



ANAIS

XXXIV Congresso Brasileiro de
GENÉTICA MÉDICA

Sociedade Brasileira de Genética Médica
e Genômica

IX Congresso Brasileiro da
SBTEIM

Sociedade Brasileira de Triagem Neonatal
e Erros Inatos do Metabolismo

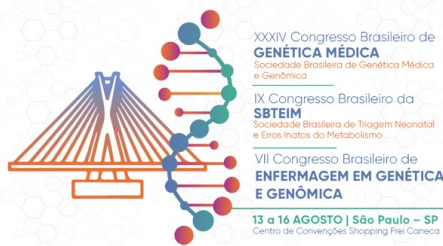
VII Congresso Brasileiro de
**ENFERMAGEM EM GENÉTICA
E GENÔMICA**

13 a 16 AGOSTO | São Paulo – SP
Centro de Convenções Shopping Frei Caneca



ÍNDICE

Temas Livres de apresentação Oral	3
Casos Sem Diagnóstico	32
Compartilhando Experiências	37
Poster em Destaque	42
Poster	78



TRABALHOS CIENTÍFICOS: TEMA LIVRE DE APRESENTAÇÃO ORAL

TL-01 - NUCLEAR MAGNETIC RESONANCE-BASED METABOLOMICS IN INDIVIDUALS WITH PARKINSON'S DISEASE REVEALS INTERCONNECTED PATHWAYS AND GENES RELATED TO ITS PATHOPHYSIOLOGY

JULIANA CORDOVIL COTRIN (UNIVERSIDADE ESTADUAL DO RIO DE JANEIRO), JOÃO DOS SANTOS PEREIRA (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PEDRO ERNESTRO), ANA LUCIA ZUMA DE ROSSO (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO CLEMENTINO FRAGA FILHO), ANA PAULA VALENTE (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO), GILSON COSTA SANTOS-JÚNIOR (UNIVERSIDADE ESTADUAL DO RIO DE JANEIRO), CÍNTIA BARROS SANTOS-REBOUÇAS (UNIVERSIDADE ESTADUAL DO RIO DE JANEIRO)

Introdução: Parkinson's disease (PD) is the second most frequent age-related neurodegenerative disorder worldwide, characterized by alpha-synuclein accumulation and progressive death of dopaminergic neurons. Currently, the definitive diagnosis is based on the clinical assessment of motor symptoms and in post-mortem analyses of the brain, however, there have been cases of misdiagnosis. Since PD is a multivariate disease, markers that can improve diagnostic accuracy and help understand its etiology, development, and potential therapies are needed. Metabolomics, which examines the metabolome's response to lifestyle changes, can provide a PD fingerprint.

Objetivos: This study aims to better characterize the pathophysiological aspects involved in the disease concerning metabolomics by comparing samples from individuals with PD and from healthy age-matched controls through nuclear magnetic resonance (NMR).

Metodologia: Patients with PD, ascertained according to the United Kingdom PD Society Brain Bank clinical diagnosis criteria, were recruited alongside healthy controls. Plasma samples from peripheral blood were separated and analyzed using ¹HNMR 500MHz spectroscopy. The distinct metabolic profiles were confirmed by Principal Component Analysis (PCA) and Partial Least-Square Discriminant Analysis (PLS-DA), and the bucket table was further analyzed using the Mann-Whitney test. Metabolites with an adjusted p-value(q) <0.05 were considered statistically significant. Enrichment analyzes were performed to identify enriched biological pathways in the Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) and a gene-metabolite interaction network was constructed to explore and visualize interactions between relevant metabolites and functionally PD-related genes.

Resultados: PCA and PLS-DA analyzes demonstrated a clear separation between the groups, with PD patients exhibiting a more concentrated metabolic fingerprint compared to controls. Lipoproteins, cortisone, glucose, tyrosine, glutamic acid, alanine and glycogen showed statistically significant differences between the groups. Enrichment analyzes revealed significant involvement of the biosynthesis of aminoacyl-tRNA, metabolism of alanine, aspartate and glutamate, biosynthesis of neomycin, kanamycin and gentamicin, biosynthesis of phenylalanine, tyrosine and tryptophan, metabolism of glutamine and glutamate, metabolism of nitrogen, biosynthesis of ubiquinone and other terpenoid-quinone, and metabolism of phenylalanine pathways. The gene-metabolite interaction network evidenced GXYLT1, SREBF1, DYRK1A, CAMK2D, BST1, UNC13B and MAPT genes, which have been previously associated with PD in Genome-Wide Association Studies, as interacting with the main significant metabolites found.

Conclusão: In conclusion, metabolic pathways related to glucose and lipid metabolism, as well as neuroprotective/neurotoxicity pathways are associated with PD. Genes influencing the disease, as identified in this study, should be considered in the diagnosis and prognosis of PD patients.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: TEMA LIVRE DE APRESENTAÇÃO ORAL

TL-02 - PROGRESSÃO A LONGO PRAZO EM CLINICIAN-REPORTED E PERFORMANCE OUTCOMES NAS PARAPARESIAS ESPÁSTICAS HEREDITÁRIAS

DIANA MARIA CUBILLOS ARCILA (PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS, UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), GUSTAVO DARIVA MACHADO (SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), VALÉRIA FEIJÓ MARTINS (PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DO MOVIMENTO HUMANO, UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), VANESSA BIELEFELDT LEOTTI (STATISTICS DEPARTMENT, UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL, PORTO ALEGRE, BRAZIL.), LEONARDO ALEXANDRE PEYRÉ-TARTARUGA (PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DO MOVIMENTO HUMANO, UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), JONAS ALEX MORALES SAUTE (SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE)

Introdução: As paraparesias espásticas hereditárias (PEH) são um grupo heterogêneo de doenças neurodegenerativas em que pouco se sabe sobre quais são os desfechos de avaliação clínica (da sigla do inglês, COA) mais apropriados para capturar a progressão da doença.

Objetivos: Determinar prospectivamente a progressão da doença após 4,5 anos de acompanhamento em diferentes clinician-reported (ClinRO) e performance outcomes (PerFO).

Metodologia: Vinte e seis pacientes com PEH (15 SPG4, 5 SPG7, 4 SPG5, 2 SPG3A) participaram deste estudo de coorte de centro único no qual o ClinRO: Spastic Paraplegia Rating Scale, e os PerFOs: teste de caminhada de 10 metros e timed-up and go (TUG), em velocidade autosselecionada e máxima de caminhada, Índice de Reabilitação Locomotora, e teste de caminhada de seis minutos foram realizados no início do estudo e após 1,5 (18 pacientes) e 4,5 (12 pacientes) anos de seguimento.

Resultados: No intervalo de três anos entre a segunda e a terceira avaliação, foram encontradas progressões significativas apenas nos PerFOs, enquanto para o período total de acompanhamento de 4,5 anos, tanto PerFOs quanto ClinROs apresentaram progressões significativas. As inclinações de progressão dos COAs modelados de acordo com a duração da doença permitiram estimar a progressão anual dos diferentes desfechos e estimar o tamanho da amostra para futuros ensaios clínicos de intervenções com diferentes tamanhos de efeito. O TUG na velocidade máxima de caminhada foi o único COA capaz de diferenciar indivíduos com impressão de mudança pior em comparação com estável/melhor e seria o instrumento que necessitaria o menor tamanho amostral caso escolhido como desfecho primário de um ensaio clínico.

Conclusão: Tanto performance quanto clinician-reported outcomes podem capturar a progressão a longo prazo das PEH, com alguns PerFOs apresentando maior sensibilidade à mudança. Os dados apresentados são fundamentais para o planejamento de futuros ensaios clínicos de terapias sintomáticas e modificadoras da doença para esse grupo de doenças atualmente sem tratamento específico.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: TEMA LIVRE DE APRESENTAÇÃO ORAL

TL-03 - ABORDAGEM GENÔMICA NA INVESTIGAÇÃO DE DISTÚRBIOS DO NEURODESENVOLVIMENTO – PERFIL DE UM SERVIÇO DE REFERÊNCIA EM DOENÇAS RARAS

PAULA BRITO CORRÊA (UFBA), MARCELE FONTENELLE BASTOS (UFBA), ANA CAMILA MENDES (UFBA), VINICIUS FERRAZ (UFBA), INAH CAMILA DO ROSÁRIO BARATA NOVAES (UFBA), DANIEL MALTA (UFBA), ANGELINA XAVIER ACOSTA (UFBA)

Introdução: Os distúrbios do neurodesenvolvimento (DN) são um grupo de doenças heterogêneas que afetam cerca de 2 a 3% da população mundial. O Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5) lista 6 classes de transtornos de neurodesenvolvimento, incluindo a deficiência intelectual (DI), transtorno global do desenvolvimento, e/ou transtornos do espectro autista. A etiologia é diversa, incluindo causas ambientais e genéticas. Os exames de investigação genética avançaram e, mais recentemente, estão disponíveis os genômicos, aumentando a capacidade de elucidação diagnóstica em mais de 40% dos casos.

