-natal sem intercorrências, nascido a termo de parto cesáreo (devido sofrimento fetal), com 2625g, 44cm de comprimento, 34cm de perímetro cefálico, Apgar 1 e 7. Evoluiu com desconforto respiratório, necessitando de ventilação mecânica por 12dias e, devido dificuldade respiratória persistente durante a alimentação, foi submetido à gastrostomia aos 74dias. Ao exame físico foram observados: P: 3700g (<p3), C: 49cm (<p3), PC: 38cm (<p3), baixa estatura pré-natal, microcrania com início pós-natal, retração supra-orbital, fontanela anterior normotensa, raiz nasal baixa com narinas antevertidas e ponta bulbosa, escleras branco-acinzentadas, filtro nasolabial longo e protuso (mãe também apresenta), pescoço curto, tórax estreito e em sino, membros aparentemente curtos sem predomínio de segmento, clinodactilia de 5º quirodáctilo bilateralmente, sem outras alterações. Os exames radiográficos mostraram costelas curtas e horizontais, clavículas altas, ossos longos aparentemente curtos com alargamento metafisário, pelve em forma de taça, com ilíacos pequenos e com protrusões na região acetabular. Foram realizadas ultra-sonografia transfontanela e de abdome total no primeiro mês de vida, além de avaliação oftalmológica, que se mostraram normais. **CONCLUSÃO:** As complicações não são diretamente relacionadas com a gravidade das alterações esqueléticas. Em comparação com expectativa de outros autores, VRIES et.al, (2010) apontam para evolução satisfatória e compatível com a vida, justificando o intensivo suporte necessário no primeiros anos de vida. Ressalta-se a importância do acompanhamento e suporte clínico visando tratamento de possíveis complicações e, aconselhamento genético aos pais e familiares.

Palavras-chave: Síndrome de Jeune. Displasia Torácica Asfixiante. Costelas curtas.

Referências:

ORFALIAIS, CS; MARCH, MFP; FERREIRA, S; ALVES, R; SANT'ANNA, CC. *Distrofia torácica asfixiante de Jeune: relato de 3 casos*. *Jornal de Pediatria* 1998; 74(4):333-337

VRIES, J; YNTEMA, JL; VAN DIE, CE; CRAMA, N; CORNELISSEM, EAM; HAMEL, BGJ. *Jeune syndrome: description of 13 cases and a proposal for follow-up protocol*. *European Journal Pediatric Surgery* 2010; 169:77-88

CHEN, MF. *Asphyxiating Thoracic Dystrophy (Jeune Syndrome)*. Disponível em: <<http://emedicine.medscape.com/article/945537-overview>>. Acesso em: 01 jul. 2010.

SLEURS, E; CLAVELLI, WA. *Asphyxiating thoracic dystrophy*. Disponível em: <<http://www.sonoworld.com/fetus/page.aspx?id=356>>. Acesso em: 01 jul. 2010.

SUPERPOSIÇÃO CLÍNICA ENTRE A SÍNDROME DE SCHINZEL-GIEDION E CROMOSSOMO 18 EM ANEL: RELATO DE CASO.

OLIVEIRA, Liliane Bernardes de¹; RODOVALHO-DORIQUEI, Maria Juliana^{1,2}; LIMA, Jéssica Rodrigues de¹; COSTA, Jéssica Mendes¹; CRUZ, Mayara Araújo¹; DIAS, Líssia Maria Souza³; LAMY, Zeni Carvalho¹; CARVALHO, Patrícia da Silva Sousa¹.

(1) Universidade Federal do Maranhão; (2) APAE São Luís/MA; (3) Clínica Escola Santa Edwiges - APAE São Luís/CEST

RESUMO

INTRODUÇÃO: A síndrome de Schinzel-Giedion (SSG), recentemente apontada como uma desordem genética autossômica dominante causada por mutação no gene *STEBP1*, mapeado por Hoischen et al. (2010) em 18q21.1, caracteriza-se por deficiência intelectual grave, hipoplasia de face média, hipertelorismo, hipertricosose, anomalias esqueléticas, cardíacas, renais. Enquanto o fenótipo do cromossomo 18 em anel depende do tamanho das deleções em 18p e em 18q, sendo achados freqüentes em del18p retardo de crescimento e mental, epilepsia, hipertelorismo, boca de carpa, anomalias esqueléticas e genitais; e, em del18q hipoplasia de face média, alterações auriculares, perda auditiva condutiva, malformações cerebrais, cardíacas e genitourinárias. **OBJETIVO:** Relatar um caso com quadro clínico semelhante ao descrito em SSG, com alteração cromossômica estrutural no cromossomo 18. **RELATO DE CASO:** Primeira filha de casal jovem, não consanguíneo. Mãe nega problemas congênitos ou deficiência intelectual em familiares, tabagismo, etilismo ou outras intercorrências no pré-natal, exceto por diagnóstico ultra-sonográfico de hidronefrose. Criança nasceu de parto cesáreo devido a sofrimento fetal, a termo, com 1990g, 37cm de comprimento, PC=29,5cm, Apgar de 8 e 9. Evoluiu com cianose, necessitando de oxigenoterapia. Realizou, posteriormente, gastrostomia, funduplicatura devido refluxo gastroesofágico e, traqueostomia. Ao exame físico observaram-se baixa estatura e microcefalia de início pré-natal, deformidade craniana, proptose ocular com pseudoptose à esquerda, raiz nasal baixa, aparente telecanto, cantos da boca inclinados para baixo, fenda palatina posterior, orelhas baixo implantadas e proeminentes, pescoço curto, mamilos hipoplásicos, membros curtos, mãos pequenas, pseudocamptodactilia, prega única em quinto quirodátilo bilateralmente, unhas hiperconvexas. Apresentou triagem neonatal normal, ecocardiografia evidenciou comunicação interventricular; ultra-sonografia renal mostrou duplicação pielocalicial do rim direito associada à hidronefrose moderada e, cariótipo 46,XX,r(18). **CONCLUSÃO:** Muitos casos com alterações cromossômicas estruturais contribuíram para elucidação diagnóstica de síndromes gênicas. Faz-se necessário, neste caso, ampliar os estudos para determinar a região deletada visando melhor correlação genótipo-fenótipo, por exemplo, através de FISH ou *array*.

Palavras-chave: Cromossomo 18 em anel. r(18). Síndrome Schinzel-Giedion.

Referências:

ALBANO, LMJ; SAKAE, PPO; MATALOUN, MMGB; LEONE, CR; BERTOLA, DR; KIM, CA. *Hydronephrosis in Schinzel-Giedion syndrome: an important clue for the diagnosis*. Revista do Hospital das Clínicas 2004; 59(2):89-92.

HOISCHEN, A; VAN BON, BW; GILISSEN, C; ARTS, P; VAN LIER, B; STEEHOUWER, M; DE VRIES, P; DE REUVER, R; WIESKAMP, N; MORTIER, G; DEVRIENDT, K; AMORIM, MZ; REVENCU, N; KIDD, A; BARBOSA, M; TURNER, A; SMITH, J; OLEY, C; HENDERSON, A; HAYES, IM; THOMPSON, EM; BRUNNER, HG; DE VRIES, BB; VELTMAN; JA. *De novo mutations of *SETBP1* cause Schinzel-Giedion syndrome*. Nature Genetics 2010; 42(6):483 – 485.

THOMAS, JV; MEZZASALMA, DFC; TEIXEIRA, AM; CAMPOS, LNR; LUESCHER, JL; BESERRA, ICR; GUIMARÃES, MM. *Deficiência de Hormônio do Crescimento, Hipotireoidismo e Cromossomo 18 em Anel — Relato de Caso*. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia 2006; 50(5):951-956.

CHRISTENSEN, KR; FRIEDRICH, U; JACOBSEN, P ; JENSEN, K; NIELSEN, J; TSUBOI, T. *Ring Chromosome 18 In Mother And Daughter*. Journal of Medical Genetics 1967; 4(2): 117–123.

DOBOS, M; FEKETE, G; RAFF, R; SCHUBERT, R; SZABÓ, J; HALÁSZ, Z; LUKÁCS, V; EGGERMANN, T; SCHWANITZ, G. *Ring Chromosome 18: Clinical, Cytogenetic and Molecular Genetic Studies on Four Patients*. The International Journal of Human Genetics 2004; 4(3): 197-200.

**TRANSLOCAÇÕES RECÍPROCAS APARENTEMENTE BALANCEADAS COM FENÓTIPO
ANORMAL: RELATO DE CINCO CASOS E INVESTIGAÇÃO DOS POSSÍVEIS MECANISMOS
DE EXPRESSÃO CLÍNICA**

**MALUF, Sharbel Weidner¹; RIEGEL, Mariluce¹; BARCELLOS, Natália¹; FALLER, Mariana S.¹;
MERGENER, Rafaella¹; LUDWIG, Luciane Bitelo¹; TRENTO, Saiomara¹; FREITAS, Thiago¹; LEITE, Julio
César Loguercio¹; FÉLIX, Têmis Maria¹.**

(1) Hospital de Clínicas de Porto Alegre

RESUMO

As translocações recíprocas, na maioria das vezes, mantêm todas as informações genéticas, porém acondicionadas em posições diferentes, dentro do genoma. Porém algumas vezes, translocações aparentemente balanceadas têm como consequência, fenótipos anormais. Essa alteração de fenótipo pode ser consequência de adição ou deleção de material genético, interrupção de algum gene responsável pelo desenvolvimento normal, ou ainda, resultado da ruptura de um gene no local da translocação que afeta o controle epigenético normal das células. Neste trabalho relatamos cinco casos de translocações cromossômicas aparentemente balanceadas associadas a fenótipos anormais: (1) 46,XY,t(1;4)(p31;q31); (2) 46,XX,t(1;7)(p21;p15); (3) 46,X,t(X;17)(q13;q12); (4) 46,XY,t(9;14)(p21;q21) e (5) 46,XX,t(8;20)(q22;p13). Três pacientes são do sexo feminino (casos 2, 3 e 4) e dois do sexo masculino (casos 1 e 5). Todos os pacientes apresentavam atraso de desenvolvimento neuropsicomotor ou deficiência mental. Casos 2, 3 e 5 apresentam crises convulsivas de difícil controle. Displasia pigmentar com manchas hipo e hipercrômicas em pele foi observada no caso 3 e baixa estatura no caso 4 e dismorfias faciais nos casos 2 e 4. A investigação dos pontos de quebras e o resultado de possíveis deleções ou duplicações das regiões envolvidas é de suma importância para o entendimento das causas de fenótipos anormais das cromossomopatias estruturais além de contribuir no entendimento da função dos genes situados nas regiões acometidas.

Palavras-chave: translocação recíproca com fenótipo alterado; ADNPM; RM.

O IMPRINTING COMO POSSÍVEL EXPLICAÇÃO PARA A EXPRESSÃO FENOTÍPICA DE UM MARCADOR CROMOSSÔMICO

AKAMINE, RT¹; PEREIRA, DP¹; LAUS, AC²; HUBER, J¹; SANTOS, SA²; LAUREANO, LAF¹; MARTELLI, L^{1,2}.

(1) Departamento de Genética Médica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo; (2) Departamento de Genética da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo.

RESUMO

O *imprinting* é o fenômeno de expressão diferenciada de alelos dependente do genitor de origem. É um processo epigenético normal que ocorre na linhagem germinativa, em localizações específicas do genoma, podendo provocar padrões incomuns de herança. Durante o processo de *imprinting*, um gene expresso pela mãe pode ser silenciado na linhagem germinativa e ser transmitido dessa maneira para a prole. Esta, por sua vez, pode desfazer o *imprinting* na linhagem germinativa e transmiti-lo expressando nos descendentes. Os autores relatam um paciente do sexo masculino, 6 anos de idade, com deficiência mental, comportamento autista e dismorfias faciais leves, filho de pais consaguíneos (primos em terceiro grau). O estudo citogenético por bandeamento GTG evidenciou 47,XY,+mar. O cariótipo materno foi normal e o paterno evidenciou cromossomo marcador extranumerário, com cariótipo 47, XY,+mar. O cromossomo marcador apresentava características semelhantes no pai e no filho, indicando aberração cromossômica de etiologia familiar, de origem paterna. Embora a criança apresentasse alterações fenotípicas importantes, o exame físico do pai não mostrou anormalidades. Foi realizada análise por array CGH, com o objetivo de definir a origem do cromossomo marcador, visando estabelecer diferenças entre regiões genômicas que pudessem justificar a discrepância dos fenótipos de pai e filho. A técnica de CGH-Array não foi informativa em ambas as amostras, reiterando a origem comum do cromossomo marcador no pai e no filho. O resultado negativo pode ser consequência de desequilíbrio genômico em regiões não representadas na plataforma utilizada ou da presença de inserções ou deleções intragênicas, que não foram detectadas nesta metodologia. Os autores levantam a hipótese de um possível fenômeno de *imprinting* ocorrendo no cromossomo marcador para justificar a diferença de fenótipos entre pai e filho, ambos portadores da alteração cromossômica.

Palavras-chave: Imprinting. Marcador cromossômico. Array-CGH.

MOSAICISMO DIPLÓIDE/TETRAPLÓIDE EM RECÉM-NASCIDO VIVO – RELATO DE CASO E REVISÃO DA LITERATURA.

Paiva, Isaias Soares¹; Ramos, Marcelo Coelho²; Chaves, Tatiana²; Boy Raquel¹, Bastos, Elenice F²; Paiva, Caroline Graça³; Kohn, Alana Benevides⁴; Correia, Claudia da Silva⁵.

1 – Serviço de Pediatria – Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE/UERJ).

2 – Laboratório de Citogenética – Serviço de Hematologia – HUPE/UERJ.

3 – Aluna do curso de graduação em Medicina da Universidade UNGANRIO.

4 – Aluna do curso de graduação em Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos (UNIFESO).

5 – Médica da Unidade Neonatal do Centro Universitário Serra dos Órgãos (UNIFESO).

Introdução: A tetraploidia é uma condição rara em nascidos vivos, sendo observada em cerca de 1,3% dos casos de abortos espontâneos de primeiro trimestre. Diferentes tipos e severidade de malformações congênitas têm sido descritas tanto em pacientes tetraploides completos quanto nos que apresentam mosaicismos diplóide/triploide. **Objetivo:** Apresentar o estudo clínico e citogenético de uma criança com mosaicismos diplóide/triploide correlacionando com dados da literatura. **Metodologia:** Relato de caso. No estudo citogenético foram avaliadas 20 metáfases de cultura de linfócitos do sangue periférico, segundo técnica padrão, coradas por bandejamento GTG e classificadas de acordo com o ISCN, 2009. **Resultados:** MERR, 11 dias, feminino. Referida por face sindrômica. Pais não consangüíneos. Mãe 38 anos, Gesta VII, Para VII. Gestação não planejada, não desejada e sem assistência pré-natal. Sem exposição a agentes teratogênicos. Parto normal, no termo, pesando 2.750 gramas. Exame clínico-morfológico: hipotonia intensa com hiporreflexia. Implantação de cabelos frontal baixa, hipotriquia em sobrancelhas, fendas palpebrais oblíquas para cima, ausência de cílios, base nasal plana, telecanto, globos oculares grandes com proptose, narinas antevertidas, hipoplaxia maxilar, boca em “V” invertido, filtro alongado, orelhas baixo implantadas. Prega única de flexão palmar bilateral. Aumento do espaço entre 1º e 2º pododáctilos, clinodactilia do 2º pododáctilo. Ultrassonografia transfontanela, abdominal e ecocardiograma normais. Evolução com crise convulsiva no 1º dia de vida, hiperbilirrubinemia com níveis de fototerapia e óbito em domicílio no 15º dia de vida. O estudo citogenético revelou um cariótipo 46,XX/92,XXXX na proporção de 1:1. **Considerações Finais:** O padrão de anomalias congênitas apresentadas pela probanda foram compatíveis os achados de tetraploidia em mosaico relatados por outros autores. Não observamos relação com idade materna avançada, sexo e/ou consangüinidade, desfavorecendo hipótese de predisposição genética a erros mitóticos. A descrição de um novo caso de tetraploidia/diploidia em nascido vivo pode contribuir para a melhor compreensão da relação com as malformações.

Palavras-Chaves: diplóidia, tetraploidia, síndrome cromossômica.

CUTIS LAXA CONGÊNITA: RELATO DE CASO

SEQUEIRA, CMOA; ROLO, DF; SOUZA, ICN.

Universidade Federal do Pará

RESUMO

INTRODUÇÃO: A Cutis Laxa (CL) é uma nosologia rara, de distribuição mundial, caracterizada por pele frouxa, redundante e inelástica. A doença pode ser congênita ou adquirida. A forma congênita é classificada conforme o tipo de herança: autossômica dominante, autossômica recessiva tipos I, II e III; e ligada ao cromossomo X. Estudos demonstram fibras de elastina esparsas e fragmentadas; estas fibras estão presentes na matriz celular de diversos órgãos como a derme, pulmões, vasos sanguíneos e o trato gastrointestinal. O diagnóstico é feito pelo quadro clínico do paciente e a sintomatologia segundo o grau de envolvimento dos órgãos. O prognóstico de pacientes com a doença congênita permanece desfavorável pela inexistência de um tratamento efetivo, justificando a importância do aconselhamento genético e do acompanhamento evolutivo. Há aproximadamente 200 famílias descritas na literatura mundial, sendo 40 casos de CLAR tipo I - no Brasil, um caso relatado. **OBJETIVO:** descrever o primeiro caso desta doença rara, diagnosticada e acompanhada nos hospitais da Universidade Federal do Pará. **METODOLOGIA:** estudo individual, observacional retro-prospectivo em forma de relato de caso. **RELATO DE CASO:** D.S.B., masculino, pré-escolar, paraense. Apresentava clinicamente frouxidão na pele, facies dismórfica, atraso no desenvolvimento, enfisema pulmonar, infecções de repetição e múltiplas hérnias, incluindo hérnia de Morgani. Evoluiu com insuficiência respiratória, necessitou de oxigenoterapia e internou várias vezes em UTI pediátrica. Mediante a radiografia e tomografia axial computadorizada de tórax, observou-se sinais sugestivos de enfisema pulmonar e hérnia diafragmática. A ultrassonografia de rins e vias urinárias evidenciou aumento de volume renal. O paciente faleceu com 2 anos e 9 meses por insuficiência respiratória. **CONCLUSÃO:** As manifestações clínicas e os resultados de exames complementares permitiram concluir que se trata de Cutis Laxa autossômica recessiva (CLAR) Tipo I. Sendo uma doença rara, seu diagnóstico é decisivo para o tratamento das comorbidades e para o aconselhamento genético.

Palavras chave: Cutis Laxa. Congênita. Enfisema pulmonar.

PRIMEIRO CASO BRASILEIRO DE HIPERINSULINISMO CONGÊNITO NO PERÍODO NEONATAL COM MUTAÇÃO NO GENE *ABCC8*.