Objetivos: Descrever as bases genéticas de pacientes com DN em um Serviço de Referência em Doenças Raras (SRDR), utilizando o sequenciamento do genoma completo (WGS)

Metodologia: Os participantes com DN foram atendidos no SRDR do Hospital Universitário Professor Edgard Santos (HUPES/UFBA) e o WGS realizado no Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE), pelo Projeto Genomas Raros (PGR), utilizando a plataforma NovaSeq® 6000 da illumina. Os dados foram processados para detecção de variantes pontuais (SNV), pequenas inserções e deleções (INDEL), alterações de número de cópias (CNV) e variantes estruturais (SV), conforme pipeline de bioinformática também validado pelo HIAE

Resultados: Dos casos com diagnóstico de DN incluídos no projeto, até a confecção deste estudo foram liberados laudos de 168 pacientes. Destes, aproximadamente 43% tiveram etiologia definida, enquanto 38% dos casos ficaram como inconclusivos e 19% sem nenhuma alteração detectada. Dos indivíduos com variantes patogênicas, aproximadamente 40% apresentaram variantes em mais de um gene associado ao seu quadro clínico. Dentre os tipos de variantes 27% foram do tipo CNV/SV, enquanto mais de 70% das alterações foram do tipo SNV e INDEL. Das CNV relacionadas ao quadro clínico dos pacientes, as deleções foram responsáveis pela maioria (61%). As variantes do tipo SNV e INDEL foram detectadas em 58 genes já previamente associados com os DN.

Conclusão: Estabelecer o diagnóstico etiológico dos DN, em especial da DI é um grande desafio, pois as causas genéticas são variadas e a investigação costuma ser ampla e onerosa. Porém, como observado neste trabalho, o WGS tem contribuído como um exame genético fundamental para elucidação do diagnóstica, permitindo a detecção de variantes raras em doenças mendelianas com heterogeneidade genética, podendo, inclusive, identificar genes cuja associação era, até então, desconhecida para esta desordem.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: TEMA LIVRE DE APRESENTAÇÃO ORAL

TL-05 - DETECTION OF MITOCHONDRIAL DNA ALTERATIONS IN A SUBSET OF THE BRAZILIAN POPULATION

BRUNO SPINETTI MODA (GRUPO FLEURY), LUCIANA GUILHERMINO PEREIRA (GRUPO FLEURY), JULIANA EMILIA PRIOR CARNAVALLI (GRUPO FLEURY), BRUNO BERNARDI YAMAMOTO (GRUPO FLEURY), DIANA ELIZABETH ROJAS MÁLAGA (GRUPO FLEURY), CAROL MÔNACO MOREIRA (GRUPO FLEURY), WAGNER ANTONIO DA ROSA BARATELA (GRUPO FLEURY), RODRIGO FERNANDES RAMALHO (GRUPO FLEURY), VIVIANE NAKANO KATZ (GRUPO FLEURY), ELISA NAPOLITANO E FERREIRA (GRUPO FLEURY)

Introdução: Human mitochondrial diseases are a heterogeneous group of disorders characterized by defects in mitochondrial function, leading to severe clinical manifestations. Accurate and timely diagnosis of these diseases is crucial for effective patient management and counseling. Next-generation sequencing (NGS) technologies have emerged as a powerful tool for genetic analysis, enabling comprehensive interrogation of the mitochondrial genome and nuclear genes involved in mitochondrial function.

Objetivos: To describe the main findings related to mitochondrial DNA (mtDNA) variants in patients from the Fleury Group, during the period from February 2022 to May 2023, following the incorporation of mtDNA capture into Whole Exome Sequencing (WES) processing using NGS methodology.

Metodologia: The library preparation provided by Twist Bioscience with concomitant capture of exome and mitochondrial DNA was validated in an automated manner using the Hamilton platform. Sequencing was performed on the NovaSeq 6000 platform (Illumina), and the generated data was analyzed using customized bioinformatics processes (DRAGEN v3.6 germline pipeline). The identified variants are analyzed with the EMEDGENE platform for filtering, based on different metrics (like quality and frequency), annotation and classification following the guidelines of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG).

Resultados: During the validation of this methodological alteration, we achieved an analytical sensitivity ($TP/[TP+FN]$) of 100% and a Technical Positive Predictive Value ($TP/[TP+FP]$) of 88% for mitochondrial findings, with an average per base vertical coverage of 502.5 reads and an overall uniformity average (exome + mtDNA) of 98.07%. After implementation, approximately 4,000 patients underwent Exome + mtDNA analysis. Of these, approximately 0.6% had positive results for mtDNA (considering only primary findings). Among the identified variants, there were 6 distinct variants in 5 mitochondrial genes, namely MT-TL1, MT-ND3, MT-ND4, and MT-RNR1.

Conclusão: In conclusion, the incorporation of mitochondrial DNA (mtDNA) analysis into the Whole Exome Sequencing (WES) process using next-generation sequencing (NGS) technology has proven to be a valuable tool for the diagnosis of human mitochondrial diseases. The identification of six distinct variants in five mitochondrial genes, including MT-TL1, MT-ND3, MT-ND4, and MT-RNR1, further emphasized the genetic heterogeneity of mitochondrial diseases. The observed frequency of mtDNA alterations appears higher when compared to the global frequency (1 in 5,000) and is probably due to a sampling bias. As a diagnostic laboratory, the individuals undergoing the examination already have a medical suspicion that warrants the specific test being performed.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: TEMA LIVRE DE APRESENTAÇÃO ORAL

TL-06 - AVALIAÇÃO DA ETIOLOGIA DE INDIVÍDUOS COM TRANSTORNOS DE NEURODESENVOLVIMENTO POR MEIO DO SEQUENCIAMENTO GENÔMICO: UMA COORTE DO PROJETO GENOMAS RAROS

EDUARDO PERRONE (PROJETO GENOMAS RAROS (HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN)), JOANA ROSA MARQUES PROTA (PROJETO GENOMAS RAROS (HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN)), LUIZA DO AMARAL VIRMOND (PROJETO GENOMAS RAROS (HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN)), ANTONIO VICTOR CAMPOS COELHO (PROJETO GENOMAS RAROS (HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN)), JOÃO BOSCO DE OLIVEIRA FILHO (PROJETO GENOMAS RAROS (HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN)), GRUPO DO PROJETO GENOMAS RAROS (HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN)

Introdução: Os transtornos de neurodesenvolvimento (TN) são um grupo de patologias caracterizadas por condições que se iniciam no período de desenvolvimento e geram deficiências que produzem prejuízos de funcionamento. Dentre as etiologias dos TN, destacam-se as genéticas monogênicas, com importante heterogeneidade de loci. As técnicas de sequenciamento massivo paralelo representaram um grande progresso na elucidação da etiologia dos TN. Elucidar a etiologia do TN é importante para seguimento direcionado do paciente, bem como para aconselhamento genético. O Projeto Genomas Raros (PGR) é uma parceria entre Ministério da Saúde (MS) e Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE) que tem como objetivo diminuir a odisséia diagnóstica de indivíduos com doenças raras (DR) por meio do sequenciamento de genoma completo (WGS). Dentre os diversos grupos de pacientes elegíveis para o projeto, estão aqueles com TN.

Objetivos: Esse trabalho visa determinar a taxa de resolatividade diagnóstica do WGS para os TN, bem como caracterizar molecularmente uma coorte de indivíduos com TN do PGR.

Metodologia: Médicos dos centros de atendimento de DR no sistema único de saúde (SUS), vinculados ao PGR, selecionaram indivíduos com TN, seguindo critérios de elegibilidade, cadastraram as características clínicas desses probandos e enviaram, após assinatura de termo de consentimento, as amostras que foram submetidas ao WGS.

Resultados: Foram incluídos neste estudo 497 indivíduos com TN e resultados de WGS já liberados. Destes, 62,6% eram do sexo masculino (311/497) e 53,92% (268/497) pertenciam a faixa etária de 0 a 9 anos. A taxa de resolatividade diagnóstica (RD) foi de 42,9% (214/497), 15,5% dos resultados foram negativos (75/497) e, 42,1% (209/497) tiveram resultado inconclusivo. Nos resultados positivos, foram reportadas 264 variantes, sendo 49,2% (130/264) variantes de nucleotídeo único (SNVs), 28% (74/264) pequenas inserções ou deleções e, 22,7% (60/264) variações do número de cópias (CNVs). Das CNVs reportadas em laudos positivos, quatro acometiam dois ou menos éxons. Além disso, o processamento da amostra para avaliação de expansões também permitiu a detecção de mais dois casos de expansões no gene FMR1.

Conclusão: A resolatividade diagnóstica do WGS para TN encontrada neste estudo é próxima do valor de 40% relatado na coorte de indivíduos com deficiência intelectual no Projeto 100.000 genomas do Reino Unido. A técnica de WGS é robusta para avaliar desde SNVs até CNVs, permitindo a detecção de variantes intrônicas profundas e pequenas CNVs, as quais estão aquém do limite de detecção do exoma e array. O uso do WGS, neste estudo permitiu um acréscimo diagnóstico de 1,2% (6/497) em relação a uma possível abordagem padrão com array seguido por exoma/exoma com análise de CNVs. A maioria das variantes patogênicas encontradas, no entanto, encontram-se em regiões codificantes. Estudos de custo-efetividade e utilidade clínica são importantes para a fundamentação do uso do WGS como primeira linha de investigação dos casos de TN.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: TEMA LIVRE DE APRESENTAÇÃO ORAL

TL-07 - ABORDAGENS GENÔMICAS PARA RECLASSIFICAR VARIANTES DE SIGNIFICADO CLÍNICO INCERTO NÃO CODIFICANTES E DE EFEITO EM SPLICE EM GENES DE PREDISPOSIÇÃO HEREDITÁRIA AO CÂNCER

LARISSA DIAS DE SOUZA (A.C CAMARGO CANCER CENTER), ALEXANDRE DEFELICIBUS (A.C CAMARGO CANCER CENTER), DIOGO CORDEIRO DE QUEIROZ SOARES (A.C CAMARGO CANCER CENTER), JOSÉ CLAUDIO CASALI DA ROCHA (A.C CAMARGO CANCER CENTER), DANIELE PAIXÃO PEREIRA (A.C CAMARGO CANCER CENTER), DIRCE MARIA CARRARO (A.C CAMARGO CANCER CENTER), GIOVANA TARDIN TORREZAN (A.C CAMARGO CANCER CENTER)

Introdução: Uma significativa parcela dos testes genéticos para investigação de predisposição ao câncer ainda apresenta como resultado a identificação de variantes de significado clínico desconhecido (VUS), o que representa um grande dilema para a prática clínica. O uso de ferramentas genômicas avançadas como o sequenciamento alvo de RNA e novos softwares in silico baseados em machine learning, representam estratégias eficientes para a reclassificação de VUS.

Objetivos: Os objetivos do estudo são estabelecer um conjunto de ferramentas genômicas e computacionais que permitam a reclassificação de VUS codificantes ou não codificantes com possível efeito em splice, validar um painel de captura de RNA de 27 genes de predisposição ao câncer.

Metodologia: Para isso, arquivos VCFs de testes genéticos de DNA realizados previamente no Laboratório de Diagnóstico Genômico e em projetos de pesquisa do A.C Camargo que avaliaram de 26 a 126 genes de predisposição hereditária ao câncer foram reavaliados utilizando o software Varseq. Variantes raras exônicas (sinônimas, missenses) e não codificantes (intrônicas até 20 pb do limite do éxon e nas regiões 5' e 3' UTR) foram filtradas e avaliadas por ferramentas de predição de splice (MaxEntScan, dbSNV e SpliceAI) e de impacto na 5' UTR (UTRannotator). O sequenciamento alvo de RNA (RNAcap) está sendo realizado com pacientes com variantes previstas de alterar splicing.

Resultados: Até o momento, realizamos a revisão e avaliação in silico dos VCFs de 2.080 pacientes, dos quais 1.954 tiveram pelo menos uma variante rara selecionada em região codificante, região intrônica e/ou região 5' e 3' UTR, correspondendo um total de 9.263 variantes totais e 4.804 únicas. Destas, 141 (2,9%) variantes únicas são previstas de afetar splice em pelo menos um preditor e 34 tiveram alguma consequência na região 5' UTR. Na região 3' UTR, 850 variantes raras foram identificadas, as quais serão avaliadas quanto seu grau de conservação e sítios de ligação de miRNA. Para a validação do painel RNAcap de 27 genes, 59 pacientes foram identificados com 32 variantes patogênicas/provavelmente patogênicas (P/PP) únicas com efeito em splice (9 exônicas e 23 intrônicas), e 43 pacientes com 30 VUS únicas (14 exônicas e 16 intrônicas). Foi realizado o sequenciamento de RNAcap com 22 pacientes (9 com variantes P/PP, 7 com VUS e 6 controles). Obteve-se um enriquecimento médio de 35% para as regiões alvo, e a média de cobertura por base 8,961X. O perfil de splicing das amostras está sendo analisado utilizando o software rMATS.

Conclusão: Estabelecemos critérios e um pipeline automatizado para a seleção de variantes raras codificantes e não codificantes previstas de alterar splice, sendo identificados 43 pacientes para a etapa de validação do painel de RNAcap e análise de splicing e 9 para avaliação na 5' UTR. A partir dos dados de RNAcap será avaliada a consequência em transcritos clinicamente relevantes para pacientes com VUS, buscando utilizar os resultados alcançados na reclassificação destas variantes.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: TEMA LIVRE DE APRESENTAÇÃO ORAL

TL-08 - MODELO DE RECLASSIFICAÇÃO ATIVA DE VARIANTES GENÉTICAS GERMINATIVAS (RECLASS)

THÁLITTA HETAMARO AYALA LIMA (FLEURY MEDICINA E SAÚDE, GRUPO FLEURY), CARLA ANTONIETA DA SILVA CHIBANTE (FLEURY MEDICINA E SAÚDE, GRUPO FLEURY), DANIELE PEREIRA PAIXÃO (FLEURY MEDICINA E SAÚDE, GRUPO FLEURY), WAGNER ROSA BARATELA (FLEURY MEDICINA E SAÚDE, GRUPO FLEURY), JULIANA EMILIA PRIOR CARNAVALLI (FLEURY MEDICINA E SAÚDE, GRUPO FLEURY), CAROLINE MÔNACO MOREIRA (FLEURY MEDICINA E SAÚDE, GRUPO FLEURY), FLÁVIA HELENA DA SILVA (FLEURY MEDICINA E SAÚDE, GRUPO FLEURY), RAFAEL ALVES DA SILVA (FLEURY MEDICINA E SAÚDE, GRUPO FLEURY), MARIA CAROLINA TOSTES PINTÃO (FLEURY MEDICINA E SAÚDE, GRUPO FLEURY), OTAVIO JOSE EULALIO PEREIRA (FLEURY MEDICINA E SAÚDE, GRUPO FLEURY)

Introdução: As análises de variantes genéticas germinativas são baseadas nas recomendações ACMG-AMP, que classificam as variantes em 5 principais categorias. As categorias patogênicas e provavelmente patogênicas são consideradas variantes clinicamente acionáveis. Destaca-se que, ao longo do tempo, novas evidências científicas podem surgir, culminando na reclassificação (downgrades ou upgrades) dessas variantes, impactando na prática clínica e aconselhamento genético.

Objetivos: Nosso objetivo é avaliar o número de variantes reclassificadas para patogênicas e provavelmente patogênicas, em painéis para avaliação de predisposição hereditária ao câncer, no período entre 2020 à 2023 e os impactos no aconselhamento genético, uma vez que variantes reclassificadas em genes acionáveis possibilitam a adoção de condutas de rastreamento e redução de risco e até mesmo, delineamento terapêutico.

Metodologia: Avaliação periódica dos dados genéticos das amostras da rotina clínica, a fim de monitorarmos uma possível reclassificação das variantes previamente reportadas. A análise é realizada por pipeline desenvolvido internamente, levando em consideração a atualização das informações de variantes nos principais bancos de dados públicos considerados na análise. Na sequência, caso novas evidências de classificação tenham sido depositadas nos bancos, esta será reavaliada pela equipe técnica e médica, levando em consideração as diretrizes ACMG-AMP. Após reavaliação, variantes elegíveis para reclassificação, são selecionadas para emissão de novo laudo. Projeto submetido ao Comitê de Ética (NP-779).