Moreira, M.C.(1); Piazzon, F.B.(1); Carvalho, M.D.F.(1); Dutra, A.B.(1); Ceccon, M. E.(1); Della Manna T.(1); Tannuri U. (1); Zerbini, C.(2); Lee, J.H.(2);Bellanne-Chantelot, C.(3);Lonlay, P.(4); Bertola, D.R.(1);Kim, C.A.(1)

(1) Instituto da Criança-FMUSP; (2) Dep Patologia FMUSP; (3) Département de Pédiatrie,Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris;(4) Groupe Hospitalier Pitie-Salpetriere,Paris

RESUMO

Hiperinsulinismo congênito é a desregulação na secreção de insulina pelas células β -pancreáticas, sendo a principal causa de hipoglicemia persistente no período neonatal e infância. É uma doença heterogênea com 3 tipos de lesão histológica: focal, difusa ou atípica, relevantes para o tratamento clínico e cirúrgico. A forma neonatal é mais grave e menos responsiva ao tratamento que a tardia. A hiperplasia adenomatosa focal das células beta, que também leva ao hiperinsulinismo, pode ocorrer por mutação de herança paterna no gene *ABCC8* ou devido à perda do alelo materno no gene *KCNJ11*, e essas formas geralmente evoluem bem após pancreatemia parcial. A forma difusa é heterogênea e pode ser de herança autossômica recessiva (*ABCC8* e *KCNJ11*) ou dominante (*ABCC8*, *KCNJ11*, *GCK*, *GLUD1*, *SCL16A1*, *HNF4A* e *HADH*). Relatamos lactente do sexo masculino, 29 dv, único filho de casal não consanguíneo, nascido de parto cesárea com peso 2.505g, estatura 46,5cm, perímetro cefálico 34,5cm, APGAR 5/8/9 configurando anóxia moderada. Apresentou hipoglicemia sintomática na 29ª hora de vida, sendo a glicemia capilar de 18 mg/dL, sérica de 4mg/dL e insulina de 12,2 μ U/mL. Perfil Tandem descartou outras doenças metabólicas. O quadro foi refratário ao tratamento medicamentoso. Submetido à pancreatemia parcial no 53º e 74º dv sem melhora. Anatomo-patológico: características histológicas compatíveis com a forma difusa. O estudo do gene *ABCC8* revelou uma mutação p.Arg837X em heterozigose no paciente e em seu pai assintomático aos 29 anos. Concluímos que o estudo molecular é importante para o aconselhamento genético ao enfatizar a variabilidade clínica intrafamiliar. Trata-se da primeira mutação de herança autossômica dominante no gene *ABCC8* descrita numa família brasileira com forma difusa grave no filho (óbito aos 3 meses de vida). Na literatura, a mutação autossômica dominante no gene *ABCC8* foi relacionada à forma mais leve da doença.

Palavras-chave: Hiperinsulinismo congênito, hipoglicemia refratária, forma difusa, gene *ABCC8*, herança autossômica dominante.

**VI CONGRESSO BRASILEIRO DE TRIAGEM
NEONATAL / XXII CONGRESSO BRASILEIRO DE
GENÉTICA MÉDICA**

**SALVADOR – BA, 07 A 10 DE SETEMBRO DE
2010**



**TRIAGEM NEONATAL PARA MUCOPOLISSACARIDOSE TIPO VI EM UMA
REGIÃO COM ALTA PREVALÊNCIA DA DOENÇA**

**BENDER Fernanda^{1,2,3}, COSTA-MOTTA, Fabiana Moura^{2,3}, BURIN Maira Graeff¹,
GIUGLIANI Roberto^{1,2,3,5}, ACOSTA Angelina Xavier^{4,5}, AMORIM Tatiana⁶, LEISTNER-
SEGAL Sandra^{2,3}**

(1) Laboratório de Erros Inatos do Metabolismo, SGM, HCPA, RS; (2) Laboratório de Genética Molecular, SGM, HCPA, RS; (3) PPG em Medicina: Ciências Médicas, UFRGS, RS; (4) Faculdade de Medicina da Bahia, UFBA, BA; (5) Instituto Nacional de Genética Médica Populacional, INAGEMP; (6) APAE SALVADOR, BA

A Mucopolissacaridose tipo VI (MPS VI), causada pela deficiência na atividade da enzima N-acetilgalactosamina 4-sulfatase (ARSB), tem herança autossômica recessiva e apresenta uma sintomatologia que varia de leve a grave. A partir da descrição da primeira mutação no gene ARSB uma série de outras mutações foram identificadas com 120 mutações descritas atualmente. A MPS VI é uma doença rara que parece ter alta incidência (1:5000) na região do município de Monte Santo, Bahia. O objetivo é avaliar a possibilidade de executar um programa de triagem neonatal para MPS VI nesta região, empregando métodos bioquímicos e moleculares. Para a análise bioquímica será realizada a dosagem da atividade enzimática da ARSB e para o teste molecular será realizada a análise da mutação p.H178L por PCR-RFLP (Reação em Cadeia da Polimerase seguida de digestão com enzima de restrição). Esta mutação foi previamente descrita, em um paciente de Monte Santo. Ambos os testes são realizados em amostras de sangue em papel filtro coletadas para o teste do pezinho de 800 recém-nascidos de Monte Santo. As análises estão sendo realizadas no Laboratório de Erros Inatos do Metabolismo e no Laboratório de Genética Molecular, do SGM/HCPA, reconhecido como centro de referência nacional e internacional para doenças lisossômicas de depósito, principalmente para as MPSs. Até o momento, foi realizada uma padronização para extração de DNA, e as análises bioquímicas e moleculares encontram-se em andamento. Os resultados positivos serão comunicados para uma equipe local previamente treinada e capacitada para prestar o aconselhamento genético considerando a possibilidade de tratamento precoce dos pacientes detectados.

Apoio: FIPE – HCPA, CNPq, INAGEMP

Palavras-chave: ARSB. Mucopolissacaridose tipo VI. Triagem Neonatal

Introdução: A neurofibromatose tipo 1 (NF1) é uma doença genética autossômica dominante causada por mutação no gene *NF1* (17q11.2, proteína neurofibromina). A incidência é cerca de 1:3500 e o diagnóstico clínico é possível em quase 95% dos casos. Alguns estudos indicaram que pacientes com NF1 tem maior chance de apresentar hipovitaminose D comparados à população geral; porém sem causas definidas, havendo correlação direta entre deficiência de vitamina D e maior número de neurofibromas.

Objetivos: Determinar o nível de 25-OH-vitamina D [25(OH)D] em indivíduos com NF1 e controles, verificando se há associação com a gravidade do fenótipo nos casos.

Materiais e Métodos: Estudo caso-controle de pacientes com NF1 atendidos no ambulatório de oncogenética HCPA e indivíduos sem a doença, pareados por sexo e idade. O diagnóstico foi confirmado de acordo com critérios do *National Institutes of Health* (NIH), *Consensus Development Conference*. Foram excluídos indivíduos com doenças que interferem nos níveis de 25(OH)D e/ou que estavam em uso de vitamina D. A quantificação de 25(OH)D foi realizada em plasma (ELISA).

Resultados e conclusão: Foram incluídos 45 casos e 45 controles. Deste total, foram identificados 28 indivíduos deficientes (11 NF1 e 17 controles), 42 insuficientes (20 NF1 e 22 controles) e 20 com níveis dentro da faixa de normalidade (14 NF1 e 6 controles). Através de teste qui-quadrado observamos que não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos e cerca de 83% da amostra apresentaram hipovitaminose D, níveis de 25(OH)D abaixo de 30ng/ml. A deficiência ou insuficiência de 25(OH)D não foi mais freqüente em pacientes com NF1 do que indivíduos normais, no entanto, foi observada em uma proporção significativa de ambos os grupos.

PREVALÊNCIA DE ANOMALIAS CROMOSSÔMICAS EM CASAIS COM PERDAS GESTACIONAIS DE REPETIÇÃO

BARBOSA, Maria Carolina Ferreira¹; GALVÃO, Henrique de Campos Reis¹; SERRA, Paula Januzzi¹; AGUIAR, Regina Amélia Lopes Pessoa¹.

(1) Serviço Especial de Genética do Hospital das Clínicas da UFMG

RESUMO

O termo perdas gestacionais de repetição (PGR) refere-se a abortamentos e perdas fetais após 22 semanas de gravidez. As causas, heterogêneas e múltiplas, são identificadas em 30% a 60% dos casos. As anomalias cromossômicas encontradas nos cônjuges com PGR representam importante etiologia, com prevalência de 2%-8%. Dentre as alterações cromossômicas, as translocações balanceadas estão presentes em aproximadamente 4%. Estudos mostram uma proporção maior de mosaicismos cromossômicos de baixo grau em casais com PGR, ao compararmos com o esperado na população geral, sugerindo uma possível relação causal. **Objetivo:** determinar a prevalência de anomalias cromossômicas em casais com PGR atendidos no ambulatório de Genética do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG) no período de outubro/1989 a dezembro/2009. **Materiais e Métodos:** Análise retrospectiva a partir dos prontuários desses casais. Foram incluídos 190 casais (380 indivíduos) com duas ou mais perdas gestacionais e 7 casais (14 indivíduos) com uma perda e um ou mais neonatos malformados. **Resultados:** Dentre os 197 casais incluídos, 166 (84,3%) apresentaram cariótipo normal e 31 (15,7%) apresentaram cariótipo alterado. Dentre as alterações encontradas, 22,6% foram translocações cromossômicas e 77,4% mosaicismos cromossômicos de baixo grau. Excluindo os casos de mosaicismos cromossômicos de baixo grau, a prevalência de anomalias cromossômicas foi 4,22%. **Conclusão:** A prevalência de anomalias cromossômicas em casais com PGR foi similar à citada na literatura. A existência de nativos entre as perdas não exclui necessidade da investigação genética nesses casais. A ocorrência de nascidos vivos com anomalias congênitas deve ser computada como falha reprodutiva, conseqüentemente, exigindo investigação genética. Sendo o mosaicismos cromossômicos de baixo grau considerado por alguns como um fator de risco para PGR, tal fato representa um desafio para o aconselhamento desses casais.

Palavras-chave: Perdas gestacionais de repetição, anomalias cromossômicas, translocação cromossômica.

PERFIL DE UMA AMOSTRA DE PACIENTES COM DEFICIÊNCIA MENTAL DE ETIOLOGIA DESCONHECIDA

LOEPERT, Marina Moraes¹; CAMPOS, Carla Santana Mariano¹; GOMES, Anderson Alécio Damaceno²; LIPINSKI-FIGUEIREDO, Eneida²; LONGO, Danaê³; MENEZES, Daniel Cunha²; PORCIUNCULA, Carlos Guilherme Gaelzer²; SANTOS, Emerson Santana^{1,2}; SILVA, Jackson Menezes²; SILVA, Sérgio Lopes²; SOUZA, Nathalia Maria da Mota¹.

(1) Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas; (2) Universidade Federal de Alagoas; (3) Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

RESUMO

A deficiência mental (DM) afeta de 2 a 3% da população geral e 1% das crianças em idade escolar. No Brasil 1,6% da população apresenta esta condição, valor provavelmente subestimado, mas suficiente para ser considerada como problema de saúde pública (MORAES et al, 2006). A Síndrome do X Frágil (SFX) é a segunda causa DM, de etiologia genética superada somente pela Síndrome de Down (YONAMINE & SILVA, 2002). Foi realizado estudo transversal com objetivo de identificar pacientes com a SXF através de busca ativa, entre meninos com DM de etiologia desconhecida atendidos em instituições especializadas na Cidade de Maceió. Foram coletados dados com aplicação de protocolo clínico (Butler, 1991), associado a outras informações relevantes a respeito de características físicas e epidemiológicas, além de sangue, para fins de confirmação diagnóstica. Dos 51 pacientes atendidos, 75% eram procedentes de Maceió, a idade variou de 01 a 25 anos, com média de 09 anos. Houve relato de exposição à bebida alcoólica durante a gestação em 6% e de cigarro, em 2% dos casos. Não foi detectada consanguinidade parental na amostra e 36% dos casos não haviam sido submetidos à triagem neonatal. Quanto aos critérios de Butler, foi constatado que 80,39% apresentaram pequena capacidade de concentração; 68,63%, movimento de agitar as mãos; 59,62%, palato alto; 54,90%, discurso perseverante; 45,10%, história familiar de retardo mental; 45,10%, mordida as mãos; 41,18%, apresentava defesa tátil; 39,22%, contato visual pobre; 39,22%, prega plantar; 36,54%, pé plano; 26,53%, orelhas grandes; 25,49%, macroorquidismo; 21,57%, hiperextensibilidade das articulações dos dedos; 15,38%, face estreita e alongada; 9,80%, calos nas mãos por mordeduras; 5,88%, prega palmar de Sidney; 1,96%, olhos azuis pálidos. A análise molecular através de PCR está sendo processada em toda amostra, uma vez que, segundo a literatura, devido aos achados clínicos pouco específicos, é recomendada, aplicação deste método em todos os meninos com DM de etiologia desconhecida.

Palavras-chave: Síndrome do X Frágil. Deficiência mental. Triagem.

Referências

- YONAMINE, S.M.; SILVA, A.A. *Características da comunicação em indivíduos com a Síndrome do X Frágil*. Arq Neuropsiquiatr. v. 60, n. 4, p.981-85. 2002.
- MORAES, A.M.S.M.; MAGNA, L.A.; MARQUES-DE-FARIA, A.P. *Prevenção da deficiência mental: conhecimento e percepção dos profissionais de saúde*. Cad. Saúde pública, Rio de Janeiro, v. 22, n. 3.2006.

MUTAÇÕES NOS GENES *hMLH1* E *hMSH2* EM PACIENTE COM HNPCC

RUEDA, Lidiane Camila ¹; FALCÃO, Tammy de Mello ²; BERTUZZO, Carmen Sílvia ³

- (1) Doutoranda do Depto. de Clínica Médica
- (2) Aprimoranda do curso de Genética Molecular e Citogenética
- (3) Profa. Dra. do Depto. de Clínica Médica
Faculdade de Ciências Médicas
Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP

RESUMO

O câncer de colorretal hereditário sem polipose (HNPCC) é uma doença autossômica dominante, de transmissão vertical e sem preferência por sexo, com penetrância ao redor de 80%. Os principais genes relacionados ao HNPCC são *hMLH1* e *hMSH2*, são responsáveis pelo reparo de DNA na replicação celular e também por 90% das mutações detectadas no HNPCC. O objetivo deste estudo foi verificar as alterações de seqüências dos genes candidatos, que possam justificar o fenótipo da paciente, que desenvolveu o tumor aos 21 anos e evoluiu a óbito após 15 meses. Na família foram detectados 8 casos de HNPCC e 2 de outros tumores. As técnicas utilizadas foram: extração de DNA de leucócitos, PCR e seqüenciamento automático. Os resultados indicam, até o momento, as seguintes alterações: no gene *hMLH1*, -93G>A, Ile219Val e 1668-19A>G. Quanto ao gene *hMSH2* encontramos 1277-118G>A, todas em heterozigose e descritas na literatura. Das mutações encontradas no gene *hMLH1*, a mutação Ile219Val foi associada à HNPCC, a mutação -93G>A foi relacionada a câncer de pulmão. As mutações intrônicas encontradas nos dois genes necessitam de maior avaliação para determinar se são deletérias ou não. A análise dos familiares irá determinar o posicionamento em cis ou em trans das mutações encontradas.

Palavras-chave: HNPCC. *hMLH1*. *hMSH2*.

Projeto de extensão SIAT-G

MEIRA, marianna¹; ARRUDA, anderson¹; FONTENELE, jessica¹; RIBEIRO, erlane¹

Faculdade de Medicina de Juazeiro do Norte¹

RESUMO

Esse trabalho tem como objetivo descrever o funcionamento do projeto de extensão SIAT-G da faculdade Estácio – FMJ (Faculdade de medicina de Juazeiro do Norte). Esse projeto foi implantado em 2003 no Ceara, apenas como Sistema de informação sobre agentes teratogênicos (SIAT), tendo como objetivo informar a população, incluindo profissionais de saúde sobre agentes teratogênicos. O SIAT-G funciona sob a coordenação de dois (2) professores da disciplina de genética médica, com a participação de dez (10) estudantes, sendo um bolsista. Os acadêmicos foram selecionados por meio de avaliação escrita e entrevista e têm permanência mínima de um ano. O Projeto funciona na sala da genética onde são utilizados um telefone fixo, um computador com impressora e acesso a Internet. Os consulentes realizam ligações telefônicas no horário de segunda a sexta, das 8 às 11h. A partir da dúvida do consulente, se preenche um questionário estruturado para cada ligação, realiza-se uma pesquisa na internet e livros texto sobre o assunto e se elabora uma resposta escrita, que é corrigida pelos professores com o prazo de 48h. A resposta é enviada pelos correios ou via e-mail ao consulente. No ano de 2005, com o intuito de aumentar o número de ligações feitas ao SIAT, fora criado o SIAT-G, que informa também sobre doenças genéticas. O funcionamento é semelhante ao supracitado, com questionário específico para doenças genéticas. O aconselhamento genético no ambulatório de genética médica da APAE de Juazeiro do Norte é sugerido como um apoio para esclarecer dúvidas dos consulentes após a leitura da resposta pelo SIAT-G Os acadêmicos ainda participam de reuniões científicas semanais, realizam revisões sistemáticas da literatura para publicações locais, participam de eventos locais e atividades de divulgação na comunidade. Consideramos que esse serviço é importante para a prevenção de defeitos congênitos e educação em saúde para a população, além de contribuir aumentando o conhecimento dos profissionais de saúde que procuram os serviços do SIAT-G.

Palavras-chave: Genética, informação, projeto.

FREQÜÊNCIA DE ALTERAÇÕES CROMOSSÔMICAS – ESTUDO DE CASOS DO LABORATÓRIO DE GENÉTICA MÉDICA HUPES/ UFBA

**Esmeralda Santos Alves¹; Monica Jacobina¹; Angelina Xavier Acosta^{1,2};
Maria Betania Pereira Toralles^{1,2}; Acácia Fernandes Lacerda de Carvalho³**

(1) Laboratório de Genética – Hospital Universitário Prof. Edgard Santos - UFBA

(2) Departamento de Pediatria - Universidade Federal da Bahia

(3) Dptº de Biologia Geral -Laboratório de Genética Humana – Universidade Federal da Bahia

RESUMO

As anormalidades cromossômicas constituem uma das maiores categorias de doenças genéticas e são causa significativa de retardo mental, déficit pondero estatural, dismorfismos faciais e malformações congênitas. Este trabalho é um estudo retrospectivo da análise citogenética em 993 pacientes com suspeita clínica de cromossomopatias, encaminhados ao Laboratório de Genética Médica do Hospital Universitário Prof. Edgard Santos - UFBA entre abril de 2005 e abril de 2010. O estudo teve como objetivo principal analisar a frequência das anomalias cromossômicas deste Serviço. As principais indicações clínicas para realização do cariótipo foram suspeita de Síndrome de Down, baixa estatura e/ou hipogonadismo, seguida de ambigüidade genital. O cariótipo foi obtido a partir da cultura de linfócitos com bandamento GTG. Os resultados mostraram 323 casos de cariótipos alterados (32,5%), sendo as alterações numéricas autossômicas as mais freqüentes 214 casos (66,2%), seguida das alterações dos cromossomos sexuais 75 casos (23,2%) e as alterações estruturais 34 casos (10,5%). A síndrome de Down foi a aneuploidia mais freqüente 206 casos (63,7%), enquanto que nas cromossomopatias envolvendo os cromossomos sexuais, a síndrome de Turner foi observada em 67 casos (20,7%). A frequência das alterações cromossômicas encontradas é compatível com as suspeitas diagnósticas e revela a importância da análise citogenética na rotina dos pacientes atendidos no serviço de genética para definição diagnóstica e aconselhamento genético aos pacientes e seus familiares.

Palavras-chave: cromossomopatias, citogenética, malformações congênitas, genitália ambígua

This document was created with Win2PDF available at <http://www.win2pdf.com>.
The unregistered version of Win2PDF is for evaluation or non-commercial use only.
This page will not be added after purchasing Win2PDF.

ANÁLISE DOS ÍNDICES DE DANO DE DNA MEDIDOS PELO ENSAIO COMETA E TÉCNICA DE MICRONÚCLEOS EM AMOSTRAS DE SANGUE DE CORDÃO UMBILICAL

MALUF, Sharbel Weidner¹; PALAZZO, Roberta Passos¹; DE ANDRADE, Fabiana Michelsen²; MERGENER, Rafaella¹; BRANDT, Patricia²; BERGAMASCHI, Bianca²; WAGNER, Sandrini Comparsi²; SILLA, Lucia Mariano da Rocha¹.