Resultados: A partir dos dados de sequenciamento NGS obtidos no processamento das amostras para realização dos painéis genéticos, os dados filtrados de cada paciente foram submetidos à análise (pipeline interno). Considerando o período de 2020 à 2023, um total de 6386 amostras de pacientes foram avaliadas. Do total de fichas avaliadas nesse intervalo, 37 fichas tiveram novos laudos gerados aos pacientes. Do total de fichas com novo laudo gerado, 14 foram reclassificações em genes com conduta clínica bem estabelecida (i.e, BRCA2, MSH2, SBDS, POLE, ATM e BRCA1). Destacamos o período avaliado em 2023 como o de maior índice de reclassificações (20 fichas).

Conclusão: O modelo ativo de reclassificação demonstra trazer benefícios aos pacientes, permitindo a adoção de medidas preventivas e/ou redutoras de risco para câncer, além de auxiliar na escolha terapêutica em determinados casos e aconselhamento genético. Os dados sugerem que a atualização de bancos de dados como o ClinVar, refletiu no aumento de variantes submetidas à reavaliação, influenciando no aumento de variantes reclassificadas em 2023. A busca ativa por atualização das informações das variantes nos bancos de dados públicos, domínio técnico das diretrizes ACMG-AMP e apoio médico para correlação dos achados à clínica, são fatores essenciais no processo de reclassificação, sendo o laboratório Fleury, um dos pioneiros nesse modelo ativo de reclassificação no Brasil.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: TEMA LIVRE DE APRESENTAÇÃO ORAL

TL-09 - THE PSYCHOSOCIAL IMPACT OF WHOLE-BODY MRI SCREENING CANCER IN TP53 MUTATION CARRIERS: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

MARIA INEZ DACOREGIO (UNIVERSIDADE ESTADUAL DO CENTRO OESTE - UNICENTRO), MAYSA VILBERT (PRINCESS MARGARET CANCER CENTRE, UNIVERSITY HEALTH NETWORK, TORONTO), M NIRVANA FORMIGA (AC CAMARGO CANCER CENTER), GIOVANNI DACOREGIO (UNIDEP), MARIA LUIZA SEIXAS (FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA SANTA CASA DE SÃO PAULO)

Introdução: Li-Fraumeni syndrome (LFS) is a relatively uncommon genetic disorder characterized by a high predisposition to developing cancer. In most cases, LFS is caused by a specific type of genetic mutation called a pathogenic variant (pv) in the TP53 gene. Individuals who carry germline TP53 mutations are at a significantly elevated risk of developing a variety of cancers throughout their lifetime. Germline TP53 mutation carriers are at high risk of developing a range of cancers. Effective cancer risk management is an important issue for these individuals. We assessed the psychosocial impact in TP53 mutation carriers of whole-body magnetic resonance imaging (WB-MRI) screening as part of the surveillance protocols.

Objetivos: To analyze the psychosocial impact and acceptability of WB-MRI screening in patients carrying the TP53 mutation measuring the presence and severity of anxiety and measures worry about the risk of developing cancer.

Metodologia: Scale (HADS) in addition of Cancer Worry Scale (CWS). Statistical Analysis was performed using RevMan version 5.4.1. Data were pooled using the DerSimonian and Laird random effects model. Heterogeneity was assessed with I² statistics.

Resultados: The analysis included three studies, consisting of two RCTs and one retrospective cohort study. When the results of these studies were combined in a pooled analysis, the odds ratio (OR) for experiencing cancer worry before WB-MRI compared to after was 2.61 (95% [CI] 1.39 to 4.89, p = 0.003). In another analysis, the mean anxiety levels assessed using the HADS showed a decrease after WB-MRI. However, this decrease was not statistically significant (p = 0.41), meaning that the difference in anxiety levels before and after WB-MRI could have occurred by chance and may not be attributed to the intervention.

Conclusão: Overall, this analysis contributes to the understanding of the psychosocial aspects related to WB-MRI and surveillance in individuals at risk for cancer. It highlights the potential benefits of WB-MRI in reducing worry about the risk of developing cancer and anxiety levels, supporting its use as a screening tool for certain high-risk populations. This study also emphasizes the importance of addressing individuals' cancer-related concerns and providing appropriate psychological support. The findings shed light on the psychosocial impact of surveillance strategies and the need for ongoing evaluation to ensure optimal patient care and well-being.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: TEMA LIVRE DE APRESENTAÇÃO ORAL

TL-10 - CREATION AND EXPANSION OF THE BRAZILIAN VON HIPPEL LINDAU DISEASE DATABASE

EDUARDO DA CÁS (HCFMUSP), TABATHA NAKAKOGUE (HOSPITAL ERASTO GAERTNER), GUSTAVO MORI (HCFMUSP), MADSON ALMEIDA (HCFMUSP), JOSÉ CLAUDIO CASALI DA ROCHA (AC CAMARGO CANCER CENTER)

Introdução: Von Hippel-Lindau (VHL) disease is a rare autosomal dominant disorder caused by pathogenic variants in VHL gene. The most common manifestations include hemangioblastomas (HB) of the central nervous system (CNS) and retina (RH), pheochromocytoma (PHEO), clear cell renal cell carcinoma (ccRCC), pancreatic and renal cysts (PRC) and pancreatic neuroendocrine neoplasm (PNEN).

Objetivos: To create and expand a clinical database of brazilian patients with VHL disease.

Metodologia: The first characterization of VHL in Brazil was published in 2003 and included 20 families with a history of VHL. In 2023, this database was expanded to include more families, as well as to collect prospectively both clinical and molecular characteristics of patients with VHL to build the VHL Brazilian Registry. Patients with VHL were selected through review of data from medical records of experts and from social networks of support for families with VHL in Brazil. In this report we will present the inclusion of more patients from different cancer centers in Brazil (to be further added to the current statistics until the date of presentation - including at least 20 new patients).

Resultados: A total of 142 subjects representing 62 unrelated Brazilian families with VHL were registered. The mean age of VHL onset was 28.78 years old and 128 individuals (90.1%) had at least one VHL-related lesion. CNS HB was the most common manifestation occurring in 91 (71%) patients, followed by multiple PRC (48.4%), RH (39.8%), ccRCC (28.9%), PHEO (12.5%) and PNEN (7.8%). Of the 97 subjects whose presence of VHL variants was confirmed, 51 (52.6%) had missense variants, 22 (22.7%) large deletions, 10 (10.3%) frameshift, 7 (7.2%) splice site, 4 (4.1%) nonsense and 3 (3.1%) in-frame deletions. Regarding surveillance, 115 (81%) participants had at least one physician responsible for their outpatient follow-up, however, 69 (60%) of them did not report a regular frequency of tests.

Conclusão: We built the largest prospective VHL database with organized collections of clinical and genetic data from families with VHL, which will be helpful to guide policies for VHL care and oncogenetics in Brazil.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: TEMA LIVRE DE APRESENTAÇÃO ORAL

TL-11 - ELUCIDATING THE INTRICATE PATHOGENIC MECHANISMS OF LEPROSY: DYSREGULATION OF APOPTOSIS, AUTOPHAGY AND MITOPHAGY THROUGH MIRNA-MEDIATED PROCESSES.

MIGUEL ÁNGEL CÁCERES DURÁN (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ (UFPA), UNIVERSIDADE DA AMAZÔNIA (UNAMA)), PABLO PINTO (UFPA), LEANDRO MAGALHÃES (UFPA), TATIANE PIEDADE DE SOUZA (UFPA), ANGELICA GOBBO (UFPA), CLÁUDIO GUEDES SALGADO (UFPA), ÂNDREA RIBEIRO DOS SANTOS (UFPA)

Introdução: Leprosy is a chronic infectious disease caused by *Mycobacterium leprae* that can result in permanent physical and social disabilities if not diagnosed early. Apoptosis, autophagy, and mitophagy are crucial for maintaining cellular and tissue homeostasis. Autophagy responds to stress, while mitophagy selectively removes damaged mitochondria, preventing cellular damage. Studies showed both pro- and anti-apoptotic effects in leprosy. Autophagy may be involved in the immunomodulatory response. Defective mitophagy contributes to neurodegenerative diseases, as damaged mitochondria impair cellular function. MiRNAs regulate gene expression and modulate apoptosis, autophagy, and mitophagy in disease. Previously, our group identified dysregulated miRNAs (hsa-miR-15a-5p, hsa-miR-20a-5p, hsa-miR-106b-5p and hsa-miR-144-5p) involved in these processes in leprosy patients (LP) through the characterization of miRNA expression profiles using miRnome analysis.