(1) Hospital de Clínicas de Porto Alegre; (2) Universidade Feevale

RESUMO

Fetos humanos estão ocasionalmente expostos a agentes ambientais e drogas administradas à mãe, por motivos terapêuticos ou profiláticos, que podem atravessar a barreira placentária. Tecidos embrionários e fetais são considerados sob risco de instabilidade genômica causada por xenobióticos. A rápida proliferação e diferenciação das células fetais as tornam suscetíveis à ação destes agentes externos, que podem influenciar no metabolismo das mesmas. A técnica do cometa detecta quebras de fita simples e dupla do DNA e sítios alcali-lábeis, enquanto a técnica de micronúcleos detecta quebras e perdas cromossômicas e também amplificação gênica devido a intoxicação celular, na forma de BUDs nucleares. O objetivo deste trabalho é avaliar o grau de instabilidade genômica em sangue de cordão umbilical, comparando os resultados com a história da gestação, medicamentos utilizados, forma de nascimento e outros fatores que pode influenciar nos níveis de dano de DNA. Foram analisadas 93 amostras de cordão umbilical, sendo 67 provenientes de parto normal e 26 de cesariana. Nossos resultados parciais indicam que os índices de dano de DNA das amostras provenientes de parto cesariano não apresentaram diferenças estatisticamente significativas, quando comparadas com os de parto normal. A frequência de BUDs nucleares apresentou-se significativamente maior em mulheres que fumaram durante a gestação ($p=0,004$). O número de células de cordão umbilical classificadas como classe 4 no teste cometa é significativamente maior em mulheres que consumiram álcool ao longo da gravidez ($p<0,01$), e que foram tabagistas ($p<0,01$), um hábito que influenciou também o aumento do número de células classificadas como classe 2 ($p<0,05$). Vários estudos têm sido publicados demonstrando a importância da qualidade de vida intra-uterina para a saúde infantil e adulta. Doenças influenciadas por fatores de exposição pré-natal também são influenciadas pela frequência de dano de DNA, o que pode ser uma boa medida da qualidade do ambiente intra-uterino.

Palavras-chave: Sangue de cordão umbilical, dano de DNA, ensaio cometa, técnica de micronúcleos

Apoio: FIPE/HCPA, CAPES

Tratamento de reposição enzimática na Mucopolissacaridose tipo II: Experiência do Centro de Reposição Enzimática do Hospital Municipal da Criança de Guarulhos.

Autores: Furquim I.M.¹, de, Leal G.N.², Machado C.A.S.³, da Silva L.V.³, dos Santos S.J.³, Mendes C.A.L.³, Leite I L.³, Fontibosso S. R.³, Ribeiro C.⁴, Paula A.C.¹

- 1- Médicas Responsáveis pelo Centro de Reposição Enzimática do HMC
- 2- Médica Cardiologista do ICr HC/FMUSP
- 3- Equipe de Enfermagem do Centro de Reposição Enzimática do HMC
- 4- Farmacêutica do HMC

Introdução: A mucopolissacaridose tipo II (síndrome de Hunter) é uma doença de depósito lisossomal causada pela deficiência da enzima iduronato-L-sulfatase, que ocasiona o acúmulo de glicosaminoglicanos. A idade de início de sintomas, grau de acometimento e progressão d doença é bem variável entre os pacientes. Embora apresentem a mesma deficiência enzimática, clinicamente eles podem evoluir com a forma leve e grave, se diferenciando pelo envolvimento do sistema nervoso central. A expectativa de vida esta intimamente relacionada com o acometimento cardíaco e de vias áreas superiores. Comumente os pacientes ainda apresentam baixa estatura, macrocrânia, macroglossia, surdez, hepatoesplenomegalia e disostoses múltiplas. O tratamento preconizado é a terapia de reposição enzimática (TRE) com o idursulfase. No Brasil, seu uso foi aprovado em maio de 2008, sendo que em janeiro de 2009 foi inaugurado o Centro de Reposição Enzimática do Hospital Municipal da Criança (CRE-HMC) de Guarulhos. **Objetivo:** Descrever a experiência no tratamento de reposição enzimática para MPS II no CRE-HMC de Guarulhos. **Resultados:** Há 18 meses dois pacientes recebem semanalmente a TRE no CRE-HMC, sendo um deles portador da forma grave. No total foram 81 semanas de TRE, totalizando 162 sessões. Houve apenas 14 faltas (8,4%) sendo o principal motivo o fechamento do Centro em dias de feriado nacional. Em relação aos efeitos adversos, apenas um paciente apresentou urticária na 6ª semana de TRE, resolvida com uso de corticosteróide intravenoso e redução na velocidade de infusão de medicamento. A dificuldade de acesso venoso foi observada em quatro sessões (26ª e 35ª semanas). O paciente 1 (portador da forma leve) iniciou a TRE com 5a9m. Este apresentou melhora de crescimento, dos dismorfismos faciais, da hepatoesplenomegalia, da rigidez articular, das infecções respiratórias e da miocardiopatia. Já o paciente 2 (portador da forma grave), iniciou a TRE aos 7a6m. Este não apresentou piora clínica durante o tratamento, evoluindo com significativa melhora da agitação. **Conclusão:** O uso da idursulfase modificou a evolução da doença no paciente portador da forma leve e contribuiu para a estabilidade clínica do paciente portador da forma grave. Embora não seja uma indicação formal o uso de TRE para pacientes com MPS II forma grave, nossa experiência mostra que houve melhora da qualidade de vida do paciente.

MEGALENCEFALIA COM DISPLASIA CORTICAL, ACHADOS CLÍNICO-RADIOLÓGICOS E ELETROENCEFALOGRAFÍCOS. AMPLIANDO O ESPECTRO DA SÍNDROME ALCOÓLICA FETAL.

RODOVALHO-DORIQUEI, Maria Juliana^{1,2}; LIMA, Jéssica Rodrigues de¹; COSTA, Jéssica Mendes¹; CRUZ, Mayara Araújo¹; OLIVEIRA, Liliane Bernardes de¹; DIAS, Líssia Maria Souza³; LAMY, Zeni Carvalho¹; CARVALHO, Patrícia da Silva Sousa¹.

(1) Universidade Federal do Maranhão; (2) APAE São Luís-MA; (3) Clínica Escola Santa Edwiges - APAE São Luís/CEST

RESUMO

INTRODUÇÃO: As desordens do desenvolvimento cortical (DCC) constituem grupo heterogêneo caracterizado por estrutura anormal do córtex cerebral. São causadas pela interrupção das seqüências normais de desenvolvimento, nas fases de proliferação, migração ou organização cortical. Embora haja variabilidade clínica, em geral são importante causa de atraso no desenvolvimento e de epilepsia. A hiperproliferação neuronal culmina em megalencefalia, que pode ser isolada ou sindrômica. **OBJETIVO:** Descrever caso de megalencefalia com exposição pré-natal ao etanol. **RELATO DE CASO:** Masculino, 4 meses, filho de pais jovens e não consangüíneos, mãe G2P2A0, refere etilismo durante primeiro trimestre da gestação e, VDRL positivo no sétimo mês; nega uso de outros teratógenos. Nasceu de parto cesáreo, a termo, com 4060g, 50cm de comprimento, PC de 42cm, Apgar 9 e 9, ficou em UTI devido desconforto respiratório (em oxihood); usou Penicilina cristalina, 10dias (VDRL+). Ao exame clínico apresentava comprimento de 60cm (p25), PC de 50cm (>p97), hipotonia generalizada, sudorese profusa, fronte ampla, raiz nasal baixa, fossetas em região pré-auricular à esquerda, em dorso nasal e em filtro nasolabial, vários comedos faciais e nevo hiperpigmentado em índex. Tomografia, ressonância magnética de crânio e eletroencefalograma revelaram, respectivamente: hipodensidade na substância branca dos lobos frontais e redução dos cornos anteriores dos ventrículos laterais; agenesia de corpo caloso e heterotopias; padrão multifocal de paroxismos epileptiformes (ondas tipo “Sharp”), alentecimento difuso bilateral, com pobreza dos elementos fisiológicos do sono. À avaliação oftalmológica detectou-se apenas seio camerular aberto tipo IV. Ultra-sonografia de abdome, ecocardiografia, radiografias de crânio, coluna, tórax e idade óssea normais, exceto por afastamento de incisivos centrais mediais e defeito de fechamento medial em arcos vertebrais cervicais e torácicos. **CONCLUSÕES:** Sinais de fenda medial, agenesia de corpo caloso, heterotopias, consoante a literatura, podem justificar-se pela exposição pré-natal ao etanol. Contudo, a megalencefalia, ao contrário da microcefalia, ainda não foi associada ao álcool.

Palavras-chave: Megalencefalia. Heterotopias. Desordens do espectro álcool fetal.

Referências:

- ABDEL RAZEK AA; KANDELL AY; ELSOROGY LG; ELMONGY A; BASETT AA. *Disorders of cortical formation: MR imaging features.* AJNR Am J Neuroradiol 2009; 30(1):4-11.
- BARKOVICH AJ; KUZNIECKY RI; JACKSON GD; GUERRINI R; DOBYNS WB. *A developmental and genetic classification for malformations of cortical development.* Neurology 2005; 65(12):1873-87.
- DE WIT MC; LEQUIN MH; DE COO IF; BRUSSE E; HALLEY DJ; VAN DE GRAAF R; SCHOT R; VERHEIJEN FW; MANCINI GM. *Cortical brain malformations: effect of clinical, neuroradiological, and modern genetic classification.* Arch Neurol 2008; 65(3):358-66.

GODIN EA, O'LEARY-MOORE SK, KHAN AA, PARNELL SE, AMENT JJ, DEHART DB, JOHNSON BW, ALLAN JOHNSON G, STYNER MA, SULIK KK. *Magnetic resonance microscopy defines ethanol-induced brain abnormalities in prenatal mice: effects of acute insult on gestational day 7*. Alcohol Clin Exp Res. 2010 Jan;34(1):98-111. Epub 2009 Oct 23.

MENESES MS; HERTZ A; GRUETZMACHER C; BLATTES SF; DA SILVA JR EB; VOSGERAU RA; LAROCA H; KOWACS PA. *Epilepsia e Desordens de Malformação do Desenvolvimento Cortical*. J Epilepsy Clin Neurophysiol 2006; 12(3):149-154.

BANCO DE TECIDOS/DNA DE MAMA E OVÁRIO DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE-BRASIL E CONTRIBUIÇÃO NOS ESTUDOS DE GENÉTICA E EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER

TUBINO, Taiana Valente¹; BANDEIRA, Isabel Cristina¹; ALMEIDA, Raquel Santos¹; NEUTZLING, Betina Albuquerque¹; BITTELBRUNN, Ana Cristina²; MENKE, Carlos Henrique^{1,2}; SEGAL, Sandra Leistner^{1,3}.

(1) Banco de DNA/Tecidos de Mama e de Ovário do Centro de Pesquisas do Hospital de Clínicas de Porto Alegre; (2) Serviço de Mastologia – Hospital de Clínicas de Porto Alegre; (3) Laboratório de Genética Molecular, Serviço de Genética Médica – Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brasil

RESUMO

A formação de biorrepositórios/biobancos é uma preocupação mundial e a integração dos centros de pesquisa é fundamental para a obtenção de sucesso no reconhecimento do Brasil no panorama científico internacional. Esse banco é um serviço que tem como principais objetivos garantir a qualidade e a adequada estocagem dos materiais biológicos (tecido tumoral, tecido normal e sangue) e as respectivas informações clínicas, para pesquisas. A criação de um banco de tecidos/DNA justifica-se na medida em que, se o mesmo não existisse, as amostras coletadas correriam o risco de não ser adequadamente armazenadas, as informações clínicas poderiam se perder ou serem insuficientes e, por fim, não haveria a possibilidade de integração com outros centros de pesquisas. Através do Banco de Tecidos/DNA do HCPA, o acesso às informações estão disponibilizadas é preciso e facilitado, o que faz com que o serviço, bem como o material ali estocado, obtenham grande representatividade no meio médico e científico, servindo de base para diversas pesquisas científicas.

Palavras-chave: Biobancos. Câncer. Tecido.

ANÁLISE MOLECULAR DE POLIMORFISMOS NO GENE DA QUITOTRIOSIDASE EM POPULAÇÕES INDÍGENAS E DE BELÉM-PA.

**SILVA, BRENDA. O.; CRUZ, CLEBER M.; ALVES, ERIK A. C.; BARROS, TÁSSIA C. C.; SANTOS,
EDUARDO J. M.; SILVA, LUIZ C. S.**

Instituição: Lab. de Erros Inatos do Metabolismo e Lab. de Genética Humana e Médica / Instituto de Ciências Biológicas da UFPA.

RESUMO

INTRODUÇÃO: A Quitotriosidase (QT) é uma quitinase secretada por macrófagos ativados com capacidade para degradar a quitina. A função atribuída a QT está ligada à defesa contra patógenos contendo quitina. Uma alta atividade da QT no soro tem sido observada em pacientes com arteriosclerose, malária, talassemia, pacientes com Doença de Gaucher, na resposta imune inata. Embora níveis de QT no plasma estejam relacionados a várias patologias, existem alguns polimorfismos no gene da QT que causam sua deficiência. O mais encontrado é uma duplicação de 24 pb no exon 10. **OBJETIVO:** Identificar a frequência dos polimorfismos (duplicação de 24 pb e G>A 1072 no exon 10 e C>T 1325 no exon 12) no gene da QT na população de Belém-PA e populações Indígenas. **MATERIAIS E MÉTODOS:** O estudo compreendeu amostras de 166 indivíduos da população de Belém e 26 indígenas (13 Xikrin e 13 Kaapor). A presença ou ausência da duplicação de 24 pb foi baseada na reação de PCR. Para os demais polimorfismos o produto da PCR foi submetido à técnica de SSCP e análise de sequenciamento. **RESULTADOS:** Para a duplicação de 24pb foi observada uma frequência do alelo mutante de 24% na população de Belém, 92% para Kaapor e 50% para Xikrin. Para o polimorfismo 1072 G>A foi observada uma frequência do alelo mutante de 2% na população de Belém e de 0% em Kaapor e Xikrin. Para o polimorfismo 1325 C>G foi observada uma frequência do alelo mutante de 17% na população de Belém, de 0% em Kaapor e 4% em Xikrin **CONCLUSÃO:** Estudos determinando a frequência de polimorfismos no gene da QT refletem uma importância clínica, uma vez que a atividade elevada da enzima QT está associada com várias patologias.

Palavras-chave: Quitotriosidase, polimorfismos, população de Belém, Indígenas.

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

Malaguarnera L (2006) Chitotriosidase: the yin and yang. *Cellular and Molecular Life Sciences*. Review. doi: 10.1007/s00018-006-6269-2

Lee P, Waalen J, Crain K, Smargon A, Beutler E (2007) Human chitotriosidase polymorphisms G354R and A442V associated with reduced enzyme activity. *Blood Cells, Molecules and Diseases* 39:353–360

Boot RG, Renkema GH, Strijland A, Zonneveld AJ, Aerts JMFG (1995) Cloning of a cDNA Encoding Chitotriosidase, a Human Chitinase Produced by Macrophages. *The Journal of Biological Chemistry*. Vol. 270, No. 44, pp. 26252–26256

Povos indígenas no Brasil. <http://www.pib.sociambiental.org.pt.povo/xikrin-kayapo>

**AVALIAÇÃO DAS DECLARAÇÕES DE NASCIDO VIVO COMO FONTE DE INFORMAÇÃO
DAS ANOMALIAS CONGÊNITAS NO MUNICÍPIO DE SÃO CARLOS, SP.**

NHONCANSE, Geiza César¹; MELO, Débora Gusmão¹
(1) Departamento de Medicina, Universidade Federal de São Carlos (UFSCar)

RESUMO

A Declaração de Nascido Vivo (DNV) é um documento do Ministério da Saúde, indispensável para o registro civil dos recém-nascidos (RN) e cujos dados são publicados pelo DATASUS. Em 2000, o Brasil passou a utilizar uma nova versão da DNV, na qual foi incluída o Campo 34, onde é possível registrar a presença ou ausência de anomalias congênitas (AC). Informações públicas acerca do município de São Carlos evidenciam subregistro das AC. O objetivo desse trabalho foi revisar o Campo 34 das DNV dos RN de São Carlos nos anos de 2003 a 2007, comparando suas informações com as dos prontuários médicos e das Declarações de Óbito (DO). Foi realizado estudo transversal, com revisão de todas 15.249 DNV de 2003-2007, arquivadas em papel na Vigilância Epidemiológica (VE) do município. Adicionalmente, foram revisados (1) os prontuários das crianças cujo Campo 34 da DNV apontava presença de AC, foi assinalado como “ignorado” ou não preenchido; e (2) as DO das crianças menores de um ano, falecidas entre 2003 e 2008, cuja declaração mencionava presença de AC. As informações obtidas a partir da revisão dos três documentos (DNV, prontuário médico e DO) foram comparadas. Foram identificadas incongruências entre os dados das DNV arquivadas na VE e os dados das mesmas DNV publicados pelo DATASUS. De acordo com as DNV arquivadas na VE, de 2003 a 2007 nasceram apenas 23 crianças com AC. Corroborando o subregistro das AC, os dados das DO indicaram que morreram mais crianças com AC do que nasceram, um paradoxo explicado pelo subregistro das AC nas DNV. Houve simplificação da descrição das AC nas DNV, especialmente nas situações onde os RN tinham múltiplas anomalias. A confiabilidade da DNV como fonte de informação de AC mostrou-se baixa, sendo que as DO tiveram maior concordância com o prontuário médico que as DNV.

Palavras-chave: Anomalias congênitas (AC). Sistemas de Informações. Genética Médica. Planejamento em Saúde.

APOIO: Fapesp

INTERDISCIPLINARIDADE NO ATENDIMENTO A PACIENTES COM AMBIGUIDADE GENITAL EM HOSPITAL DO SUS EM ALAGOAS

AFONSO, Denise M. T.³; ALBUQUERQUE, Bárbara P.B.A.^{1,4}; BARROS, Paulo M.^{2,5}; CAVALCANTE JÚNIOR, Erisvaldo F.^{1,7}; MARTINI, Jackeline C.S.^{3,4}; MONLLEÓ, Isabella L.^{1,2}; PEDROSA, Raquel L.^{3,4}; PEREIRA, Paula D.^{2,6}; RODRIGUES, Maria N.M.^{3,5}; ZANOTTI, Susane V.³

(1) Serviço de Genética Clínica, Hospital Universitário Professor Alberto Antunes/ FAMED, Universidade Federal de Alagoas; (2) Setor de Genética Médica, FAMED, Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas; (3) Curso de Psicologia, Instituto de Ciências Humanas, Comunicação e Artes, Universidade Federal de Alagoas; (4) Bolsista PIBIC/CNPq; (5) Bolsista FAPEAL; (6) Bolsista PROBIC; (7) Bolsista PIBIC/UFAL

RESUMO

INTRODUÇÃO: O diagnóstico e tratamento de sujeitos com ambigüidade genital evidenciam a urgência de uma intervenção eficiente e cuidadosa bem como as dificuldades do paciente e de sua família para lidar com essa situação. Considerando as especificidades desse distúrbio da diferenciação sexual e a importância de uma atenção integral em saúde, apostamos em um atendimento sustentado pela interlocução entre profissionais de diferentes áreas de saber no Serviço de Genética Clínica do Hospital Universitário Professor Alberto Antunes (SGC-HUPAA) da UFAL. **OBJETIVO:** Descrever a experiência de atendimento clínico integrado a pacientes com ambigüidade genital e a seus familiares, no SUS. **METODOLOGIA:** A rotina consiste em (1) primeiro atendimento realizado pela equipe do projeto, com participação da psicologia e da medicina; (2) investigação complementar da ambigüidade genital por meio da realização de exames; (3) acompanhamento dos pacientes e/ou familiares em consulta com psicólogo e geneticista; (4) avaliação dos resultados dos exames, discussão do diagnóstico, das opções de tratamento disponíveis, da conduta a ser adotada e de questões éticas. **RESULTADOS:** No período de agosto de 2009 a junho de 2010, foi realizado atendimento integrado com 13 pacientes com suspeita de ambigüidade genital e 11 reuniões com a equipe multidisciplinar. Os efeitos desse atendimento podem ser qualificados no acolhimento aos pacientes, ao realizar-se a primeira abordagem em conjunto; na aquisição de novas posturas e habilidades; na pactuação de condutas a cada caso; e, na participação de duas ginecologistas, uma endócrino-pediatra e uma assistente social nas discussões de cada caso em atendimento. **CONCLUSÃO:** A criação de uma rotina clínica de atendimento integrado acarretou crescimento da demanda; maior acesso e qualidade ao serviço de saúde e uma prática interdisciplinar no atendimento a pacientes com ambigüidade genital no SGC-HUPAA.