Objetivos: To validate the expression of hsa-miR-15a-5p, hsa-miR-20a-5p, hsa-miR-106b-5p and hsa-miR-144-5p by RT-qPCR and evaluate their potential as biomarkers for the disease.

Metodologia: 108 blood samples were collected from 49 household contacts (non-LP) and 59 LP (33 tuberculoid -TT- and 26 lepromatous -LL-) prior to initiating MDT. Diagnosis was based on clinical analysis, bacilloscopy, anti-PGL1 and RLEP-qPCR. Hsa-miR-20a-5p, hsa-miR-106b-5p, and hsa-miR-144-5p were upregulated in both poles and they were able to discriminate with great accuracy between non-LP and LP (AUC > 0.75) and between other comparisons made, being proposed as potential diagnostic biomarkers.

Resultados: Hsa-miR15a-5p and hsa-miR-20a-5p regulate antiapoptotic genes BCL2 and AKT3. Hsa-miR15a-5p was found to be expressed a 3-fold higher expression in TT form, indicating that BCL2 is more downregulated in these patients. Additionally, PTEN, which plays a crucial role in the PI3K/Akt/mTOR pathway by inhibiting cell cycle progression and inducing cell death, is targeted by hsa-miR-20a-5p, hsa-miR-26b-5p and hsa-miR-106b-5p which were upregulated in LP, particularly in LL form. Also, BCL2L11, which promotes apoptosis, is regulated by hsa-miR-20a-5p which was found to be expressed 12-fold higher in LL form, leading to an anti-apoptotic profile. Hsa-miR-15a-5p regulate IFNG affecting the process of autophagy. HIF1A, which plays a regulatory role in response to infection and inflammation, is targeted by hsa-miR-20a-5p and hsa-miR-106b-5p in LP, altering mitophagy.

Conclusão: Leprosy modulates these mechanisms potentially contributing to pathogen survival and hsa-miR-20a-5p, hsa-miR-106b-5p, and hsa-miR-144-5p can be potential biomarkers for early diagnosis.

TRABALHOS CIENTÍFICOS: TEMA LIVRE DE APRESENTAÇÃO ORAL

TL-12 - BUSCA POR GENES DE PERDA AUDITIVA COM O USO DA PROTEÔMICA

ANA CARLA BATISSOCO (OTORRINOLARINGOLOGIA/LIM32, HOSPITAL DAS CLÍNICAS, FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO E DEPARTAMENTO DE OTORRINOLARINGOLOGIA, FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), LEONARDO CESAR MORAIS MODENA (OTORRINOLARINGOLOGIA/LIM32, HOSPITAL DAS CLÍNICAS, FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO E DEPARTAMENTO DE OTORRINOLARINGOLOGIA, FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), CLAUDIA REGINA DE MARCHI LOPES HEMZA (OTORRINOLARINGOLOGIA/LIM32, HOSPITAL DAS CLÍNICAS, FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO E DEPARTAMENTO DE OTORRINOLARINGOLOGIA, FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), JULIANA SAMPAIO SILVA (OTORRINOLARINGOLOGIA/LIM32, HOSPITAL DAS CLÍNICAS, FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO E DEPARTAMENTO DE OTORRINOLARINGOLOGIA, FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), GLEICIELE ALICE VIEIRA DA SILVA (OTORRINOLARINGOLOGIA/LIM32, HOSPITAL DAS CLÍNICAS, FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO E DEPARTAMENTO DE OTORRINOLARINGOLOGIA, FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), VINICIUS PEDROSO DE CAMPOS (OTORRINOLARINGOLOGIA/LIM32, HOSPITAL DAS CLÍNICAS, FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO E DEPARTAMENTO DE OTORRINOLARINGOLOGIA, FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), RAQUEL SALOMONE (OTORRINOLARINGOLOGIA/LIM32, HOSPITAL DAS CLÍNICAS, FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO E DEPARTAMENTO DE OTORRINOLARINGOLOGIA, FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), JEANNE OITICICA (OTORRINOLARINGOLOGIA/LIM32, HOSPITAL DAS CLÍNICAS, FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO E DEPARTAMENTO DE OTORRINOLARINGOLOGIA, FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), KARINA LEZIROVITZ (OTORRINOLARINGOLOGIA/LIM32, HOSPITAL DAS CLÍNICAS, FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO E DEPARTAMENTO DE OTORRINOLARINGOLOGIA, FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), RICARDO FERREIRA BENTO (OTORRINOLARINGOLOGIA/LIM32, HOSPITAL DAS CLÍNICAS, FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO E DEPARTAMENTO DE OTORRINOLARINGOLOGIA, FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO)

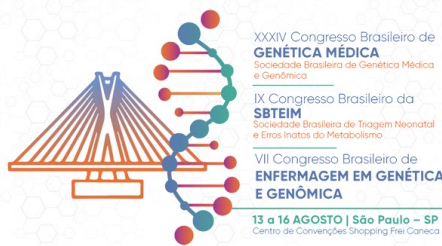
Introdução: A perda auditiva (PA) afeta milhões de pessoas em todo o mundo e acarreta impactos médicos, sociais e econômicos, o que torna imperativa a busca pela compreensão dos mecanismos fisiopatológicos por trás dessa deficiência. Porém, dada a dificuldade de acesso à cóclea humana é fundamental a utilização dos modelos animais para elucidar a complexa rede de genes envolvidos no mecanismo da audição. O avanço da tecnologia de espectrometria de massa (MS) tem tornado a proteômica uma abordagem poderosa à identificação de produtos gênicos associados a PA, pois além de entender os distúrbios genéticos que afetam a cóclea também precisamos considerar inúmeras proteínas que estão envolvidas na fisiologia da audição e como elas estão relacionadas à fisiopatologia de diferentes tipos de PA.

Objetivos: Caracterizar o perfil proteômico da cóclea murina com audição normal e com PA por superexposição ao ruído.

Metodologia: A MS foi feita a partir de cócleas de camundongos Balb/c (P28) com audição normal (CA) e surdos (CS). O teste de audição foi por Pesquisa do Potencial Evocado Auditivo e a surdez induzida por superexposição ao ruído. Os dados brutos foram analisados com o programa MaxQuant. A identificação das proteínas foi realizada com o Proteome Discovery, a ferramenta SEQUEST e os bancos NCBI e Uniprot. Análises estatísticas foram conduzidas para identificar proteínas diferencialmente expressas. O LFQ intensity de cada proteína foi transformado em escala log₂ e normalizado pela mediana global, seguido do Two sample test (fator de Benjamin-Hochberg ou p-value) e two-tailed unpaired t-test modificado de Bayes. Nos estudos in silico usamos: WebGestalt (ontologia gênica), SHIELD (expressão gênica e doenças associadas) e Hereditary Hearing Loss Homepage (correlação das proteínas ortólogas em humanos com loci de surdez descritos, mas sem genes identificados).

Resultados: Identificamos 1742 proteínas, 1572 em CA e 1606 em CS. 1436 proteínas foram comuns aos dois perfis, 136 exclusivas em CA e 170 em CS. Os genes que codificam para todas as 1742 proteínas têm sua expressão descrita na cóclea, desses 23 são conhecidos por estarem associados à PA. Dentre CAxCS, 83 proteínas apresentaram diferença de expressão estatisticamente significativa (p<0.05): 36 com maior expressão em CA em relação a CS e 47 com maior expressão em CS. 17 proteínas são de genes que em humanos mapeam em loci de surdez sem gene conhecido, sendo 3 associados a doenças humanas, mas não PA: Aldh7a1, tem expressão maior em CA, localização mitocondrial e participa do processo biológico de oxirredução, Tpm3 e Map2k2 têm maior expressão em CS. Tpm3 é uma ligante de actina do citoesqueleto. Map2k2 é citosólica e atua na via e fosforilação de proteínas.

Conclusão: Os dados proteômicos são robustos e demonstram um trabalho rico e diversificado que será investigado com maior profundidade por meio de reuso de dados públicos proteômicos e transcriptômicos e análises funcionais. Assim, pretendemos contribuir com o conhecimento sobre a surdez.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: TEMA LIVRE DE APRESENTAÇÃO ORAL

TL-13 - PERSISTENT AND STABLE GROWTH PROMOTING EFFECTS OF VOSORITIDE IN CHILDREN WITH ACHONDROPLASIA FOR UP TO 3.5 YEARS: RESULTS FROM AN ONGOING PHASE 3 EXTENSION STUDY

RAVI SAVARIRAYAN (MURDOCH CHILDREN'S RESEARCH INSTITUTE, ROYAL CHILDREN'S HOSPITAL, AND UNIVERSITY OF MELBOURNE), LOUISE TOFTS (KIDS REHAB, THE CHILDREN'S HOSPITAL AT WESTMEAD), MELITA IRVING (GUY'S AND ST. THOMAS' NHS FOUNDATION TRUST, EVELINA CHILDREN'S HOSPITAL), WILLIAM W. WILCOX (EMORY UNIVERSITY), CARLOS A. BACINO (BAYLOR COLLEGE OF MEDICINE), JULIE HOOVER-FONG (JOHNS HOPKINS UNIVERSITY), BEATRIZ CASTRO (BIOMARIN FARMACÊUTICA DO BRASIL), ELENA FISHELEVA (BIOMARIN (U.K.) LIMITED), SUE LAWRIKSON (BIOMARIN (U.K.) LIMITED), JONATHAN DAY DAY (BIOMARIN (U.K.) LIMITED)

Introdução: Vosoritide is a potent stimulator of endochondral bone growth and is in development for the treatment of achondroplasia, the most common form of disproportionate short stature. We previously reported on a 52-week, phase 3, pivotal study that demonstrated a significant improvement in annualized growth velocity (AGV) when vosoritide was compared to placebo in children with achondroplasia aged 5-18 years.

Objetivos: This is an analysis of available long-term data in the ongoing phase 3 extension study.

Metodologia: After completion of the phase 3 placebo-controlled study, 119 children were enrolled into the extension study, where they all receive open label 15 956,g/kg/day vosoritide. Fifty-eight continued treatment with vosoritide and 61 switched from placebo to vosoritide. AGV and body proportion ratio were analyzed to assess efficacy of vosoritide.

Resultados: In children randomized to receive vosoritide, the mean (standard deviation [SD]) cumulative AGV improved from 4.26 (1.54) cm/year at baseline (n=58) to 5.66 (0.82) cm/year at Week 104 (n=48) and was maintained at Week 156 (n=52) at 5.57 (0.76) cm/year. In children with available follow up at Week 182 (n=34) AGV was maintained at 5.45 (0.79) cm/year and Mean (SD) upper-to-lower body segment ratio improved with a change from baseline of -0.03 (0.11) at Week 52 to 0.13 (0.21) after 3.5 years on treatment. In children who switched from placebo to vosoritide after 52 weeks, cumulative AGV improved from 3.77 (1.29) cm/year at baseline (n=61) to 5.45 (1.35) cm/year at Week 104 (n=58) and was maintained at 5.43 (1.22) cm/year at Week 130 (n=42). Most adverse events were mild, and no discontinuations occurred due to AEs. One SAE of genu valgum was reported as related to vosoritide. There was no evidence of worsening body proportions, bone mineral density, bone age or worsening of spinal angles.

Conclusão: The effect of vosoritide administration on growth continues to be maintained up to 3.5 years in children with achondroplasia aged 5 to 18 years. The long-term safety profile remains favourable without any treatment-limiting adverse events.

TRABALHOS CIENTÍFICOS: TEMA LIVRE DE APRESENTAÇÃO ORAL

TL-14 - ANÁLISE COMPARATIVA DA PREVALÊNCIA DE ANOMALIAS CONGÊNITAS NOS ESTADOS DO AMAZONAS, RORAIMA E RIO GRANDE DO SUL EM RELAÇÃO AO BRASIL

JULIA CAVALCANTE DO CARMO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), MÁRCIA HELENA BARBIAN (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), BRUNO ALANDO DA SILVA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), GUILHERME RODRIGUES BOFF (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), FABYANNE GUIMARÃES OLIVEIRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), RAYHELE RODRIGUES DE OLIVEIRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), SIMONE DE MENEZES KARAM (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), VÂNIA MESQUITA GADELHA PRAZERES (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), LAVINIA SCHÜLER FACCINI (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL)

Introdução: As Anomalias Congênitas (AC) representam uma das principais causas de mortalidade infantil no Brasil (BR). Todas as AC detectadas no recém-nascido são de notificação compulsória na Declaração de Nascido Vivo (DNV), mas se observa importante subnotificação quando comparado com estimativas globais.

Objetivos: O objetivo deste trabalho foi comparar a prevalência de AC visíveis ao nascimento entre os estados do Amazonas (AM), Roraima (RR), Rio Grande do Sul (RS) e Brasil (BR) a partir do SINASC no período de 2010 a 2021.

Metodologia: Trata-se de um estudo ecológico de tendência temporal, de análise retrospectiva. Os nascidos vivos (NV) no AM, RR, RS e no BR nos anos de 2010-2021 foram a população alvo para AC selecionadas.

Resultados: Neste período 34.559.375 NV foram registrados no SINASC no Brasil dos quais 285.296 (0,83%) apresentaram alguma AC. As prevalências ao nascimento a seguir estão apresentadas por dez mil NV. O registro de Cardiopatias Congênitas no AM (2,4) e em RR (2,5) está abaixo do BR (8,7), e do RS (12,0). A prevalência de defeitos da parede abdominal em RR (1,9) é inferior ao BR (3,1), AM (3,4) e RS (4,0). Defeitos de redução de membros no Brasil como um todo (24,8) tem prevalência semelhante ao RS (24,1), mas superior ao AM (16,3) e RR (13,6). Para Defeitos de Tubo Neural o RS (4,2) é similar ao BR (4,6) e superior à RR (3,7) e AM (3,9). Por outro lado a prevalência de fendas orais é semelhante entre BR (6,3) e AM (6,4), e outra e RR (7,0), mas o RS é ainda superior (8,2). Destacamos as frequências de fendas orais nos estados do AM e RR que mesmo que haja subnotificações, apresentam média maior que o Brasil, com a hipótese de que isso seja devido a maior ancestralidade indígena nos dois estados. A hipospádia apresenta a maior discrepância entre os estados com AM (0,8) e RR (0,4) bem abaixo do RS (4,7) que é maior que nacional (3,5). A SD tem maior registro no RS (5,7) acima do BR (3,8), RR (3,4) e AM (2,4). SD é um indicador de qualidade de registro e pode ter variações de acordo com a idade materna. Para microcefalia AM (0,8) e RS (0,9) têm prevalências mais baixas que de RR (1,9) e o Brasil (2,0) e isto pode ser consequência da diferença de infecções por Zika Virus na gravidez em diferentes estados.

Conclusão: Essas diferenças podem ser influenciadas por fatores genéticos, ambientais e socioeconômicos específicos de cada região. Mesmo assim nota-se que há necessidade de melhoria dos registros de AC nos estados estudados.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: TEMA LIVRE DE APRESENTAÇÃO ORAL

TL-15 - CARACTERIZAÇÃO GENÉTICO-CLÍNICA DE PACIENTES COM A SÍNDROME DE WIEDEMANN-STEINER EM UM SERVIÇO DE REFERÊNCIA DE DOENÇAS RARAS

ANA MONDADORI DOS SANTOS (FACULDADE SÃO LEOPOLDO MANDIC (SLMANDIC)), CAIO GRACO BRUZACA (HOSPITAL MUNICIPAL INFANTIL MENINO JESUS (HMIMJ - IRS SIRIO LIBANÊS)), LUCIANA CARDOSO BONADIA (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS (UNICAMP)), CARMEN SILVIA BERTUZZO (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS (UNICAMP)), GRUPO PROJETO GENOMAS RAROS (SERVIÇO DE GENÉTICA MOLECULAR, DEPARTAMENTO DE MEDICINA LABORATORIAL, HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN (HIAR)), CARLOS EDUARDO STEINER (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS (UNICAMP))

Introdução: A síndrome de Wiedemann-Steiner (WDSTS, MIM 605130) é determinada geneticamente e caracterizada por hipertricosse cubital, baixa estatura, dismorfismos faciais e distúrbios do neurodesenvolvimento. Apresenta herança autossômica dominante, sendo causada por variantes em heterozigose no gene *KMT2A*, localizado no locus 11q23. O presente estudo descreve seis pacientes com diagnóstico confirmado por exame molecular.

Objetivos: Comparar os achados clínicos e moleculares dos pacientes, caracterizando em fenótipo típico e atípico.

Metodologia: Os pacientes representados na amostra fazem parte da casuística do centro de referência em doenças raras da Unicamp. A investigação molecular por sequenciamento do gene alvo ou técnicas de sequenciamento de nova geração havia sido previamente realizada em contexto de investigação diagnóstica ou por protocolos de pesquisa. Todos os casos foram analisados clinicamente e separados em fenótipo típico (clássico) e atípico baseado nos descritores OMIM, Genereviews e duas grandes coortes internacionais.