Palavras-chave: Ambigüidade genital. Atendimento clínico integrado. Interdisciplinaridade.

SUPORTE FINANCEIRO: FAPEAL. CNPq

Novo relato de um caso familiar de síndrome de Moebius apresentando achados esqueléticos

**GRAZIADIO, C^{1,2}; LORENZEN, MB³; ROSA, RFM^{1,2,3}; PINTO, LL de C²; ZEN, PRG^{1,2,3};
TRAVI GM⁴; VALIATTI F⁴; PASKULIN, GA^{1,2,3}.**

- (1) Genética Clínica, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA) e Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre (CHSCPA), RS, Brasil.; (2) Programa de Pós-Graduação em Patologia, UFCSPA, RS, Brasil.; (3) Departamento de Clínica Médica, UFCSPA, RS, Brasil.; (4) Departamento de Oftalmologia, CHSCPA, RS, Brasil.

RESUMO

INTRODUÇÃO: a síndrome de Moebius é uma condição congênita rara caracterizada clinicamente por diplegia facial e paralisia do sexto nervo craniano. A maioria dos seus casos é esporádica; entretanto, descrições familiares têm sido raramente relatadas. Descrevemos aqui um caso familiar de síndrome de Moebius sugestivo de um padrão de herança autossômico dominante apresentando anomalias esqueléticas. **METODOLOGIA:** realizou-se a descrição clínica do paciente e de sua mãe, juntamente com os resultados de suas avaliações oftalmológicas, neurológicas e radiológicas, com posterior comparação dos seus achados com a literatura. **RESULTADOS:** o paciente é um menino de 16 dias de vida, o único filho de pais jovens e não consanguíneos. Ele apresentava dificuldade para fechar a pálpebra esquerda, face de choro assimétrico, restrição da movimentação dos quadris e dos joelhos e pés tortos congênitos. A avaliação radiográfica adicional mostrou ainda coxa vara à direita, luxação do quadril esquerdo com indefinição do osso acetabular, hipoplasia do núcleo de ossificação da epífise proximal do fêmur e osteopenia. A avaliação oftalmológica verificou a presença de paralisia facial à esquerda, lagoftalmo, restrição da mobilidade do olho esquerdo em todas as direções e estrabismo divergente. A eletromiografia mostrou uma disfunção crônica de ambos os nervos faciais (maior à esquerda). A mãe apresentava, de forma similar à criança, anormalidades congênitas dos membros inferiores (com hipoplasia simétrica dos ossos ilíacos, pequena deformidade da tibia e fíbula esquerdas, e pé torto congênito) e uma face sem expressão com estrabismo divergente, paralisia facial bilateral, lagoftalmo e córneas com epiteliopatia puntata e várias opacidades. **CONCLUSÕES:** anormalidades esqueléticas são frequentes entre pacientes com a síndrome de Moebius, sendo raras em casos familiares. Nosso relato, diferentemente do sugerido por alguns autores, mostra que o uso das anomalias esqueléticas como marcadores clínicos de baixo risco de recorrência deveria ser realizado com grande cautela.

Palavras-chave: síndrome de Moebius. Familiar. Anomalias esqueléticas. Autossômico dominante. Aconselhamento genético.

SÍNDROME DE MARFAN EM UMA PACIENTE COM TRANSLOCAÇÃO COMPLEXA COM PERDA DE UM SEGMENTO GENÔMICO INCLUINDO O GENE *FBNI*

COLOVATI, Mileny Esbravatti Stephano¹; DA SILVA, Luciana Rodrigues Jacy¹; TAKENO, Silvia S²; MANCINI, Tatiana I²; DUTRA, Ana RN²; MELARAGNO, Maria Isabel²; PEREZ, Ana Beatriz Alvarez¹.

¹Centro de Genética Médica, Departamento de Morfologia e Genética; ²Disciplina de Genética, Departamento de Morfologia e Genética, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP. milenycolovati@hotmail.com

RESUMO

A síndrome de Marfan (SMF) é uma doença de herança autossômica dominante e expressividade variável. Aproximadamente 30% dos casos são esporádicos. Suas principais manifestações clínicas concentram-se em três sistemas: o esquelético, o cardiovascular e o ocular. A doença é caracterizada por mutações no gene *FBNI*, localizado em 15q21, que codifica a proteína fibrilina. Aberrações cromossômicas relacionadas à SMF são raras. Apresentamos o caso de uma menina de 15 anos de idade com fenótipo marfanóide, deficiência intelectual, hiperatividade, craniostenose e hipotireoidismo. A análise citogenética sob bandamento G mostrou uma translocação complexa, aparentemente balanceada, envolvendo os cromossomos 6, 12 e 15. Os cariótipos dos pais são normais. O estudo molecular do DNA pela técnica de array, utilizando a plataforma *Cytogenetics Whole-Genome 2.7M Array* (Affymetrix®), revelou o resultado arr 15q21.1(45,466,733-47,335,104)1X dn. Desta forma, a paciente apresenta uma microdeleção de cerca de 2 Mb em 15q21.1, em hemizigose. A técnica de hibridação *in situ* por fluorescência (FISH) permitiu a determinação mais precisa dos pontos de quebra envolvidos na translocação e definiu um rearranjo ainda mais complexo. Era esperado que o ponto de quebra do cromossomo 15 fosse em 15q21.1 e que a região proximal a esse ponto estivesse no cromossomo derivado do 15. No entanto, as sondas de FISH proximal (RP11-2O16) e distal (RP11-96N3) à região deletada mostraram sinais de hibridação tanto no cromossomo 15 normal quanto no cromossomo derivado do 12, indicando que houve um outro ponto de quebra no cromossomo 15 mais proximal ao da deleção, em 15q14 e não em 15q21.1. Assim a paciente apresenta o cariótipo

46,XX,t(6;12;15)(6pter→6q22::12q24→12qter;12pter→12q24::15q14→15q21.1::15q21.2::15qter;15pter→15q14::6q22→6qter)dn. Na paciente, a microdeleção, identificada por meio da técnica de array, incluiu o gene *FBNI*, responsável pelo fenótipo marfanóide. Trata-se de um achado inédito, pois não encontramos na literatura nenhum caso de uma deleção *de novo* ocasionando a SMF.

Apoio financeiro: FAPESP

Palavras-chave: síndrome de Marfan, translocação complexa, deleção 15q21.1, array.

PESQUISA DE DISSOMIA UNIPARENTAL (DUP) EM PACIENTES PORTADORES DE AMIOTROFIA ESPINHAL PROGRESSIVA (AEP)

DA SILVA, Luciana Rodrigues Jacy¹; COLOVATI, Mileny Esbravatti Stephano¹; COPRERSKI, Bruno¹; ZANOTELI, Edmar²; PEREZ, Ana Beatriz Alvarez¹.

¹Centro de Genética Médica, Departamento de Morfologia e Genética., Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP.

²Departamento de Neurologia, USP

bialvarez@uol.com.br

RESUMO

A dissomia uniparental (DUP) é a presença de dois cromossomos do mesmo par originados de um único genitor. A DUP pode causar anomalias por três mecanismos: *imprinting* anormal, homozigose para genes autossômicos recessivos e mosaïcismo somático. A Amiotrofia Espinhal Progressiva (AEP), mapeada em 5q13, faz parte de um grupo de doenças neuromusculares de herança autossômica recessiva (AR) caracterizadas por atrofia muscular secundária à degeneração dos neurônios motores. A incidência de AEP tem sido estimada em 1:10000 nascidos vivos e a frequência de portadores é de 1:35. Brzustowicz et al. (1994) descreveram um caso de isodissomia paterna em um paciente com AEP tipo III, mudando o risco de 25% de doença AR para risco baixo e esporádico. Os autores observaram que a ausência de um cromossomo 5 materno poderia produzir sintomas da AEP pelos mecanismos de *imprinting*. A transmissão paterna de duas cópias de um gene mutado no locus da AEP parece ser a causa provável da doença. Assim sendo, devido aos dados escassos da literatura com relação a este mecanismo genético para a doença, consideramos importante avaliar a presença de DUP em uma amostra grande de pacientes portadores de AEP. **Objetivo:** Determinar a prevalência de DUP em pacientes com AEP e correlacionar o quadro clínico com a presença de DUP. **Pacientes e Métodos:** Onze marcadores microssatélites da região 5p15.5-15.3 a 5q33.3-qter foram utilizados em 115 pacientes com diagnóstico de AEP. A eletroforese foi realizada em um gel de seqüenciamento corado pelo nitrato de prata. **Resultados:** Nenhum paciente apresentou padrão de bandas compatíveis com DUP. Para averiguar a eficiência do método e para que este possa ser utilizado para outras doenças com possível DUP e até mesmo nos casos de doenças AR raras sem consangüinidade parental, estão sendo analisadas tríades de crianças filhas de casal não consangüíneo sem recorrência na irmandade.

Palavras-chave: Dissomia uniparental, AEP, Doenças Recessivas

**VI CONGRESSO BRASILEIRO DE TRIAGEM
NEONATAL / XXII CONGRESSO BRASILEIRO DE
GENÉTICA MÉDICA**

**SALVADOR – BA, 07 A 10 DE SETEMBRO DE
2010**



**SÍNDROMES GENÉTICAS E IMUNODEFICIÊNCIA PRIMÁRIA – VANTAGEM DA
AVALIAÇÃO MULTIDISCIPLINAR NO DISTRITO FEDERAL.**

CARDOSO, Maria Teresinha Oliveira; SCANCETI, Fabíola; CORDOBA, José Carlos; OLIVEIRA, João Rogério Cardoso de; ARAÚJO, Vitor Guilherme Brito de; JUNIOR, Armando de Queiroz Teixeira; DIAS, Cleide Lúcia Barbosa.

Núcleo de Genética e Serviço de Alergia e Imunologia – HAB/HBDF-SESDF

RESUMO

As Imunodeficiências Primárias (IDP) com etiologia genética manifestam-se com infecções repetidas ou oportunistas e predisposição a doenças auto-imunes e diferentes neoplasias. Síndromes Genéticas podem cursar com sinais de imunodeficiência como na Síndrome de Kabuki e Síndrome de Noonan, em outras como na Ataxia telangectasia e Síndrome de Wiskott Aldrich a imunodeficiência é parte integrante do quadro. A abordagem multidisciplinar de pacientes com Síndromes Genéticas e sinais de alerta para imunodeficiência (BRAGID), pode revelar defeitos específicos desse sistema, cujo tratamento traz impacto significativo para a qualidade de vida e contribui para o esclarecimento de condições fenotípicas não explicadas pela condição imune, favorecendo o aconselhamento genético. Este trabalho tem como objetivo delinear o perfil imune de pacientes com sinais de imunodeficiência primária, acompanhados pela equipe multidisciplinar do Núcleo de Genética e do Serviço de Alergia e Imunologia. Este foi realizado com 46 pacientes na faixa etária de três meses a 18 anos no período de Abril de 2009 a Abril de 2010, que apresentaram sinais de imunodeficiência. Nesses pacientes foram realizados exames hematológicos e de imunoglobulinas séricas. Para identificação das subpopulações de linfócitos foram utilizados anticorpos monoclonais marcados com fluorocromos analisados por citometria de fluxo. Aqueles que possuíam mais de três malformações menores ou uma malformação maior tiveram o cariótipo do sangue periférico analisado. Os pacientes analisados foram agrupados segundo a classificação internacional das imunodeficiências primárias, onde 26,67% apresentaram síndrome dismórfica e sinais de alerta para imunodeficiência primária, 33,33% cursavam com deficiência predominante de Anticorpos, 20% apresentavam deficiência de fagócitos e 20% caracterizavam-se por apresentar uma síndrome de imunodeficiência bem definida. Síndromes genéticas que podem cursar com imunodeficiência, devem ser acompanhadas de maneira multidisciplinar com avaliação dos sinais de alerta ausentes inicialmente. O diagnóstico específico da deficiência imune é fundamental para condutas clínicas e aconselhamento familiar.

Palavras-chave: Imunodeficiência. Síndrome genética. Avaliação multidisciplinar.

CARACTERIZAÇÃO GENÉTICO-CLÍNICA DE PORTADORES DE FENDAS OROFACIAIS EM ALAGOAS

FONTES, Marshall Ítalo Barros^{1,2}; SANTOS, Kathleen Moura dos^{1,3}; VIEIRA FILHO, José Ivam^{1,4}; ANJOS, Filipe Silveira dos^{1,4}; BOMFIM, Samira Cerqueira¹; FERNANDES, Priscilla da Silva¹; SILVA, Layza Karla André de Oliveira¹; LIMA, Sarah Maria Coelho da Paz de¹; CRUZ JÚNIOR, Francisco Pessoa da¹; FARIAS, Roberta Bertulino de¹; MENDES, Layla Monteiro¹; LINS, Julia Maria Pacheco¹; ANDRADE, Ana Karolina Maia de⁵; CERQUEIRA, Suzanna Fontan¹; GIL-da-SILVA-LOPES, Vera Lúcia⁶; MONLLEÓ, Isabella Lopes^{1,5}.

(1) Setor de Genética Médica, FAMED, Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas; (2) Mestrando do Departamento de Genética Médica, FCM, Universidade Estadual de Campinas; (3) Bolsista Iniciação Científica – FAPEAL; (4) Bolsista ProBiC- Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas; (5) Serviço de Genética Clínica/FAMED, Hospital Universitário Prof. Alberto Antunes, Universidade Federal de Alagoas; (6) Departamento de Genética Médica, FCM, Universidade Estadual de Campinas.

INTRODUÇÃO: As fendas orofaciais (FOF) ocorrem em 1:600 nascidos-vivos. A despeito desta alta prevalência, em Alagoas não existem estudos sobre suas características genético-clínicas e tampouco está estruturada atenção integral, no SUS, para esse grupo populacional. **OBJETIVOS:** descrever as características genético-clínicas de portadores de FOF em Alagoas. **MÉTODOS:** de setembro de 2009 a junho de 2010, 66 famílias com FOF foram avaliadas por médico geneticista com utilização de protocolo clínico previamente validado. **RESULTADOS:** A amostra consistiu de pacientes de 0 a 32 anos, sendo 38 do sexo masculino, 27, feminino, e um indeterminado. As fendas labiopalatais ocorreram em 64% dos casos, seguidas das fendas labiais, em 21%, e palatais, em 15%. As taxas de consanguinidade parental e recorrência familiar foram, respectivamente, 6% e 27,3%. A FOF esteve associada a outras anomalias em 50% dos pacientes. Entre esses, 92,4% apresentavam defeitos *minor*, 18,2% apresentavam defeitos *major* e 12,1%, deficiência mental. Diagnóstico de síndrome foi aventado em 35% (23/33) dos casos, 10% foram definidos como defeitos congênitos múltiplos e 4%, como defeitos aditivos randômicos. Entre os casos com hipótese de diagnóstico específico, a Síndrome Velocardiofacial (SVCF) foi a mais frequente (39,2%). **CONCLUSÃO:** Os resultados sobre tipo de FOF, distribuição sexual, presença de defeitos associados, prevalência de SVCF e recorrência familiar corroboram a literatura. A alta taxa de consanguinidade parental pode estar associada ao perfil da população de Alagoas. Este estudo, de caráter inédito, estabelece um marco quanto ao conhecimento das especificidades das FOF em Alagoas ao mesmo tempo em que fornece subsídios para o necessário planejamento da atenção a esses pacientes na rede pública de saúde no Estado.

Palavras-chave: Fenda orofacial. Genética clínica. Saúde pública.

Apoio financeiro: CNPq. FAPEAL. FAPESP.

A EXPERIÊNCIA DE 1 ANO DO SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA DO HOSPITAL MUNICIPAL E MATERNIDADE AMADOR AGUIAR – NÍVEL SECUNDÁRIO DO SUS NO MUNICÍPIO DE OSASCO – S.P.

Piazzon, F.B.(1); de Vasconcellos, A.C.M.(2); Meza, V.A.Z.(2); de Melo, G.C.(2); Zuchini, A.P.(2); Tribst, I.M.O.(2); Rodrigues, S.(2); Carrilho, M.C. (2).

(1) Serviço de Genética Médica do HMMAA, Osasco – S.P.; (2) Setor de Neonatologia do HMMAA, Osasco – S.P..

RESUMO

A Genética Médica ainda é uma especialidade pouco difundida no Brasil, reconhecida pelo Sistema Único de Saúde (SUS) só em janeiro de 2009, e até o momento mostra medidas inexpressivas quanto às políticas públicas de saúde. Inovadoramente, o município de Osasco em 04 de maio de 2009 montou o serviço de genética médica do Hospital Municipal e Maternidade Amador Aguiar, o qual consiste de atendimento ambulatorial semanal a pacientes de todas as idades (principalmente na faixa pediátrica) para investigação diagnóstica, aconselhamento genético, seguimento clínico e tratamento. Conta também com sistema integral de interconsultas na neonatologia do hospital. Em um ano, foram atendidos 122 pacientes ambulatoriais (61 novos e 61 retornos) e 36 novas interconsultas. Onze pacientes evoluíram a óbito (10 na UTI neonatal e 1 no ambulatório). Entre os diagnósticos: 21% cromossomopatias (94% Síndrome de Down); 0,5% síndromes gênicas; 0,1% síndromes de microdeleção; 0,2% artrogripose e 0,2% erros inatos do metabolismo. Particularidades do serviço: grande predomínio de pacientes com Síndrome de Down para seguimento, pois não há no município associação especializada para tal. Grande parcela dos casos permanece sem diagnóstico e, embora isso seja frequente na prática clínica da genética, um serviço com escassos recursos laboratoriais e de imagem corroboram um pouco mais para isso. Vale ressaltar que a parceria com laboratórios de pesquisa e ambulatórios das universidades públicas, bem como com OSCIPs como o Instituto Canguru, possibilitam o diagnóstico. Há muita dificuldade para encaminhar pacientes de maior complexidade aos serviços de referência, que não conseguem absorver a demanda. Portanto, é imprescindível a criação de políticas públicas de saúde que visem o investimento em serviços de genética de nível secundário para agilizar o atendimento dos casos mais simples e deixar apenas aqueles que exigem mais ferramentas diagnósticas com os serviços de alta complexidade.

Palavras-chave: Genética no SUS. Síndrome de Down. Ambulatório de genética. Parcerias.

CARACTERIZAÇÃO GENÉTICO-CLÍNICA DE 10 CASOS COM SUSPEITA DE SÍNDROME VELOCARDIOFACIAL EM ALAGOAS

SANTOS, Kathleen Moura dos^{1,4}; FONTES, Marshall Ítalo Barros^{1,3}; VIEIRA FILHO, José Ivam^{1,2}; ANJOS, Filipe Silveira dos^{1,2}; NASCIMENTO, Diogo Lucas Lima do^{1,4}; SGARDIOLI, Ilária Cristina⁵; SOUZA, Laiara Cristina de⁵; VIEIRA, Tarsis Antônio Paiva⁵; SOARES, Ana Carla de Oliveira¹; XAVIER, Sara de Oliveira¹; MELLO, Rita Karine Veras Gomes de¹; FERREIRA, Íris Sampaio Costa¹; BEZERRA, Zafira Juliana Barbosa Fontes Batista¹; FRANÇA, Carlos Eugênio Lira¹; MONLLEÓ, Isabella Lopes^{1,6}; GIL-da-SILVA-LOPES, Vera Lúcia⁵.

(1) Setor de Genética Médica, FAMED, Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas; (2) Bolsista ProBiC- Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas; (3) Mestrando do Departamento de Genética Médica, FCM, Universidade Estadual de Campinas; (4) Bolsista FAPEAL; (5) Departamento de Genética Médica e Laboratório de Citogenética Humana (LCH), FCM, Universidade Estadual de Campinas; (6) Serviço de Genética Clínica, Hospital Universitário, Universidade Federal de Alagoas.