Resultados: Dos seis pacientes analisados (3M:3F), quatro possuem o fenótipo típico, sendo um do sexo masculino e três do sexo feminino, incluindo a paciente da descrição original de Steiner e Marques (2000). Foram considerados fenótipo atípico os pacientes que não apresentavam características faciais mais frequentes, dos quais um foi avaliado apenas aos 3 meses de idade, sem informações da evolução clínica posterior. Recorrência de uma mesma variante foi identificada em duas pacientes, mas trata-se de gêmeas monozigóticas, sem relato de recorrência familiar. Duas grandes coortes de indivíduos com mutações em *KMT2A* demonstraram alta variabilidade clínica, colaborando para apresentações de um fenótipo expandido.

Conclusão: Além de contribuir para a descrição fenotípica expandida dessa condição, a avaliação de uma coorte local em busca de fenótipos típicos e atípicos possibilita uma descrição de achados fenotípicos na população brasileira.

TRABALHOS CIENTÍFICOS: TEMA LIVRE DE APRESENTAÇÃO ORAL

TL-16 - FISSURAS CRANIOFACIAIS RARAS SINDRÔMICAS: CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA DE 235 INDIVÍDUOS BRASILEIROS.

LUIZA VIRMOND (1- HOSPITAL DE REABILITAÇÃO DE ANOMALIAS CRANIOFACIAIS – HRAC/USP, BAURU, 2- HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN), NANCY M KOKITSU-NAKATA (1- HOSPITAL DE REABILITAÇÃO DE ANOMALIAS CRANIOFACIAIS – HRAC/USP, BAURU), HENRIQUE R SERIGATTO (1- HOSPITAL DE REABILITAÇÃO DE ANOMALIAS CRANIOFACIAIS – HRAC/USP, BAURU), PRISCILA P MOURA (1- HOSPITAL DE REABILITAÇÃO DE ANOMALIAS CRANIOFACIAIS – HRAC/USP, BAURU), SIULAN VENDRAMINI-PITTOLI (1- HOSPITAL DE REABILITAÇÃO DE ANOMALIAS CRANIOFACIAIS – HRAC/USP, BAURU), CRISTIANO TONELLO (1- HOSPITAL DE REABILITAÇÃO DE ANOMALIAS CRANIOFACIAIS – HRAC/USP, BAURU, 3- CURSO DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO - FOB/USP, BAURU), ROSELI M ZECHI-CEIDE (1- HOSPITAL DE REABILITAÇÃO DE ANOMALIAS CRANIOFACIAIS – HRAC/USP, BAURU)

Introdução: As fissuras craniofaciais raras são anomalias de caracterização clínica complexa, comumente descritas utilizando-se a classificação numérica proposta por Paul Tessier (Tessier P, J Maxillofac Surg, 1976). Podem ser divididas em sindrômicas (com outras anomalias associadas) ou não-sindrômicas.

Objetivos: Descrever e classificar as fissuras craniofaciais raras presentes em indivíduos com múltiplas anomalias congênitas ou com síndromes clinicamente reconhecíveis.

Metodologia: Estudo retrospectivo realizado no Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais (HRAC/USP), aprovado pelo Comitê de Ética (nº 4.687.932). Foram incluídos pacientes com fissuras craniofaciais raras (em tecido mole) associadas a outras anomalias congênitas ou com síndromes clinicamente reconhecíveis, registrados na base de dados da Seção de Genética Clínica e Biologia Molecular do HRAC/USP. As fissuras craniofaciais raras foram descritas a partir de dados secundários, incluindo registros médicos e fotografias, e classificadas de acordo com a classificação de Tessier (Tessier P, J Maxillofac Surg, 1976). Aspectos clínicos e genéticos foram considerados.

Resultados: Foram incluídos 235 indivíduos com fissuras craniofaciais raras sindrômicas, sendo 132 (56,1%) do sexo feminino e 103 (43,9%) do masculino. O diagnóstico clínico sindrômico foi definido em 189 casos (80,4%), sendo as seguintes condições as mais frequentes: microssomia craniofacial (33, 17,4%), sequência da brida amniótica (29, 15,3%), holoprosencefalia (26, 13,7%), complexo de Sakoda (17, 9%), síndrome de Richieri-Costa-Pereira (17, 9%) e a síndrome oculoauriculofrontonasal (16, 8,5%). Nos demais 46 casos (19,6%), a hipótese diagnóstica sindrômica não pode ser estabelecida. Um total de 431 fissuras raras foram observadas nos 235 indivíduos incluídos, ocorrendo de forma única (apenas uma fissura) em 127 casos (54%) ou em combinação com outras fissuras em 108 (46,5%). Todos os 15 tipos de fissuras foram observados, sendo a fissura de Tessier nº 0 a mais frequente, seguida da nº 7 e nº 3 enquanto que as menos frequentes foram as nº 5, nº 6 e nº 8. Intercorrências gestacionais foram observadas em 51 casos (21,7%) incluindo diabetes gestacional, sangramento, quadros infecciosos e/ou doença hipertensiva. Exposição a pelo menos um teratogênio foi referida em 24 casos (10,2%). Consanguinidade esteve presente em 14 casos (5,9%), gemelaridade em cinco, com a(o) irmã(o) não concordante para o fenótipo, e recorrência familiar em 12 casos (5,1%). Investigação envolvendo exames genéticos foi realizada em 163 casos, com alguma alteração em 12.

Conclusão: O presente estudo amplia o conhecimento relacionado a síndromes associadas às fissuras craniofaciais raras, destacando a importância da descrição fenotípica desses casos e, ainda, aprimora o entendimento dessas anomalias, contribuindo para o melhor manejo do paciente e para o aconselhamento genético adequado.

TRABALHOS CIENTÍFICOS: TEMA LIVRE DE APRESENTAÇÃO ORAL

TL-17 - ESTUDO MOLECULAR EXPLORATÓRIO DA SÍNDROME CARTILAGE-HAIR HYPOPLASIA NO BRASIL

MARIA EDUARDA GOMES (LABORATÓRIO DE MEDICINA GENÔMICA, CENTRO DE GENÉTICA MÉDICA DR. JOSÉ CARLOS CABRAL DE ALMEIDA CENTRO DE REFERÊNCIA PARA DOENÇAS RARAS, IFF/FIOCRUZ), FERNANDA KHEDY (LABORATÓRIO DE HANSENÍASE, IOC/FIOCRUZ), FERNANDA SALOUM DE NEVES MANTA (LABORATÓRIO DE HANSENÍASE, IOC/FIOCRUZ), BRUNA LUÍSA FRANCO FADEL (LABORATÓRIO DE BIOLOGIA MOLECULAR E PROTÊOMICA DO SANGUE, LADETEC, INSTITUTO DE QUÍMICA, UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO, UFRJ), NICOLE WOLDMAR (LABORATÓRIO DE BIOLOGIA MOLECULAR E PROTÊOMICA DO SANGUE, LADETEC, INSTITUTO DE QUÍMICA, UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO, UFRJ), TÊMIS MARIA FÉLIX (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE, HCPA), DENISE CAVALCANTI (GRUPO DE DISPLASIAS ESQUELÉTICAS, GENÉTICA MÉDICA, DEPARTAMENTO DE MEDICINA TRANSLACIONAL, FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS, UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS, UNICAMP), LUCIANA PIZZATTI (LABORATÓRIO DE BIOLOGIA MOLECULAR E PROTÊOMICA DO SANGUE, LADETEC, INSTITUTO DE QUÍMICA, UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO, UFRJ), JUAN LLERENA JR. (UNIDADE DE GENÉTICA CLÍNICA, CENTRO DE GENÉTICA MÉDICA DR. JOSÉ CARLOS CABRAL DE ALMEIDA CENTRO DE REFERÊNCIA PARA DOENÇAS RARAS, IFF/FIOCRUZ), SAYONARA GONZALEZ (LABORATÓRIO DE MEDICINA GENÔMICA, CENTRO DE GENÉTICA MÉDICA DR. JOSÉ CARLOS CABRAL DE ALMEIDA CENTRO DE REFERÊNCIA PARA DOENÇAS RARAS, IFF/FIOCRUZ)

Introdução: A Hipoplasia da Cartilagem-Cabelo (Cartilage Hair Hypoplasia, CHH) é uma doença autossômica recessiva descrita por McKusick e cols. em 1964 na comunidade Amish. Clinicamente, os pacientes apresentam displasia metafisária em diferentes graus, além de hipotricose e imunodeficiência. Já no aspecto molecular, a condição se caracteriza por alterações no gene RMRP. Apesar de ter sido delineada há quase 60 anos, ainda não existe uma correlação genótipo-fenótipo bem compreendida. Previamente, nosso grupo descreveu uma coorte de 23 pacientes brasileiros com CHH em que foram reportadas diversas variantes patogênicas no gene RMRP. Dentre estas, a variante g.196C>T destacou-se por sua elevada frequência no grupo estudado, diferentemente do observado em pacientes de outras nacionalidades, sugerindo um possível efeito fundador (EF) para a população brasileira.