INTRODUÇÃO: O Projeto Crânio-Face Brasil realiza estudos multicêntricos para viabilizar a investigação diagnóstica de Síndrome Velocardiofacial (SVCF). Esta condição clínica, com prevalência de 1:4.000, é o quadro sindrômico mais associado à fenda palatal e é causada, na maioria dos casos, por uma microdeleção em 22q11. **OBJETIVOS:** descrever as características dismórficas e laboratoriais de indivíduos com suspeita de SVCF atendidos no Serviço de Genética Clínica do HUPAA-UFAL. **MÉTODOS:** As características dismórficas foram colhidas em Maceió-AL, por médico geneticista, utilizando protocolo específico para SVCF. A investigação laboratorial foi realizada na Unicamp, por meio de cariótipo com bandamento G e das técnicas *Multiplex Ligatio-dependent Probe Amplification* (MLPA) (Kit P250) e Hibridação *in situ* com fluorescência (FISH) (sonda 22q11 TUPLE 1 - PoseidonTM). **RESULTADOS:** as idades variaram entre 7 e 24 anos, 8 pacientes eram do sexo masculino e 2, do sexo feminino. Fenda labiopalatal ocorreu em 8 e palatal, em 1 caso. Dismorfias craniofaciais *minor* estiveram presentes universalmente, variando de 2 a 5 por paciente. Dois casos apresentaram cardiopatia congênita e apenas três tinham estatura igual ou superior ao percentil 50. Déficit intelectual foi detectado em 4 e atraso de desenvolvimento, em 2 indivíduos. Exame de cariótipo e investigação de deleção em 22q11 encontram-se concluídos, respectivamente, em 9 e 8 pacientes. Não foram detectadas aberrações cromossômicas e apenas 1 caso apresentou deleção típica em 22q11. **CONCLUSÃO:** O único paciente com resultado laboratorial confirmatório apresenta apenas duas dismorfias *minor*, cardiopatia congênita e fenda labiopalatal. Este é o tipo de fenda orofacial menos frequentemente associado à síndrome. Estes resultados refletem a heterogeneidade genético-clínica da SVCF. Outras técnicas poderão contribuir para a caracterização de regiões cromossômicas e (ou) gênicas relacionadas a esta condição, o que é possível em um centro de referência.

Palavras-chave: Síndrome Velocardiofacial. Diagnóstico Clínico e Laboratorial.

Apoio financeiro: FAPEAL. FAPESP.

ESTRATÉGIA MULTICÊNTRICA PERMITE IDENTIFICAÇÃO E ATENDIMENTO INTEGRADO DE UM CASO DE SÍNDROME DE EMANUEL

VIEIRA FILHO, José Ivam^{1,2}; FONTES, Marshall Ítalo Barros^{1,3}; SANTOS, Kathleen Moura dos^{1,4}; ANJOS, Filipe Silveira dos^{1,2}; NASCIMENTO, Diogo Lucas Lima do^{1,4}; LEAL, Gabriela Ferraz⁵; SGARDIOLI, Ilária Cristina⁶; SOUZA, Laiara Cristina de⁶; VIEIRA, Tarsis Antônio Paiva⁶; LEÃO, Lidiane dos Santos¹; COSTA, Willienay Tavares¹; LIMA, Neze Jaqueline Rosa¹; SILVA, Kalinne Fernanda Freire Pimentel e¹; SILVA, Mayara Maria Costa da¹; TEIXEIRA, Maria Eugênia Farias¹; GIL-da-SILVA-LOPES, Vera Lúcia⁶; MONLLEÓ, Isabella Lopes^{1,7}.

(1) Setor de Genética Médica, FAMED, Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas; (2) Bolsista ProBiC- Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas; (3) Mestrando do Departamento de Genética Médica, FCM, Universidade Estadual de Campinas; (4) Bolsista FAPEAL; (5) Centro de Atenção aos Defeitos da Face (CADEFI), Instituto Materno Infantil de Pernambuco; (6) Departamento de Genética Médica e Laboratório de Citogenética Humana (LCH), FCM, Universidade Estadual de Campinas; (7) Serviço de Genética Clínica, Hospital Universitário, Universidade Federal de Alagoas (SGC-HUPAA/UFAL).

INTRODUÇÃO: A Síndrome de Emanuel (MIM 609029) é caracterizada clinicamente por atraso no desenvolvimento e anomalias congênitas múltiplas, incluindo fenda palatal, e é causada por uma aberração cromossômica desbalanceada – derivado (22;11) extranumerário resultante de segregação meiótica 3:1 – oriunda de translocação recíproca envolvendo os cromossomos 11 e 22. **RELATO DO CASO:** FVNF, sexo feminino, três anos de idade, residente em Alagoas, foi atendida no SGC-HUPAA/UFAL, em Maceió. Gestação sem intercorrências; genitores hígidos, jovens e não consanguíneos. Apresenta estatura e peso abaixo do percentil 3 e retardo do desenvolvimento neuropsicomotor. Os achados dismórficos compreendem microcefalia, orelhas proeminentes, orifícios pré-auriculares, fendas palpebrais oblíquas para cima, cílios longos, escleróticas azuladas, epífora à direita, lábio superior em “V” invertido, filtro longo, micrognatia, fenda completa de palato duro e mole, peito escavado, CIV tipo *ostium secundum* e hiperextensibilidade articular. Em vista da fenda palatal, buscou atendimento no CADEFI, em Recife, no qual foi também avaliada por geneticista. Tanto o serviço de genética de Maceió quanto o de Recife fazem parte do Projeto Crânio-face Brasil. Este é sediado em Campinas e viabiliza, no LCH, exames de cariótipo para os serviços participantes. O cariótipo da criança revelou 47,XX,+der(22)t(11;22)(q23;q11)mat[20] e o da mãe, 46,XX,t(11;22)(q23;q11). **CONCLUSÃO:** A análise citogenética possibilitou diagnóstico específico, definiu a origem parental do cromossomo derivado e forneceu subsídios para o aconselhamento genético do casal. Embora não existam referência e contra-referência em genética no SUS, a colaboração científica entre os 3 serviços envolvidos neste atendimento, permitiu oferecer atenção integral a esta família. Este relato reforça a necessidade de investimento em pesquisas multicêntricas para a incorporação do atendimento em genética no SUS e demonstra a viabilidade desta estratégia, a despeito do número restrito de serviços e profissionais.

Palavras-chave: Trissomia parcial 11/22. Aconselhamento genético. Fenda orofacial.

Apoio financeiro: CNPq. FAPEAL. FAPESP.

ESTUDO TRANSVERSAL SOBRE CONHECIMENTOS DE GENÉTICA MÉDICA APLICADOS À ATENÇÃO BÁSICA NO SUS

BUENO, Bruna Henrique¹; ANJOS, Filipe Silveira dos^{2,3}; OLIVEIRA, MAILME SOUZA¹; LIPINSKI-FIGUEIREDO, Eneida⁴; PORCIUNCULA, Carlos Guilherme Gaelzer⁴; MONLLEÓ, Isabella Lopes^{2,5}; GIL-DASILVA-LOPES, Vera Lúcia¹.

(1) Departamento de Genética Médica, FCM, Universidade Estadual de Campinas; (2) Setor de Genética Médica, FAMED, Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas; (3) Bolsista de Iniciação Científica – Pro-BIC, Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas; (4) Setor de Genética Médica, FAMED, Universidade Federal de Alagoas; (5) Serviço de Genética Clínica, Hospital Universitário, Universidade Federal de Alagoas.

cranface@fcm.unicamp.br

INTRODUÇÃO: Apesar de importantes avanços, significativo número de currículos dos cursos de saúde no Brasil, não contempla as recomendações da *National Coalition for Health Professional Education in Genetics* (NCHPEG, 2007). Considerando que nos últimos anos a atenção primária no SUS está estruturada, principalmente, pela Estratégia Saúde da Família (ESF), fica clara a necessidade de qualificação em genética dos profissionais nela atuantes. **OBJETIVO:** Traçar panorama do conhecimento de genética dos profissionais da atenção básica. **MÉTODOS:** Questionário semi-estruturado, baseado no NCHPEG (2007), auto-aplicável e validado, foi respondido por 87 profissionais da atenção básica em Alagoas e Campinas-SP. **RESULTADOS:** Obteve-se 80 questionários válidos, 35 (43,8%) preenchidos por profissionais de Campinas-SP e 45 (56,3%), de Alagoas, sendo 31 (38,8%) médicos, 30 (37,5%) enfermeiros e 19 (23,7%) dentistas. Vínculo com a ESF foi referido por 75 (93,8%) participantes. Quanto às competências, 32/77 (41,6%) participantes se consideraram aptos a realizar heredograma e 29/77 (37,7%) afirmaram saber identificar padrão de transmissão de distúrbios genéticos. Apesar disso, 37/47 (78,7%) não conseguiram interpretá-lo corretamente. Por outro lado, 72/79 (91,1%), afirmaram interesse por cursos de genética. Reconhecimento de teratógenos foi mencionado por 47/76 (61,8%) e de suas conseqüências, por 42/75 (56%) profissionais. Cerca de 50% dos médicos e enfermeiros referiam saber orientar triagem neonatal positiva. Entre os médicos, 20/30 (66,7%) afirmaram saber identificar distorções; 15/29 (51,7%), predisposição para câncer de mama e 11/30 (36,7%), propor vigilância para câncer de cólon. Entre os dentistas, 10/17 (28,8%) afirmaram saber reconhecer pacientes e manifestações odontológicas de distúrbios genéticos. **CONCLUSÃO:** Embora interessados, observou-se despreparo dos profissionais da atenção básica para atuação em genética. Capacitação, reciclagem e inserção de conteúdos de genética nos cursos de especialização em saúde da família, melhorariam o desempenho das equipes de saúde.

Palavras-chave: Estratégia Saúde da Família. Genética. Educação Continuada.

Apoio financeiro: CNPq. FAPEAL. FAPESP.

Síndrome de Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser / MURCS - relato de caso e atualização etiopatogênica

RUANO, Simone Hernandez; BRUNONI, Decio;

Centro de Genética Médica – Universidade Federal de São Paulo

RESUMO

Introdução: A Síndrome de Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser se caracteriza por aplasia congênita do útero e dos dois terços superiores da vagina e pode estar associada a outras anomalias (vertebrais, renais, auditivas e cardíacas) sendo conhecida como associação MURCS. **Objetivos:** Relatar o caso de uma paciente atendida no Centro de Genética Médica da UNIFESP com quadro sugestivo de associação MURCS. **Relato de caso:** Paciente de 23 anos foi encaminhada pelo serviço de Endocrinologia por amenorréia primária. Apresentava caracteres sexuais secundários normais, ausência de intróito vaginal, escoliose, assimetria torácica, assimetria de mamas, pescoço curto. A paciente nasceu com anus imperfurado (corrigido com 3 dias de vida) e bexiga neurogênica, necessitando de tratamento específico durante a infância. A RNM mostrou atresia de vagina e a cintilografia renal, exclusão funcional do rim direito; o cariótipo foi normal (46,XX). Esta clássica síndrome malformativa tem sido recentemente investigada do ponto de vista etiopatogênico com foco nos genes codificadores do hormônio antimülleriano e respectivo receptor, bem como genes de desenvolvimento como WT1, PAX2; CFTR e genes HOX. Deles claramente implicado está o WNT4. **Conclusão:** O presente caso apresenta as anomalias congênitas presentes na associação MURCS, não tendo sido observadas, no entanto, alterações cardíacas ou auditivas. Associadas a estas, a paciente apresentou também anomalia anal, o que poderia sugerir etiologia comum às alterações presentes na associação MURCS. Apresenta-se a atualização etiopatogênica da síndrome.

Palavras-chave: Síndrome de Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser; MURCS; anus imperfurado

DISPLASIA DE TATTOO: DESCRIÇÃO DE UM CASO NOVO

FETT-CONTE, Agnes Cristina¹; OLIVEIRA, Camila Ive Ferreira²; SOUZA, Antônio Soares¹

(1) Laboratório de Genética, Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto; (2) Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”

RESUMO

Displasia Espondiloepifisária com Braquidactilia e Fala Distinta (SED-BDS), também conhecida como Síndrome da Ilha da Fantasia ou Displasia de Tattoo, (OMIM 611717), é caracterizada clínica e radiologicamente por baixa estatura, face peculiar, fissura palpebral oblíqua para cima, blefarofimose, sobrancelhas e cílios abundantes, pêlos grossos e abundantes, voz rouca, braquimetacarpia, braquimetatarsia, braquifalangia, ossos longos encurtados e largos, pelve estreita, atraso na idade óssea, entre outros. É uma displasia esquelética rara, com poucos pacientes descritos e padrão de herança ainda não esclarecido pela literatura. O objetivo deste trabalho é descrever um novo caso de SED-BDS. Resultados: O paciente, com 16 anos de idade, do sexo masculino, apresentou baixa estatura desproporcionada, facies peculiar com blefarofimose, sobrancelhas abundantes, fissura palpebral oblíqua para cima, braquidactilia em todos quirodáctilos e pododáctilos, voz rouca e atraso de oito anos na idade óssea, entre outros. Trata-se do segundo filho de pais não consanguíneos. O estudo da genealogia mostrou que o pai, um irmão e uma irmã também são afetados. As características clínicas e radiológicas presentes no pai e nos filhos sugere fortemente padrão de herança autossômico dominante com expressividade variável. Este caso corresponde ao 15º de SED-BDS, ao primeiro brasileiro, e sua descrição pode contribuir com o conhecimento das manifestações da doença.

Palavras-chave: Síndrome da Ilha da Fantasia. Displasia Espondiloepifisária com Braquidactilia e Fala Distinta. Displasia Esquelética. Malformação Congênita. Nanismo.

ESTUDO DA FREQUÊNCIA DA MUTAÇÃO MITOCONDRIAL A1555G EM UMA AMOSTRA DE INDIVÍDUOS COM PERDA AUDITIVA DE ETIOLOGIA NÃO ESCLARECIDA

RAMOS, PZ¹; CASTILHO, AM²; MIRANDA, PMAD¹; BORSARI, NG¹; SVIDNICKI, MCCM¹; SARTORATO, EL¹.

(1) Laboratório de Genética Molecular Humana, CBMEG, Unicamp; (2) Disciplina de Otorrinolaringologia do Hospital das Clínicas da Unicamp.

RESUMO

No Brasil, estima-se que 16% dos casos de surdez sejam de origem genética, sendo que em 70% dos casos a surdez é não sindrômica. Em 80% das perdas auditivas não sindrômicas a herança é autossômica recessiva, em 10 a 20% autossômica dominante, em 2 a 3% ligada ao cromossomo X e em 1% é de herança materna. A mutação mitocondrial mais comumente encontrada é a A1555G, que se trata da troca de uma adenina por uma guanina na posição 1555 do gene *MTRNR1*. Esta altera a estrutura secundária da subunidade *12S rRNA*, tornando-a mais semelhante à molécula *16S rRNA* da bactéria e aumentando a suscetibilidade a aminoglicosídeos. A frequência dessa mutação difere entre as diversas populações, sendo relativamente frequente na população asiática: 3% no Japão e 5,3% na Indonésia, porém, sendo rara na maior parte da população européia e americana. Na população brasileira, a prevalência dessa mutação foi estimada em 2%. Embora as mutações mitocondriais tenham grande importância na etiologia da surdez, existem poucos estudos em países em desenvolvimento, especialmente no Brasil. Sendo assim, o objetivo do presente trabalho foi investigar a frequência da mutação A1555G em uma amostra de indivíduos com perda auditiva de etiologia não esclarecida, no período de 2004 a 2010. Um total de 379 pacientes do Ambulatório de Otorrinolaringologia do Hospital das Clínicas da Unicamp foi encaminhado para a análise molecular. Foram rastreadas algumas das principais alterações genéticas associadas à surdez, dentre elas a mutação mitocondrial A1555G. A técnica de PCR foi empregada para a amplificação dos fragmentos do DNA mitocondrial e posteriormente os produtos foram submetidos à restrição enzimática utilizando-se a enzima *BsmAI*. A mutação A1555G foi identificada em 7 indivíduos, sendo encontrada no nosso estudo em uma frequência de 1,85%. Este resultado mostra-se de acordo com estudos realizados anteriormente em nossa população.

Palavras-chave: Perda auditiva. A1555G. *MTRNR1*. Mutação mitocondrial. Aminoglicosídeos.

O DISCURSO NARRATIVO DE ADOLESCENTES COM SÍNDROME DE DOWN

ALVARENGA Aline Silva Lara¹; LEANDRO Diane Caldas²

(1) Universidade do Estado da Bahia; (2) Universidade do Estado da Bahia

INTRODUÇÃO: A linguagem no indivíduo com Síndrome de Down está atrasada, quando comparada à das outras pessoas. Apesar disso, acreditamos que se este estiver inserido num ambiente que lhe propicie oportunidades para o seu desenvolvimento, a sua atuação poderá ser melhor em várias atividades. **OBJETIVO:** Descrever as características do discurso narrativo de adolescentes com Síndrome de Down. **METODOLOGIA:** Estudo do tipo corte transversal, de caráter observacional, através de avaliação qualitativa. Participaram do estudo três portadores de síndrome de Down, do gênero feminino, com idades de 14,16 e 18 anos. A construção da narrativa das participantes foi avaliada por meio de conversa espontânea, recontagem de estória e relato de uma experiência pessoal e, para a análise dos dados utilizamos as características narrativas propostas por Perroni (1992) e as três fases de desenvolvimento da narrativa: fase das protonarrativas, fase das narrativas primitivas e fase da criança como narrador. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** Todas as características narrativas levantadas por Perroni (1992) foram observadas nas narrativas das três adolescentes. Observou-se que as adolescentes desse estudo estão na fase do desenvolvimento narrativo em que o indivíduo se constitui como narrador, ou seja, são autônomas. Essas adolescentes estiveram expostas a várias situações que favoreceram o seu desenvolvimento. Acredita-se que o desenvolvimento cognitivo do portador de Síndrome de Down será tão mais efetivo quanto menor forem os estereótipos a limitarem as concepções que se tem dele (BISSOTO, 2006). **CONCLUSÃO:** Apesar de a linguagem estar atrasada nesses indivíduos, foi possível observar um bom desempenho quanto ao discurso narrativo das três adolescentes, tanto no relato pessoal como na recontagem de estória. Isso pode ser consequência da inserção destas num ambiente que lhes proporcionaram condições favoráveis ao seu desenvolvimento, já que elas frequentaram a escola regular e foram, desde cedo, acompanhadas por profissionais e incentivadas pela família a realizar várias atividades.

Palavras chave: Linguagem. Adolescentes. Síndrome de Down.

Referências

BISSOTO, M. L. *Desenvolvimento cognitivo e o processo de aprendizagem do portador de síndrome de Down: revendo concepções e perspectivas educacionais*. Ciências & Cognição; Ano 2, v.4, 2006.

PERRONI, M. C. *Desenvolvimento do Discurso Narrativo*. São Paulo: Martins Fontes, 1992.

A COMUNICAÇÃO ORAL DE INDIVÍDUOS COM SÍNDROME KABUKI

ALVARENGA Aline Silva Lara¹; ZORZETTO, Neivo Luiz²; GIACHETI, Célia Maria³

(1) Universidade do Estado da Bahia, (2) Universidade Estadual Paulista; (3) Universidade Estadual Paulista

INTRODUÇÃO: A SK foi descrita por Niikawa et al e Kuroki et al em 1981 e o diagnóstico clínico baseia-se em cinco características fundamentais a “Pêntade de Niikawa”: face dismórfica, anomalias esqueléticas, alterações dematoglíficas, retardo mental leve a moderado, retardo do crescimento pós-natal (Schoumans et al, 2005). **OBJETIVO:** Caracterizar a comunicação oral de indivíduos portadores da Síndrome Kabuki (SK). **MATERIAL E MÉTODO:** participaram deste estudo 6 sujeitos com SK compondo o grupo investigado (GI) e 12 sujeitos compondo o grupo controle (GC). Todos os sujeitos foram submetidos à anamnese fonoaudiológica, avaliação audiológica, avaliação fonoaudiológica clínica e complementar. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** 66% dos sujeitos com SK apresentavam perda auditiva. O número de indivíduos com perda auditiva deste estudo é maior que o descrito na literatura (Toutain et al, 1997) porém, a prevalência de perdas condutivas foi ao encontro do que a mesma literatura apontou. As habilidades lingüísticas dos sujeitos com SK apresentaram-se comprometidas quando comparadas com o GC pareados por sexo e idade mental. Todos os sujeitos com SK apresentaram alterações na funcionalidade da linguagem oral, sendo que 3 (50%), apresentaram poucas alterações enquanto 3 (50%) apresentaram alterações graves. Todos os sujeitos com SK apresentam alterações na produção dos sons da fala. Um dos indivíduos apresentou comprometimento discreto e um comprometimento grave. Outros 4 sujeitos apresentaram comprometimento extremo. Todos os sujeitos com SK apresentam alterações cognitivas **CONCLUSÕES:** Os sujeitos com SK apresentaram relevante comprometimento da funcionalidade da comunicação quando comparados aos indivíduos do GC, sem a referida síndrome. O comprometimento cognitivo pode levar o indivíduo a esta condição e a deficiência auditiva, quando presente, pode agravar o quadro. As alterações da fala relacionadas à produção dos sons pode estar diretamente relacionada ao déficit cognitivo encontrado nos sujeitos deste estudo e ao comprometimento perceptual auditivo encontrado na população.

Palavras-chave: Síndrome Kabuki. Genética. Linguagem. Fala. Aprendizagem.

Referências

SCHOUMANS, J.; NORDGREN, A.; RUIVENKAMP, C.; BRONDUM-NIELSEN, K.; THE, B.T.; ANNEREN, G.; HOLMBERG, E.; NORDENSKJOLD, M.; ANDERLID, B.M. *Genome-wide screening using array-CGH does not reveal microdeletions/microduplications in children with Kabuki syndrome*. European Journal of Human Genetics 2005, **13**:260-263, 2005

TOUTAIN, A.; PLEE, Y; PLOYET, M.J.; BENOIT, S.; PERROT, A.; SEMBELY, C. *Deafness and mondini dysplasia in Kabuki (Niikawa-Kuroki) syndrome. Report a case and review of the literature*. Genetic Counseling 1997; 8(2): 99-105.

INSENSIBILIDADE CONGÊNITA A DOR COM ANIDROSE – RELATO DE CASO

ARANTES, Rodrigo R.¹; LEÃO, Letícia L.²; AGUIAR, M.J.B.²; PEREIRA, Luciana, B.³; GROSSI, Marcelo G.³

(1) Médico Geneticista formado no Hospital da Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG; (2) Médico(a) do Serviço Especial de Genética da UFMG; (3) Médico(a) Dermatologista da UFMG.

RESUMO

OBJETIVO: Relatar o caso de um paciente com diagnóstico de Insensibilidade Congênita a Dor com Anidrose. **DESCRIÇÃO:** O paciente é o segundo filho de casal sadio, consanguíneo (primos em terceiro grau) e com história familiar de irmã falecida aos 08 anos de idade com fenótipo semelhante. Sua mãe tem 40 anos, G2P2A0. A criança nasceu por parto vaginal a termo sem intercorrências, com Peso de 3.250g, Comp. 50cm, PC 35cm e Apagar 5' 9. Logo após o nascimento, foi detectada anidrose. Atualmente, o paciente tem 12 anos, apresenta hipertermia desencadeada por exercício físico e pelo aumento da temperatura ambiental, retardo mental e distúrbio de comportamento (agitação e agressividade). Há relato de três internações devido a osteomielite em tornozelo esquerdo. Suspeitou-se de insensibilidade a dor devido à recorrência de traumas e lesões nos dedos das mãos (“automutilação”). Ao exame, foram observados: face alongada, sinófris, sobrancelhas grossas, cicatrizes na língua, prognatismo, hiper mobilidade articular nos ombros, cotovelos e punhos, encurtamento dos dedos das mãos devido a traumas recorrentes, hiperkeratose palmo-plantar, em cotovelos, joelhos e região anterior das pernas e mal perfurante na base do pé esquerdo. Exames complementares: TC da perna esquerda e Radiografias mostraram fraturas nas diáfises da tíbia e da fíbula esquerdas com calo ósseo exuberante, além da presença de irregularidade e alargamento metafisários na tíbia; Cariótipo: 46, XY. **DISCUSSÃO / CONCLUSÃO:** O fenótipo do paciente é compatível com o da Insensibilidade Congênita a Dor com Anidrose. Trata-se de doença genética do grupo das neuropatias autonômico-sensoriais hereditárias, com padrão de herança autossômico recessivo, mais comum entre japoneses e israelenses-beduínos e que pode ser diferenciada nesse grupo por cursar com anidrose, hipertermia, insensibilidade a dor e retardo mental.

Palavras-chave: anidrose, insensibilidade a dor; retardo mental; recessivo.

Espectro óculo-aurículo-vertebral (síndrome de Goldenhar): fatores de risco gestacionais de uma amostra de 34 pacientes

**SILVA, AP¹; DALL'AGNOL, L²; ROSA, RFM^{1,2,3}; GRAZIADIO, C^{1,2,3}; PASKULIN, GA^{1,2,3};
ZEN, PRG^{1,2,3}.**

(1) Genética Clínica, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA) e Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre (CHSCPA), RS, Brasil; (2) Departamento de Clínica Médica, UFCSPA, RS, Brasil; (3) Programa de Pós-Graduação em Patologia, UFCSPA, RS, Brasil.

RESUMO

INTRODUÇÃO: O espectro óculo-aurículo-vertebral (EOAV) é considerado um defeito heterogêneo e complexo da blastogênese. O objetivo do nosso estudo foi verificar os achados gestacionais de uma amostra de pacientes com EOAV, tentando identificar possíveis fatores etiológicos. **METODOLOGIA:** A amostra foi composta de indivíduos com diagnóstico de EOAV atendidos no Serviço de Genética Clínica da UFCSPA/CHSCPA. Foram incluídos apenas os pacientes que apresentavam malformações em ao menos duas das seguintes áreas: oro-cranio-facial, ocular, auricular e vertebral. Dados sobre seus achados clínicos e gestacionais foram coletados a partir dos prontuários médicos. Pacientes não avaliados pelo cariótipo por bandas GTG ou portadores de uma anormalidade cromossômica foram excluídos do estudo.

RESULTADOS: A amostra final foi composta por 34 pacientes, 22 do sexo masculino, com idades variando de 1 dia a 17 anos (mediana de 4 meses). Gemelaridade foi observada em somente um caso (2,9%). História de doença materna foi verificada em 12 (35,3%) e incluiu depressão (n= 3), infecção do trato urinário (n= 3), anemia (n= 1), diabetes mellitus tipo 1 (n= 1), hipertensão crônica (n= 1) e epilepsia (n= 1). Em relação aos medicamentos, 10 pacientes (29,4%) apresentavam história de uso materno e incluíram fluoxetina (n= 3), misoprostol (n= 2), amitriptilina (n= 1), cefalexina (n= 1), amoxicilina (n= 1), penicilina (n= 1) e fenobarbital (n= 1). Fumo e ingestão de álcool foram relatados em 5 casos cada um (14,7%), enquanto cocaína em 2 (5,9%). Ameaça de aborto foi referida em 6 (17,6%), sendo a maioria do primeiro trimestre. **CONCLUSÕES:** A história gestacional dos pacientes foi bastante variada, com uma grande diversidade de doenças, medicamentos e exposições descritos, vários deles com potencial hipóxico/iscêmico, uma etiologia bastante sugerida para o EOAV. Mais trabalhos, com um número maior de pacientes e com grupos controles, seriam importantes para comprovar tais observações e hipóteses.

Palavras-chave: espectro óculo-aurículo-vertebral. Síndrome de Goldenhar. Microssomia hemifacial. Fatores de risco gestacionais. Teratógenos.

TERCEIRO CASO BRASILEIRO DE FATCO – *Fibular Aplasia, Tibial Campomelia and Oligosyndactyly*

LIRA, Isabella Silvério Almeida¹; ARAÚJO, César Pereira de¹; PORCIUNCULA, Carlos Guilherme Gaelzer¹; SANTOS, Emerson Santana^{1,2}; MONLLEÓ, Isabella Lopes^{2,3}.

(1) Setor de Genética Médica, FAMED, Universidade Federal de Alagoas; (2) Setor de Genética Médica, FAMED, Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas; (3) Serviço de Genética Clínica, Hospital Universitário, Universidade Federal de Alagoas.

RESUMO

INTRODUÇÃO: Os defeitos congênitos dos membros configuram complexos malformativos heterogêneos com grande variabilidade clínica. Aplasia fibular é descrita em 20 síndromes no OMIM. **RELATO DO CASO:** Lactente, sexo masculino, nascido a termo, sem intercorrências gestacionais ou no parto. É o 1º filho de um casal jovem, não consanguíneo e sem história familiar de defeitos congênitos. Apresentou encurtamento simétrico e deformidade em varo das pernas, sem limitações articulares e aplasia bilateral do 4º e 5º pododáctilos. O estudo radiológico do esqueleto revelou aplasia das fíbulas, campomelia das tíbias e aplasia dos 4º e 5º metatarsos e falanges. **DISCUSSÃO E CONCLUSÃO:** O arranjo particular de aplasia fibular, campomelia tibial e oligodactilia sugere três possíveis diagnósticos: Complexo Fêmur-Fíbula-Ulna (FFU), Síndrome de Fuhrmann e FATCO (Fibular Aplasia, Tibial Campomelia e Oligosyndactyly). O acrônimo FATCO foi cunhado por Courtens et al. em 2005, a partir da descrição de um paciente e da revisão de outros quatro, entre os quais, dois brasileiros. No presente caso, as hipóteses de FFU e Síndrome de Fuhrmann foram descartadas pela ausência, respectivamente, de malformação dos membros superiores e encurvamento do fêmur. Acredita-se que este paciente seja o terceiro caso brasileiro de FACTO, sexto da literatura. Com base na ocorrência esporádica de cinco entre os seis casos e na ausência de consanguinidade parental em todos eles, reforça-se a hipótese de etiologia autossômica dominante. Corrobora-se também a possibilidade de mosaïcismo gonadal para explicar a recorrência do defeito em meio-irmãos relatada por Hetch e Scott em 1981.

Palavras-chave: Aplasia fibular. Oligodactilia. Defeito congênito dos membros.

Perfil epidemiológico de malformações congênicas no Hospital Geral de Caxias do Sul

PINTO, LLC¹; BUTELLI, JB ¹; ZATTI, H¹; ARAÚJO, BF¹

⁽¹⁾Hospital Geral-Universidade de Caxias do Sul, RS

RESUMO

INTRODUÇÃO: as malformações congênicas são responsáveis por 30 a 50% dos óbitos pós-natais demonstrando a alta morbimortalidade desses pacientes. **OBJETIVOS:** relatar o perfil epidemiológico dos recém nascidos (RN) com malformações congênicas na UTI neonatal do Hospital Geral de Caxias do Sul (HG), Rio Grande do Sul. **MATERIAL E MÉTODOS:** estudo transversal que coletou dados do prontuário eletrônico, no período de janeiro de 2005 a maio de 2010, dos RN malformados internados na UTI neonatal. **RESULTADOS:** O total de nascimentos no HG nesse período foi de 7109 RN e 278 apresentaram malformações. A prevalência geral de malformações congênicas foi 3,6%, sendo de 4% em 2005, 3,2% em 2006, 3,7% em 2007, 3,7% em 2008 e 3,5% em 2009. Em relação aos RN malformados, 56,5% (n=157) eram do sexo masculino e 41,7% (n=116) eram do sexo feminino. A média de idade materna foi de 26,6 anos, e 17,3% (n=47) tinham mais de 35 anos. Cinquenta e sete por cento (n=146) dos RN apresentaram idade gestacional abaixo de 37 semanas. Apgar < 4 no primeiro minuto foi observado em 20% dos RN, e no quinto minuto em 6%. As malformações mais freqüentes foram: cardiopatias congênicas (n=90), polimalformados (n=29), anomalias cerebrais (n=27) e hidrocefalia (n=16). As cromossomopatias relatadas foram: síndrome de Down (n=11) e síndrome de Edwards (n=5). Outras doenças genéticas observadas: meningomielocèle (n=14), pé torto congênito (n=13), fenda palatina (n=11), lábio leporino (n=5), genitália ambígua (n=5), hiperplasia adrenal congênita (n=2), luxação congênita de quadril (n=1), osteogênese imperfeita (n=1) e acondroplasia (n=1). **CONCLUSÕES:** a prevalência geral de 3,6% de malformações congênicas está de acordo com a literatura. O baixo número de diagnósticos definitivos está relacionado com a dificuldade de obtenção de exames especializados. Devido à alta morbimortalidade o comprometimento de uma equipe multidisciplinar adequadamente preparada para realizar o manejo desses pacientes é fundamental.

Palavras chaves: Recém-nascido; Malformações congênicas; Prevalência

**VI CONGRESSO BRASILEIRO DE TRIAGEM
NEONATAL / XXII CONGRESSO BRASILEIRO DE
GENÉTICA MÉDICA**

**SALVADOR – BA, 07 A 10 DE SETEMBRO DE
2010**



**INDIVÍDUOS COM DOENÇAS DO ESPECTRO AUTÍSTICO E CONDIÇÕES MÉDICAS
ASSOCIADAS**

**BARBOSA-GONÇALVES, Adriana¹; BOSSOLANI-MARTINS, Ana Luiza¹; ROCHA, Simone Secco²;
RICHERI-COSTA, Antonio³; FETT-CONTE, Agnes Cristina²**

(1) IBILCE/UNESP, São José do Rio Preto, SP; (2) FAMERP/FUNFARME, São José do Rio Preto, SP; (3) USP/Bauru, SP

RESUMO

As Doenças do Espectro Autístico (DEA) são condições psiquiátricas graves e frequentes na população. A manifestação é precoce e caracterizada por distúrbios de comunicação, de interação social e por comportamentos estereotipados. Também podem ser observados comportamento ritualístico, fala ausente ou pouco desenvolvida e deficiência intelectual. A etiologia é bastante discutida, devido a sua variação e complexidade. Algumas mutações gênicas, alterações cromossômicas e polimorfismos já foram relacionados com a causa ou predisposição a estas doenças. A maioria dos casos apresenta herança multifatorial. Condições médicas associadas com DEA são observadas em 5 a 37% dos casos e incluem exposição a agentes disruptivos pré e peri-natais, além de doenças genéticas. O objetivo deste estudo foi avaliar a presença de afecções de etiologia genética ou ambiental em associação com o fenótipo autístico. Foi realizada uma entrevista com os responsáveis, levantamento da história familiar, gestacional e pessoal de 71 indivíduos com DEA, dos quais também foram investigadas as características e medidas físicas, o cariótipo e o fenótipo comportamental. Todos foram fotografados em vista frontal e lateral para discussão e provável elucidação de hipóteses diagnósticas. Em oito indivíduos (11%) foram observadas condições médicas associadas, de etiologia genética (5,5%) [Síndrome do Cromossomo X Frágil, Síndrome de Sotos, Síndrome da del(5q), Síndrome de Van der Woude] e ambiental (5,5%) [Síndrome da Rubéola Fetal, Síndrome do Álcool Fetal (dois casos) e lesão cerebral por anóxia neonatal]. A frequência obtida corrobora os dados da literatura e reforça a necessidade da avaliação genética dos pacientes com DEA. A identificação de fatores causais associados e a investigação de mecanismos biológicos envolvidos na fisiopatologia destas doenças é fundamental para o Aconselhamento Genético adequado das famílias.

Palavras-chave: Doenças do Espectro Autístico. Comorbidade. Etiologia.

ESTUDO DOS ALELOS DA REGIÃO 5'UTR NO GENE FMR-1 EM HOMENS DA POPULAÇÃO GERAL DE SALVADOR-BA

GÓMEZ, Marcela Kelly Astete¹; ACOSTA, Angelina Xavier^{1,2}.

(1) Centro de Pesquisa Gonçalo Moniz, Fundação Oswaldo Cruz, Salvador, Brasil ; (2) Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia, Brasil.

RESUMO

Na Bahia são escassas as pesquisas envolvendo a Síndrome do X-Frágil (SXF). Este estudo objetiva estimar a frequência das classes alélicas do gene FMR1 em uma amostra de indivíduos do sexo masculino da população geral da cidade de Salvador-BA e poder estimar a frequência da SXF. Para determinação desses alelos utilizou-se a Reação em Cadeia da Polimerase (PCR), segundo Haddad et al 1996. Cada amostra foi analisada conforme uma classificação baseada na relação entre o tamanho do fragmento obtido na reação da PCR e o número de repetições CGG. Essas categorias alélicas são agregadas da seguinte forma: classes de 1- 5 representam alelos normais, classe 6 representa *Gray zone*, classe 7 representa pré-mutação e classe 8 representa mutação. Neste estudo foram analisados 511 indivíduos do sexo masculino, sendo observado uma predominância (39%) de alelos normais pertencentes à classe 2 (11 a 18 repetições CGG), seguido da classe 3 (19 a 26 repetições CGG) em 34,6% dos indivíduos. Além disso, 25% dos indivíduos foram incluídos na classe 4 (27 a 34 repetições CGG), enquanto que apenas 1% foram incluídos na classe 1 (<10 repetições CGG) e 0,4% foram classificados na classe 5 (35 a 40 repetições CGG). Nenhum alelo foi encontrado nas classes 6 (41 a 60 repetições CGG), 7 (>60 repetições CGG) e 8 (>200 repetições CGG) entre os indivíduos analisados. Será realizado posteriormente, sequenciamento para validar essa classificação. Este é o primeiro estudo utilizando a técnica de PCR para detecção dos alelos do gene FMR1 em homens da população geral de Salvador-BA. Através da implantação da técnica de biologia molecular foi possível não só observar a distribuição das classes alélicas na população estudada e registro das frequências, mas também proporcionar o estabelecimento de triagem diagnóstica de suspeitos com a SXF.

Palavras-chave: Síndrome do X-frágil. 5'UTR. FMR1. Retardo Mental.

Relato de dois pacientes com trissomia do 9 em mosaico com achados não usuais e sobrevida prolongada

OMENA FILHO, RL¹; ZEN, PRG^{1,2}; ROSA, RFM^{1,2}; ROSA, RCM²; GRAZIADIO, C^{1,2}; PASKULIN, GA^{1,2}.

(1) Genética Clínica, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA) e Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre (CHSCPA), RS, Brasil.; (2) Programa de Pós-Graduação em Patologia, UFCSPA, RS, Brasil.

RESUMO

INTRODUÇÃO: A trissomia do 9 é considerada uma anormalidade cromossômica rara, com pouco mais de 50 casos relatados na literatura desde a sua primeira descrição em 1973. Estes compreendem tanto pacientes com trissomia isolada como, principalmente, em mosaico. Entretanto, em ambas as situações os pacientes apresentam achados clínicos semelhantes, caracterizados por retardo de crescimento, deficiência mental e anormalidades cerebrais, faciais, cardíacas, renais e esqueléticas, e uma limitada sobrevida.

METODOLOGIA: realizou-se a descrição dos achados clínicos e citogenéticos de dois pacientes com trissomia do 9 em mosaico, juntamente com uma revisão da literatura. **RESULTADOS:** o primeiro paciente era um menino de 6 anos e 5 meses apresentando peso de 14,5 Kg (<P3), altura de 112 cm (P10), perímetro cefálico de 49 cm (P2), proeminência frontal, face triangular e assimétrica, filtro apagado, lábios finos, microtia à direita com hélix sobredobrado, comprimento da mão de 11,5 cm (<P3), diástase dos retos abdominais, micro-pênis (<P10), testículos pequenos e hálux valgo. Seu cariótipo foi mos 46,XY[50]/47,XY,+9[4]. A segunda paciente era uma menina de dois anos, avaliada inicialmente aos 5 meses, quando apresentava peso de 5,3 Kg (<P3), estatura de 61,5 cm (P2-P10), perímetro cefálico de 40,5 cm (P25), cabelos esparsos, micrognatia, orelha direita com sobredobramento do hélix e fosseta pré-auricular, polegar trifalangeano e fosseta sacral. Ela possuía também história de cardiopatia congênita, perda auditiva, hipotonia, atraso do desenvolvimento neuropsicomotor e distúrbio da deglutição. Seu cariótipo foi mos 46,XX[69]/47,XX,+9[3]. **CONCLUSÕES:** os dois pacientes apresentam achados clínicos não usuais (o primeiro com hipoplasia hemifacial associada à microtia lembrando um fenótipo de espectro óculo-aurículo-vertebral e o segundo com polegares trifalangeanos e perda auditiva) e uma sobrevida maior àquela usualmente descrita na literatura (< 1 ano). Mais relatos serão fundamentais para delinear o quadro clínico e determinar a evolução e sobrevida de pacientes com trissomia do 9 em mosaico.

Palavras-chave: trissomia do cromossomo 9. Mosaicismo. Sobrevida prolongada. Espectro óculo-aurículo-vertebral. Polegares trifalangeanos.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA SÍNDROME DE PRADER-WILLI

QUAIO, CRDC¹; ALBANO, LMJ¹; VARELA, MC²; KOIFFMANN, CP²; BERTOLA, DR¹; KIM, CA¹.

¹Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

²Centro de Genoma Humano, Universidade de São Paulo

RESUMO

A Síndrome de Prader-Willi (SPW) é uma doença genética complexa e multissistêmica (1). A causa dessa afecção é atribuída à ausência de expressão de região crítica no cromossomo 15 (RCC15) herdado por via paterna (1). O propósito deste é descrever o seguimento clínico e características mais relevantes de 34 casos de portadores de SPW em um serviço de Genética Médica brasileiro. Uma revisão retrospectiva foi realizada nos arquivos médicos de todos os pacientes diagnosticados como SPW em nossos serviços. Todos os 34 pacientes (18 do sexo masculino; 16 femininos) tiveram análise confirmatória de teste de metilação na RCC15. Desses, 16 apresentavam microdeleção e 07 pacientes dissomia uniparental materna. A idade média dos pacientes ao diagnóstico era de 4 anos e a idade média atual de 14 anos. O parto cesariano foi necessário em 89,3% dos casos e parto fórceps em 3,6%. Peso médio de nascimento foi de 2.710 gramas e estatura média de 47,6 cm. Hipotonia neonatal foi achado universal, dificuldade de sucção foi encontrada em 91,7% e atraso do desenvolvimento presente em 96,6%. A idade média de início da polifagia foi de 2,9 anos, concomitante ao início de obesidade. Hipogonadismo foi achado em 69% dos casos e criptorchidismo em 72% dos pacientes do sexo masculino. Do total, 06 casos foram a óbito, com causas definidas em 04 casos: endocardite em 01 caso (idade de 1 ano e 6 meses); complicações cardiovasculares em 02 casos (idades de 17 e 19 anos) e síndrome de Pickwick (idade desconhecida). O pronto e precoce diagnóstico na SPW é essencial para o manejo clínico, seguimento e prognóstico dos doentes. Entretanto, ainda permanece como um desafio no contexto Brasileiro.

(1) CHEN C, VISOOTSAK J, DILLS S, GRAHAM JM. *Prader-Willi syndrome: an update and review for the primary pediatrician*. Clin Pediatr 2007;46:580-588.

Palavras-chave: Síndrome de Prader-Willi. Manifestações clínicas. Seguimento.

SÍNDROME DE BECKWITH WIEDEMANN EM TRÊS GERAÇÕES DE UMA MESMA FAMÍLIA.

Garcia, DF¹; Soares, MR¹; Ramos, ES¹.

(1) Departamento de Genética, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo.

RESUMO

A síndrome de Beckwith-Wiedemann (SBW) é caracterizada pela tríade macrossomia, defeitos da parede abdominal e macroglossia, podendo vir acompanhada de hemihiperplasia, sulco em lóbulo de orelha, hipoglicemia neonatal e predisposição a tumores. A etiologia da SBW é heterogênea e uma grande variedade de alterações genéticas e epigenéticas na região 11p15.5 têm sido associadas à síndrome. Relatamos aqui o caso de um menino com o quadro clínico típico e história familiar positiva para a síndrome. HRMA, 4 anos, nasceu com 4725g e 54cm. A gestação durou 38 semanas e durante USG pré-natal, foi detectada macrossomia fetal, aumento da circunferência abdominal, macroglossia e polidrâmnio. Foi avaliado no Setor de Genética Médica do HCFMRP aos 10 meses de idade, onde recebeu o diagnóstico de SBW. Com um ano de idade apresentava peso de 16,3Kg, comprimento de 87cm, epicanto bilateral, raiz nasal baixa com narinas antevertidas, boca aberta com língua protusa, sulcos em lóbulos de orelhas e diástase de retos abdominais. Ao USG e RNM de abdome foram detectadas visceromegalias (rins e fígado) e o cariótipo (bandamento GTG) foi normal. Havia relato de mais cinco pessoas afetadas na família em três gerações referidas diferentes, sendo cinco gerações com portadores obrigatórios da mutação. Uma prima em quarto grau, DVMG, de 10 meses de idade, foi examinada e além da macrossomia apresentava características faciais típicas de SBW e ao USG, hepatomegalia e nefromegalia. A análise de seqüenciamento automático do gene *CDKN1C* revelou uma INS 1660G, a qual leva a alteração do tipo frameshift no éxon 4 do gene. Embora a maioria dos casos de SBW seja esporádica, em 15% dos casos pode haver risco de recorrência na família. Portanto, a pesquisa de mutações do gene *CDKN1C*, mapeado em 11p15.5, faz-se necessária para um adequado aconselhamento genético.

Palavras-chave: Síndrome de Beckwith-Wiedemann. Família. Macrossomia. Gene *CDKN1C*.

Malformações congênitas e câncer familiar em área de geração de energia nuclear: identificando as práticas e conhecimentos na Atenção Primária de Saúde.

Vieira, D.K.R.^{1,4}; Attianezi, M.^{2,4}; Llerena Jr. J.C.^{3,4}

(1) Fundação de Saúde de Angra dos Reis; (2) Núcleo de Estudos da Saúde do Adolescente, (3) Instituto Fernandes Figueira – FIOCRUZ; (4) Instituto Nacional de Genética Médica Populacional – SISVIGEN 5

RESUMO

INTRODUÇÃO. Segundo a Política Nacional de Genética Clínica, a atenção primária deve identificar e acompanhar famílias e indivíduos com anomalias congênitas e doenças geneticamente determinadas. Para isso o município de Angra dos Reis - RJ, iniciou implantação do Projeto SISVIGEN - Sistema de Vigilância de Câncer e Malformações Congênitas (MC) - grupo colaborador 05 do INAGEMP, dinamizando a identificação do câncer familiar e MC pela Estratégia Saúde da Família (ESF) em área de geração de energia nuclear. Este trabalho objetivou identificar práticas e conhecimentos em 04 equipes da ESF na área da genética médica. **METODOLOGIA.** Aplicou-se questionário com 18 questões fechadas e 02 abertas como pré-teste em capacitação ao SISVIGEN. Utilizou-se termo de consentimento livre e esclarecido e banco de dados Epiinfo 3.5.1. Determinaram-se as frequências simples das variáveis estudadas. **RESULTADOS.** Dentre os 26 participantes da pesquisa havia médicos (11,5%), enfermeiros (11,5%), técnicos de enfermagem (19,2%) e agentes comunitários de saúde (46,2%). Os resultados mostraram que 76,9% nunca haviam sido capacitados para temas câncer e MC. Em relação à etiologia, relataram para câncer causas ambientais (61,5%) e familiares (88,5%) e para MC, idade materna avançada (84,6%); drogas, álcool e tabagismo na gestação (76,9%); infecções congênitas, uso de medicações na gestação e deficiência de ácido fólico (57,70%), além das causas ambientais (50%). Dos entrevistados 73,1% não realizam pesquisa rotineira sobre história familiar de MC ou câncer. Além disso, sendo tal histórico identificado, não havia condutas conhecidas em 30,80% e 42,3% dos casos de MC e câncer, respectivamente. Segundo 26,9 % dos entrevistados, não existe técnica para identificação de famílias em risco na atenção primária. **CONCLUSÕES:** Os resultados deste estudo indicam necessidade de capacitação na atenção primária para genética médica efetivando-a como porta de entrada do SUS e otimizando a implantação de instrumento epidemiológico no monitoramento de MC e câncer familiar.

Palavras-chave: Atenção Primária. Genética. Energia Nuclear. Malformações Congênitas. Câncer

EXPERIÊNCIA DE PROFISSIONAIS DA ATENÇÃO PRIMÁRIA NO TRATAMENTO DE PACIENTES COM FENDAS OROFACIAIS

ANJOS, Filipe Silveira dos^{1,2}; BUENO, Bruna Henrique³; LIPINSKI-FIGUEIREDO, Eneida⁴; PORCIUNCULA, Carlos Guilherme Gaelzer⁴; GIL-DA-SILVA-LOPES, Vera Lúcia³; MONLLEÓ, Isabella Lopes^{1,5}.

(1) Setor de Genética Médica, FAMED, Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas; (2) Bolsista de Iniciação Científica – Pro-BIC, Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas; (3) Departamento de Genética Médica, FCM, Universidade Estadual de Campinas; (4) Setor de Genética Médica, FAMED, Universidade Federal de Alagoas; (5) Serviço de Genética Clínica, Hospital Universitário Prof. Alberto Antunes, Universidade Federal de Alagoas.

INTRODUÇÃO: As fendas orofaciais (FOF) estão entre os defeitos mais prevalentes no mundo (1:600 nascidos-vivos). Os pacientes necessitam de atendimento especializado, multiprofissional e continuado. Diante da escassez de centros especializados no Brasil, torna-se premente que a atenção à saúde dessas pessoas seja realizada por profissionais do nível primário do SUS, devidamente capacitados. Atualmente no Brasil, a atenção primária é fundamentalmente oferecida por meio da Estratégia Saúde da Família (ESF).

OBJETIVO: Descrever a experiência de profissionais da atenção básica no acompanhamento de pacientes com FOF. **MÉTODOS:** Aplicação de questionário semi-estruturado a 123 profissionais de saúde de Alagoas e Campinas-SP, em 2009. Obteve-se 115 questionários válidos para análise. **RESULTADOS:** A amostra consistiu, majoritariamente, de profissionais que trabalham na ESF (94,8%), sendo 80 (69,6%) em Alagoas e 35 (30,4%), em Campinas-SP. A proporção de médicos em relação a enfermeiros e dentistas foi de 3:3:2, a média de anos de prática foi 6,82. A maioria era do sexo feminino (85,2%). Entre os participantes, 74% afirmaram já ter atendido pacientes com FOF, todavia, apenas 4% referiram utilização de protocolo clínico e 15,4%, encaminhamento para centros especializados. Orientações sobre FOF são fornecidas por 79% dos profissionais, na maioria das vezes, de forma verbal. Mais da metade dos participantes já leu algum texto técnico, contudo apenas uma pequena parcela participou de evento científico nesta área. Por outro lado, 92,5% afirmaram desejar educação continuada. **CONCLUSÃO:** Grande parte dos profissionais da atenção básica já teve experiência de atendimento de pessoas com FOF, embora poucos utilizem protocolo ou realizem encaminhamento adequado. Mesmo que muitos tenham referido leitura técnica sobre o tema, apenas alguns mencionaram participação em eventos científicos. Considerando esses resultados sugere-se a introdução desse conteúdo nos programas de educação continuada previstos na ESF.

Palavras-chave: Fendas Orofaciais. Educação Continuada. Estratégia Saúde da Família.

Apoio Financeiro: CNPq. FAPEAL.

MOLECULAR ANALYSIS OF SLC26A4 GENE RELATED TO PENDRED SYNDROME IN PATIENTS WITH NON-SYNDROMIC HEARING LOSS

de Moraes, VCS¹; Castilho, AM²; Sartorato, EL¹.

- (1) Center of Molecular Biology and Genetic Engineering (CBMEG), Molecular Biology Laboratory, State University of Campinas – UNICAMP, Campinas-SP, Brazil
- (2) Medical Sciences Faculty, State University of Campinas – UNICAMP, Campinas-SP, Brazil

The SLC26A4 gene has been described as the second gene involved in most cases of sensorineural non-syndromic hearing loss, since the first is the GJB2 gene. Recessive mutations in the SLC26A4 gene encoding pendrin, an anion transporter, are responsible for non-syndromic hearing loss associated with an enlarged vestibular aqueduct (EVA) and Pendred Syndrome, which causes early hearing loss and affects the thyroid gland. Typically, the hearing loss is profound and prelingual. However, in some individuals, hearing impairment may develop later in childhood and then progress. Over 90 different SLC26A4 mutations have been reported, with each ethnic population having its own distinctive mutant allele series including a few prevalent founder mutations. PCR and denaturing high-performance liquid chromatography (DHPLC) were used to screen the 21 exons and their flanking regions of the SLC26A4 gene. Samples with abnormal DHPLC wave patterns were sequenced to identify the variations. Among the 22 unrelated non-syndromic hearing loss Brazilian patients in whom no deafness-causing mutations of the GJB2 gene, 5 types of variations were detected, including 4 known mutations and 1 novel mutation in the exon 10 (Q413R). The identification of a disease-causing mutation can be used to establish a genotypic diagnosis and provide important information to the patients and their families.

Keywords: Pendred syndrome. SLC26A4. Mutations. Deafness.

CARACTERIZAÇÃO DOS GENES RIBOSSÔMICOS E DO GENE DA APOLIPOPROTEÍNA E EM PACIENTES COM DOENÇA DE ALZHEIMER

RASMUSSEN, Lucas Trevizani¹; DE LABIO, Roger Willian²; REIS, Nathali Mattiuza¹; MINETT, Thais¹; BERTOLUCCI, Paulo Henrique Ferreira¹; SMITH, Marília Arruda Cardoso¹; PAYÃO, Spencer Luiz Marques²

(1) Universidade Federal de São Paulo; (2) Faculdade de Medicina de Marília.

RESUMO

INTRODUÇÃO: A Doença de Alzheimer (DA) é definida como uma afecção neurodegenerativa irreversível e progressiva, de início insidioso caracterizada principalmente pela diminuição da cognição, perda de memória e confusão mental. A DA é uma doença complexa e o alelo E4 do gene da apolipoproteína E (*ApoE4*), que apresenta uma frequência duas a três vezes maior em indivíduos com DA, tem sido identificado como o principal fator de risco genético, podendo aumentar em até 50% o risco da DA. A diminuição da atividade e conseqüentemente uma menor expressão dos genes ribossômicos também tem sido alvo de estudos e parecem estar relacionadas à doença. **OBJETIVOS:** Analisar a correlação da expressão dos genes ribossômicos (28S/18S), e caracterizar a distribuição dos alelos da *ApoE*, em pacientes com DA e controles. **MÉTODOS:** Amostras de DNA e RNA foram obtidas a partir de 150 participantes, sendo 50 pacientes com doença de Alzheimer, 50 idosos saudáveis e 50 jovens saudáveis. A genotipagem da apolipoproteína E foi realizada utilizando a técnica de PCR-RFLP, já a análise da expressão dos genes ribossômicos (28S/18S) foi realizada utilizando o Northern Blotting e hibridação com sondas específicas. **RESULTADOS:** Verificamos uma associação entre o alelo E4 e a Doença de Alzheimer, além de uma diminuição estatisticamente significativa na correlação da expressão dos genes ribossômicos no grupo de pacientes com DA (1,27) em relação aos controles idosos saudáveis (1,68) e jovens saudáveis (1,80), quando da comparação entre os dois grupos controles, idosos e jovens não houve diferença significativa. **CONCLUSÕES:** Além da relação do alelo *ApoE4* com a DA também verificamos uma menor correlação da expressão dos genes ribossômicos em pacientes com a Doença de Alzheimer, resultado que abre novas perspectivas para a caracterização dos fatores envolvidos na regulação gênica, além da elucidação quanto à interação dos principais genes envolvidos na DA.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer. Genes Ribossômicos. Apolipoproteína E. Northern Blotting.

AVALIAÇÃO DO PREENCHIMENTO DO "CAMPO 34" DA DECLARAÇÃO DE NASCIDOS VIVOS

Oliveira, Camila Ive Ferreira¹ e Fett-Conte, Agnes Cristina²

(1) Instituto de Bociências, Letras e Ciências Exatas, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho"; (2) Laboratório de Genética, Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto.

RESUMO

Os defeitos congênitos (DC) afetam cerca de 3 a 5% dos recém-nascidos e são considerados como uma das causas principais de morbidade e mortalidade no primeiro ano de vida, além de serem responsáveis por uma frequência elevada de perdas embrionárias e fetais. Dados brasileiros sobre a prevalência de DC são escassos e incompletos. O "campo 34" da Declaração de Nascidos Vivos é uma estratégia para obter informação sobre a presença ou não de DC e seu preenchimento é realizado por profissional de saúde que deve informar se a presença de alguma malformação congênita e/ou anomalia cromossômica foi observada no recém-nascido. O objetivo foi investigar se o "campo 34" foi preenchido corretamente nos casos de recém-nascidos com DC do Hospital de Base de São José do Rio Preto, noroeste do estado de São Paulo, Brasil, um hospital escola que realiza mais de 3.000 partos por ano. Foram analisados os prontuários de todos recém-nascidos com DC em um período de um ano. Resultados: O preenchimento do "campo 34" foi realizado em 97% dos casos. No entanto, o preenchimento deste campo estava incorreto em 28%, pois a criança possuía um ou mais defeitos visíveis ao nascimento que não foram registrados. A opção "desconhecida" não foi assinalada para nenhum dos pacientes com defeitos congênitos, e em apenas dois casos, o campo foi deixado em branco. O "campo 34" é uma fonte de dados para estudos sobre a prevalência de DC e o seu preenchimento incorreto, como observado em um hospital da região mais desenvolvida do Brasil, provavelmente também ocorre em outros hospitais do país, e resulta na subestimativa dos dados oficiais. Há necessidade de desenvolver estratégias de sensibilização para o preenchimento correto do "campo 34", cujos dados podem ser úteis para o desenvolvimento de políticas públicas de saúde, de estratégias de prevenção de defeitos de nascimento no Brasil e encaminhamento de casos para o Aconselhamento Genético.

Palavras-chave: Recém-nascido. Anomalia Congênita. Anomalia Cromossômica. Defeito Congênito. Malformação Congênita.

ESTUDO DAS BASES MOLECULARES PARA CUTIS LAXA AUTOSSÔMICA RECESSIVA TIPO

II

Scherrer, DZ¹; Maurer-Morelli, CV¹; Carlin, MP¹; Steiner, CE¹

(1) Faculdade de Ciências Médicas (FCM) – Departamento de Genética Médica
Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP

RESUMO

Cutis laxa é um distúrbio raro do tecido conectivo em que a pele perde sua firmeza, cedendo excessivamente e conferindo ao indivíduo um aspecto envelhecido. Dentre as formas geneticamente determinadas, há uma de herança autossômica dominante, uma de herança ligada ao X e três de herança autossômica recessiva. Sugere-se que cutis laxa autossômica recessiva tipo II seja a mesma entidade descrita com as denominações de “síndrome da pele enrugada” e gerodermia osteodisplástica. Tal confusão quanto à nomenclatura é, em parte, causada pelo conhecimento limitado de suas bases biológicas. Nesse sentido, recentemente foi descrito que indivíduos com cutis laxa autossômica recessiva tipo II (CLARII) apresentam mutações no gene *ATP6V0A2*, sendo que mutações semelhantes também foram encontradas em indivíduos com “síndrome da pele enrugada”. Curiosamente, indivíduos fenotipicamente semelhantes não apresentam mutações neste mesmo gene. Mutações no gene *SCYL1BP1* foram associadas a indivíduos com gerodermia osteodisplástica, gene altamente expresso na pele e osteoblastos. Deste modo, esses genes justificam parte, mas não a totalidade dos indivíduos com cutis laxa autossômica recessiva tipo II. O presente estudo investiga se os genes *ATP6V0A2* e *SCYL1BP1* podem estar relacionados com o quadro de cutis laxa autossômica recessiva tipo II em três famílias não relacionadas através da triagem de mutações. Os resultados preliminares obtidos para o gene *ATP6V0A2* foram: oito SNPs, sendo que todos estão descritos e sem qualquer associação com o fenótipo da doença. No entanto, uma alteração A762G foi encontrada em heterozigose para dois dos indivíduos analisados. Esta alteração não está depositada em bancos de dados de polimorfismos, sendo necessário verificar se a mesma está relacionada ao fenótipo dos pacientes. O sequenciamento do gene *SCYL1BP1* evidenciou dois SNPs, os quais não alteram o aminoácido e portanto parece não ter qualquer impacto sobre a CLARII. Embora parcial, este trabalho traz resultados importantes que contribuem para um maior conhecimento da fisiopatologia da CLARII.

Palavras-chave: Cutis laxa autossômica recessiva tipo II. Genes candidatos. *ATP6V0A2*. *SCYL1BP1*.

Achados gestacionais de uma amostra de pacientes com síndrome de Edwards diagnosticada em um hospital do Sul do Brasil

**ROSA, RCM^{1,2}; LORENZEN, MB²; MORAES, FN²; ROSA, RFM^{1,2,3}; GRAZIADIO, C^{1,2,3};
ZEN, PRG^{1,2,3}; PASKULIN, GA^{1,2,3}.**

(1) Programa de Pós-Graduação em Patologia, UFCSPA, RS, Brasil; (2) Departamento de Clínica Médica, UFCSPA, RS, Brasil; (3) Genética Clínica, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA) e Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre (CHSCPA), RS, Brasil.

RESUMO

INTRODUÇÃO: a síndrome de Edwards é uma doença genética relativamente comum caracterizada por um prognóstico bastante reservado. O objetivo do nosso estudo foi avaliar os achados gestacionais de uma amostra consecutiva de pacientes com síndrome de Edwards diagnosticados no Serviço de Genética Clínica da UFCSPA/CHSCPA no período entre Maio de 1994 e Dezembro de 2008. **METODOLOGIA:** realizou-se uma revisão dos prontuários médicos dos pacientes, com o preenchimento de um protocolo padrão. **RESULTADOS:** nossa amostra foi composta de 31 pacientes, 22 deles do sexo feminino (71%), com idades variando de 1 a 1395 dias (mediana de 14 dias). A linhagem única com trissomia livre do cromossomo 18 foi o achado principal, sendo observado em 94% dos casos. Todas as mães haviam realizado pré-natal, sendo que nos chamou a atenção a alta frequência de pré-eclâmpsia (17%). Quanto ao ultrassom obstétrico, pelo menos um exame foi realizado a partir do segundo trimestre de gestação em 23 casos (74%). As alterações mais frequentes foram o polidrâmnio (41%) e o retardo de crescimento intra-uterino (27%). Nenhum caso foi submetido a procedimentos de diagnóstico pré-natal como a amniocentese, sendo que não houve relato de identificação pré-natal da síndrome. Setenta e quatro por cento dos pacientes nasceram de parto cesáreo devido, principalmente, a complicações maternas e fetais. Ainda, cerca de metade deles (48%) foram prematuros. **CONCLUSÕES:** chamou a atenção em nossa amostra o alto índice de complicações gestacionais. Em nosso meio, diferentemente do que ocorre em vários países desenvolvidos, a interrupção gestacional não é permitida nestas situações. Contudo, considerando que a síndrome é uma doença altamente letal (em nossa amostra 87% dos pacientes faleceram dentro dos primeiros 6 meses de vida), a falta de diagnóstico pré-natal observada em nosso estudo faz com que a possibilidade desta intervenção seja ainda mais distante.

Palavras-chave: síndrome de Edwards. Trissomia do cromossomo 18. Achados gestacionais. Diagnóstico pré-natal. Ultrassom gestacional. Sobrevida.

DOENÇA DE NIEMANN-PICK TIPO C: UM CASO DE HETEROGENEIDADE DE FENÓTIPOS NEURONAIS?

CARVALHO, Gerson da Silva¹; Souza, Fernanda Timm S.¹; DE SOUZA, Carol Fischinger¹; SCHWARTZ, Ida¹; GIUGLIANI, Roberto¹; JARDIM, Laura Bannach¹.

(1) Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA/UFRGS

RESUMO

A doença de Niemann-Pick tipo C (NPC) é uma condição autossômica recessiva decorrente da deficiência de proteínas relacionadas ao tráfico de colesterol. A seguir, descrevemos tia e sobrinho com NPC e com manifestações clínicas diferentes. **Relato de Caso:** E.T., masculino, pais não consanguíneo (mãe BZ e pai NT). Apresentou DNPM normal até os 2 anos de idade, quando iniciou crises convulsivas generalizadas, responsivas à CMZ. A RNM de encéfalo evidenciou desmielinização periventricular simétrica, frontal e occipital. A USG abdominal revelou hepatomegalia moderada. Aos 3 anos, foram observadas hérnia umbilical, rigidez articular e tetraparesia espástica. Exames laboratoriais foram negativos para gangliosidose GM1 e GM2, leucodistrofia metacromática e Krabbe. A concentração plasmática de quitotriosidase foi de 1749 nmoles/mL (VR= 8.8 – 132). Finalmente, o teste de Filipin evidenciou padrão compatível com doença de NPC. O paciente faleceu aos 5 anos em decorrência de complicações respiratórias. A.T., feminina, 26 anos, filha depais não consanguíneos (mãe AX e pai DT); um de seus irmãos é NT, o pai do paciente anterior. AT apresenta crises convulsivas, desajeitamento, distração e movimentos bruscos desde os 4 anos, que progrediram com deterioração cognitiva, perturbações motoras, alucinações e agressividade. Ao exame atual, AT não tem visceromegalias. Apresenta marcha mista com componentes atáxicos e coreoatetóticos, dismetria e coreoatetose de extremidades, fala escandida e arrastada, ausência de convergência e de sacadas verticais. O seu teste de Filipin também foi positivo. **Discussão:** Na ausência de consangüinidades, esse par de afetados divergentes se deve provavelmente à contribuição de três mutações de origens T, X e Z diferentes. A definição dessas heterozigosidades compostas nos dois indivíduos AT e ET é necessária e poderá explicar sua heterogeneidade fenotípica. Ao contrário, se ambos tiverem genótipos idênticos, é possível que se trate de um dos primeiros casos de NPC com heterogeneidade fenotípica neuronal intrafamiliar verdadeira. Estudos moleculares estão em andamento.

Palavras-chave: Niemann-Pick tipo C. heterogeneidade clínica. Filipin.

Agradecimentos: FIPE-HCPA, FAPERGS, CAPES, INAGEMMP e CNPq

Observação: temos vídeos para ilustração do caso.

RELATO DE UM CASO COM FORMA ATÍPICA DE OSTEOPETROSE

GUENKA, Yáskara Benevides¹; LORENZI, Keila Maria Lima Miguel¹; SOUZA, Arina Tavares de¹; ROSA, Roberta Godoy de Souza¹; MALDONADO, Maria José²; GIULIANI, Liane de Rosso³; VIANA, Danilo Vilela³; Basegio, Rosania Maria⁴; VIANA, Danilo Vilela³; BONINI FILHO, Marco Antônio⁵

- (1) Alunos do Curso de Graduação de Medicina da Fundação Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Mato Grosso do Sul. (2) Neuropediatra do Serviço de Pediatria do Hospital Universitário UFMS. (3) Professores de Genética Médica da FAMED/UFMS. (4) Médica Hematologista do Hospital Regional/MS. (5) Professor Voluntário da Oftalmologia da FAMED/UFMS.

RESUMO

Introdução: As osteopetroses formam um grupo heterogêneo de doenças genéticas raras caracterizadas por aumento da densidade óssea. Há variantes autossômicas dominantes, geralmente mais brandas, com incidência estimada de 1:20.000, autossômicas recessivas, mais graves e mais precocemente iniciadas, com incidência de 1:250.000 e ligadas ao X, sem incidência determinada. **Objetivo:** relatar um caso com características clínicas e radiográficas compatíveis com condição osteopetrótica autossômica recessiva. **Métodos:** Menina, 8 anos e 8 meses, filha de pais jovens e consanguíneos de uma prole de quatro, nascida a termo, parto vaginal com 2680g, 44 cm e perímetro cefálico de 33cm. Aos primeiros meses de vida observou-se movimentação anormal dos olhos e proeminência da região frontal, evoluiu com atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, baixa estatura e, a partir dos 4 anos iniciou regressão dos marcos motores, hepatoesplenomegalia, anemia, leucopenia e plaquetopenia, com piora progressiva do quadro neurológico, principalmente dos movimentos incoordenados dos membros. As radiografias evidenciaram hiperostose, principalmente em ossos da face e crânio, vértebras em sanduíche. Atualmente apresenta dolicocefalia, perdas auditivas e visuais, fundo de olho com palidez de papila e retinose pigmentar, nistagmo horizontal e vertical, anormalidades dentárias, arreflexia e atrofia muscular generalizadas, movimentos involuntários por tremores contínuos de cabeça, tronco e membros. A Ressonância nuclear magnética de encéfalo evidenciou atrofia cortical com distúrbio de mielinização sem heterotopia. **Discussão:** As formas mais graves de osteopetrose geralmente são autossômicas recessivas e iniciadas na infância. A sintomatologia da paciente é compatível, ainda que de forma atípica, com três condições: Osteopetroses Autossômicas Recessivas Clássica, Neuropática e Picnodisostose. Tais condições serão discutidas detalhadamente, embora a variante autossômica recessiva Neuropática pareça ser a forma mais plausível, pois compartilha de retardo no desenvolvimento, retinopatia, ausência de potenciais evocados visuais, surdez neurosensorial e neurodegeneração primária.

Palavras-chave: hiperostose óssea; osteopetrose;

Síndrome de Lesch-Nyhan – RELATO DE CASO

CARNEIRO, D¹; COSTA, F¹; BRANDÃO, D¹; SARAIVA, C¹; LIBERATO, F¹; SALLES, C²

¹Acadêmicos do curso de Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP)

² Docente adjunta da disciplina Semiologia Mental I e II do curso de Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP)

RESUMO

Introdução: A Síndrome de Lesch-Nyhan, doença genética ligada ao cromossomo X, é originada por um defeito no gene que codifica a enzima hipoxantina-guanina fosforribosil transferase (HGPRT), cuja sua deficiência cursa clinicamente com coreoatetose, automutilação, hiperuricemia e retardo mental variável. Em vista da raridade (1:380.000), os autores descrevem um caso de Lesch-Nyhan de uma criança de quatro anos, do sexo masculino, atendido no Centro de Atenção Psicossocial – CAPSIA – em Salvador-Bahia. **Material e Métodos:** Dados foram obtidos através da entrevista com a genitora do paciente, além de informações com a neuropediatra que diagnosticou a síndrome, o grupo de atendimento do CAPS, dados do prontuário do serviço e exames laboratoriais e de imagem. **Relato de caso:** ANP, sexo masculino, negro, 4 anos, nascido em 12/08/2005, em Salvador, Bahia, com características físicas sindrômicas, sem o diagnóstico na maternidade em que nasceu. Apresentou paralisia facial esquerda e lábios com hipertonia, ficando internado na UTI neonatal por cinco dias. Aos quatro meses, houve o primeiro episódio de automutilação, com lesões de córneas, unhas e dedos. Dois meses depois, o paciente mutilou a língua. Após consulta com neuropediatra, com mais de um ano de idade, passou a fazer uso de neurolépticos, ansiolíticos e de alopurinol, já com o diagnóstico da síndrome. ANP apresentava infecções de repetição devidas aos traumatismos constantes, havendo amputações e destruição de estruturas (nariz e dedos). Foi necessária exodontia com menos de um ano. Após a sua chegada no CAPSIA, iniciou a psicoterapia, com clara evolução, reduzindo-se a frequência das automutilações, havendo a manutenção da denteição permanente. **Discussão:** Apesar de existir um dano cerebral permanente, foi positivo o impacto do tratamento psicoterápico, na evolução do paciente. A particularidade deste caso foi a resposta apresentada pela criança à psicoterapia com a redução da automutilação, associada ao tratamento farmacológico.

Palavras-chave: Lesch-Nyhan. Hiperuricemia. Psicoterapia.

ANALYSIS OF MICROSATELLITE DNA MARKERS IN THE DIAGNOSIS OF WILLIAMS-BEUREN SYNDROME

Dutra, R.L.***, Pieri, P. C., Honjo, R.***, Fonseca, F. A. M., Teixeira, A. C. D.***, Kim, C.A.

Laboratório de Investigação em Pediatria Clínica (LIM/36), Departamento de Pediatria and Unidade de Genética, Instituto da Criança – Universidade de São Paulo - São Paulo - Brazil

Introduction: The Williams-Beuren syndrome (OMIM 194050) is caused by a hemizygous contiguous gene microdeletion at 7q11.23. Supravalvular aortic stenosis, mental retardation, overfriendliness, renal and dental abnormalities comprise typical symptoms in WBS. The commonest deletion includes 1.55 Mb, but atypical deletions of 1.84 Mb have also been reported. Although fluorescence in situ hybridization (FISH) is widely used, microsatellite DNA markers are considered highly informative and easy handling for confirmation of clinical suspicion of the syndrome. **Purpose:** To detect the microdeletion and the parental origin using four microsatellite DNA markers (D7S1870, D7S489 and D7S613) and size of deletion (D7S489_A) for the diagnosis of WBS. **Subjects and Methods:** We studied 97 patients with clinical diagnosis of WBS and their parents were included. Inclusion criteria were the presence of dysmorphic craniofacial abnormalities associated with cardiovascular abnormalities and behavioral characteristics or hyperacusis. FISH was previously performed in 23 patients. For the molecular study, the polymerase chain reaction (PCR) with five markers was used for amplification of the corresponding regions of interest. The samples were submitted to electrophoresis in a polyacrylamide denaturing gel (with 7.5% urea) and the results visualized with silver staining. **Results:** Among the markers studied, the D7S1870 was the most informative (78.4%) followed by D7S613 (75.3%), D7S489 (70.1%) and D7S2476 (62.9%). For all the 97 patients it was possible to determine the presence of the deletion, found in 84 (86.6%) patients, or its absence, found in 13 (13.4%) patients. The deletion was proven to be maternal in 44/84 patients (52.4%) and paternal in 40/84 patients (47.6%) associated with a higher frequency of SVAS. The results with positive FISH analysis were concordant with the microsatellite DNA markers results, however, for 2 patients with negative FISH, was possible to confirm the diagnosis with markers. Size 1.55 Mb deletions were observed in 76/84 patients (90.5%) and 1.84 Mb in 8 / 84 patients (9.5%). **Conclusion:** This study reinforces the usefulness of microsatellite DNA markers in the detection of microdeletions to confirm the clinical diagnosis of WBS. (Supported by FAPESP 2008/55391-6)

ASSOCIAÇÃO ENTRE ANEUPLOIDIA E ABERRAÇÃO CROMOSSÔMICA ESTRUTURAL EM PACIENTE INFÉRTIL

PEREIRA, DP¹; PEREIRA, CS²; POLA, L²; AKAMINE, RT¹; CORRADO, MP²; LAUREANO, LAF¹; HUBER, J¹; PINA-NETO, JM^{1,2}; MARTELLI, L^{1,2}.

(1) Setor de Genética Médica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo; (2) Departamento de Genética da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo.

RESUMO

Anomalias cromossômicas, de ordem numérica ou estrutural, são frequentemente associadas ao fenótipo de infertilidade masculina. O cariótipo XXY, característico da síndrome de Klinefelter, é a anomalia dos cromossomos sexuais mais freqüente em humanos e principal causa de infertilidade masculina, com prevalência de 5 a 10% em homens inférteis. Translocações Robertsonianas são as mais frequentes anomalias cromossômicas estruturais, podendo afetar a fertilidade em um a cada 1000 homens. Objetivando determinar a freqüência de aberrações cromossômicas em pacientes inférteis, realizamos investigação citogenética em 1135 pacientes encaminhados ao ambulatório de Genética do HC FMRP - USP entre Janeiro de 1976 a Maio de 2010, com diagnóstico de infertilidade. A amostra foi composta por 540 homens (47,6%) e 595 mulheres (52,4%), sendo que 326 pacientes (28,7%) apresentaram cariótipo anormal, 249 (76,4%) do sexo feminino e 77 (23,6%) do sexo masculino. Alterações numéricas foram diagnosticadas em 99 casos (30,4%) e mosaïcismo envolvendo cromossomos sexuais foi o achado mais freqüente, presente em 184 pacientes (56,4%). A presença conjunta de aberrações numéricas e estruturais foi detectada em dois casos (0,61%), sendo um deles um paciente do sexo masculino, 47 anos, apresentando quadro de hipogonadismo hipergonadotrófico primário. Ao exame físico foram detectados desenvolvimento puberal incompleto (G3P3), habito eunucóide, pilificação esparsa, ginecomastia e testículos pequenos. O estudo citogenético realizado em cultura temporária de linfócitos do sangue periférico utilizando técnica de bandeamento GTG evidenciou 46, XXY,der(13;14)(q10;q10) em 50 metáfases. A técnica de FISH utilizando as sondas centromérica do cromossomo X e WCP dos cromossomos 13 e 14 confirmou o diagnóstico citogenético. A identificação da etiologia da infertilidade determinou a conduta e o aconselhamento genético conforme diagnóstico estabelecido, possibilitando a definição de riscos para a futura descendência. Concluímos que o estudo citogenético deve ser considerado ferramenta essencial na investigação diagnóstica de casais inférteis. Apoio CAPES/PROEX, FAEPA HCRP-USP.

Palavras-chave: Infertilidade. Aneuploidia. Translocação Robertsoniana.

PREVALÊNCIA DE DEFEITOS CONGÊNTOS

Oliveira, Camila Ive Ferreira¹; Ferrarese, Valéria Cristina Carvalho²; Fett-Conte, Agnes Cristina²

(1) Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”; (2)
Laboratório de Genética, Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto.

RESUMO

Defeito congênito (DC) ou anomalia congênita inclui toda alteração funcional ou estrutural do desenvolvimento embrionário ou fetal, originada antes do nascimento e presente no mesmo, decorrente de causa genética, ambiental ou desconhecida, que resulta em comprometimento físico e/ou mental do indivíduo. Podem ser únicos ou múltiplos, de significado clínico maior ou menor. Os objetivos foram determinar a prevalência de recém-nascidos e natimortos com DC observados em um período de um ano no Hospital de Base de São José do Rio Preto, São Paulo, Brasil, e avaliar os possíveis diagnósticos, causas e consequências. Todos os conceitos foram submetidos a avaliação física, registros fotográficos, análise de prontuários médicos e coleta de informações adicionais com dados fornecidos pela família, além da análise cariotípica nos casos indicados. Resultados: O estudo avaliou 103 recém-nascidos e sete natimortos. A prevalência de defeitos congênitos obtida neste estudo foi de 2,8%. Os defeitos congênitos de etiologia genética foram mais frequentes que os de etiologia não genética. Os de herança multifatorial foram os mais frequentes, seguidos dos de etiologia desconhecida, monogênica, cromossômica, heterogênea e ambiental. A idade materna, a consanguinidade parental e a predisposição familiar (presença de outros afetados) foram alguns fatores de risco identificados. A hospitalização prolongada e o óbito foram as consequências mais observadas. Portanto, os defeitos congênitos são frequentes na população, derivam de diversas causas, sendo o componente genético um dos mais importantes, e suas consequências podem ser graves. O conhecimento sobre tais defeitos possibilita a elaboração de estratégias preventivas, terapêuticas e o Aconselhamento Genético adequado para as famílias.

Palavras-chave: Anomalia Congênita. Malformação Congênita. Anomalia Cromossômica. Recém-nascido. Natimorto.