Objetivos: O objetivo desse trabalho foi realizar diferentes ensaios moleculares para auxiliar na compreensão da CHH, além de investigar a hipótese de uma origem ancestral comum da variante g.196C>T.

Metodologia: Este trabalho foi estruturado em quatro eixos, sendo três de caráter exploratório acerca dos mecanismos da doença e um dedicado à análise do EF: diagnóstico molecular de CHH, análises in silico para avaliar o impacto das variantes encontradas na estrutura secundária do transcrito RMRP, estudo molecular do possível efeito fundador e da ancestralidade genética das famílias com CHH, análise de expressão gênica (qPCR e proteômica).

Resultados: Nove novos pacientes apresentaram variantes compatíveis com CHH e foram incluídos na coorte. Utilizando um painel de marcadores do tipo TAG SNPs, foi observado um haplótipo comum nos cromossomos portadores da variante g.196C>T, apontando para uma origem em comum desta variante. Além disso, a coorte foi caracterizada por Marcadores Informativos de Ancestralidade (AIMs) autossômicos e a ascendência europeia foi a mais prevalente (58%), seguida da africana (24%) e da nativa americana (18%). Adicionalmente, as análises de proteômica evidenciaram que as proteínas expressas em leucócitos de pacientes traduzem vias moleculares distintas das expressas em indivíduos controles, além de mostrar diferenças na expressão de proteínas relacionadas aos principais fenótipos da doença. Também foram realizados ensaios de RT-qPCR que mostraram que tanto os níveis do RNA RMRP, quanto dos dois pequenos RNAs derivados de RMRP, estavam significativamente reduzidos nos pacientes em relação ao grupo controle. Por fim, as análises in silico mostraram que as alterações patogênicas identificadas nos pacientes ocorreram tanto em regiões conservadas entre espécies de mamíferos, quanto em domínios essenciais para o complexo ribonucleoproteico. Além disso, foi possível observar que certas variantes podem alterar o pareamento de bases e a topologia das alças do RNA RMRP.

Conclusão: Em conjunto, os resultados contribuíram para a ampliação do conhecimento sobre a diversos aspectos da síndrome CHH, especialmente nos pacientes brasileiros.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: TEMA LIVRE DE APRESENTAÇÃO ORAL

TL-18 - SEQUENCIAMENTO DO GENOMA NUMA COORTE DE 121 PACIENTES COM SÍNDROMES DISMÓRFICAS E DISPLASIAS ESQUELÉTICAS - RESULTADOS PRELIMINARES

CAROLINA ARAUJO MORENO (UNICAMP), JÚLIA LONDERO HELENO (UNICAMP), LUISE LONGO ANGELONI (UNICAMP), BRUNA FAGUNDES RODRIGUES (UNICAMP), JADE COSTA MADRID (UNICAMP), LUCIANA BONADIA (UNICAMP), CONSÓRCIO PROJETO GENOMAS RAROS (HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN), DENISE PONTES CAVALCANTI (UNICAMP)

Introdução: O sequenciamento molecular massivo vem melhorando o desafio diagnóstico das condições raras e facilitando o aconselhamento genético (AG). Embora nossas políticas de saúde atuais não favoreçam a utilização de tal recurso, o Projeto Genomas Raros (PGR) em curso tem permitido diminuir o desafio diagnóstico. O HC-Unicamp (CRDR-HCUNI) é um dos colaboradores desse projeto, coletando amostras desde março/2021 a partir da seleção de pacientes por cinco grupos de pesquisa distintos.

Objetivos: Analisar os resultados preliminares do grupo DISESQ-DISMORF (Displasias Esqueléticas-Dismorfologia) do CRDR-HCUNI, avaliando o impacto dessa investigação.

Metodologia: Os pacientes desse grupo foram classificados em seis categorias diagnósticas (GD): 1. síndromes malformativas, 2. síndromes neurológicas, 3. polimalformados, 4. malformações isoladas, 5. osteocondrodisplasias e 6. genodermatoses. Além do fenótipo, foram avaliadas seis variáveis clínicas e o tempo entre a 1ª avaliação e o diagnóstico etiológico (T-diag). O sequenciamento do genoma (SG) foi realizado a partir de método livre de PCR no equipamento Novaseq 6000® (Illumina), com posterior processamento dos dados com a ferramenta DRAGEN® (Illumina) e métodos in-house.

Resultados: A coorte, até o momento com 121 pacientes incluídos, apresenta um excesso do sexo feminino (razão de sexo= 89 com sexo indefinido em dois indivíduos), a maioria dos pacientes foram avaliados nos primeiros meses de vida (idade na 1ª avaliação variou de 1 dia a 51 anos, com mediana de 21 dias), em 14 deles a avaliação se iniciou no pré-natal e em dois a avaliação foi pós-óbito (perinatal), a taxa de mortalidade geral da coorte foi de 17,3% (21/121), consanguinidade parental foi observada em 7,8% (9/116) e recorrência familiar em 17,4% (19/109) dos pacientes. Quanto aos respectivos GD, os 121 indivíduos ficaram distribuídos: GD1= 37, GD2=7, GD3=27, GD4=14, GD5=34, GD6=2, e 35 (29%) deles estão atualmente com o SG finalizado. Considerando apenas o resultado molecular, o SG foi positivo em 10 pacientes (28,6%), inconclusivo em 20 (57,1%) e negativo em 5 (14,3%). A correlação genótipo-fenótipo modificou essa interpretação mostrando: 19 resultados positivos (54,3%) e 11 inconclusivos (31,4%). A avaliação do impacto do SG entre os 19 pacientes com SG positivo mostrou que, além da acuracidade do AG, houve impacto positivo na conduta para 47,4% desses pacientes. Os achados secundários foram observados em 8,6% dos resultados – FLNC (1), TTR (2). O tempo entre a 1ª avaliação e o diagnóstico final variou de 1,3 a 19,1 anos (mediana de T-diag = 5,4 anos).

Conclusão: A correlação genótipo-fenótipo permitiu um incremento substancial da definição diagnóstica dos casos inconclusivos pelo SG (28,6% para 54,3%). No total dos resultados conclusivos, observou-se que o SG mostrou um impacto adicional (refinamento do diagnóstico/manejo clínico) do AG em 47,4% dos pacientes e uma elevada taxa de positividade (8,6%) dos achados secundários.

TRABALHOS CIENTÍFICOS: TEMA LIVRE DE APRESENTAÇÃO ORAL

TL-19 - GALACTOSEMIAS: DETECÇÃO DE PORTADORES E ESTIMATIVA DE INCIDÊNCIA DE DOENÇA NO BRASIL A PARTIR DO SEQUENCIAMENTO DO GENOMA DE 4.717 INDIVÍDUOS DO PROJETO GENOMAS RAROS

MARINA DE FRANÇA (HIAE), CAROLINA ARAUJO MORENO (HIAE), ANTONIO VICTOR CAMPOS COELHO (HIAE), CAIO ROBLEDO QUAIO (HIAE), PROJETO GENOMAS RAROS (HIAE), JOÃO BOSCO DE OLIVEIRA FILHO (HIAE)

Introdução: As galactosemias (GALs) compreendem um grupo de distúrbios do metabolismo da galactose, de herança autossômica recessiva, e decorrem de alteração nos genes GALT, GALE, GALK1 ou GALM. Os diferentes tipos de GALs são passíveis de avaliação na triagem neonatal (TN) biológica. A futura ampliação da TN obrigatória nacional prevê a inclusão de GALs, mas atualmente há poucos dados epidemiológicos sobre as galactosemias no país.

Objetivos: Avaliar a frequência de portadores de variantes relacionadas às GALs e estimar a incidência desse grupo de doenças no Brasil a partir de uma coorte de 4717 indivíduos.

Metodologia: Foram analisados dados do sequenciamento do genoma completo (SGC) de 4717 indivíduos com suspeita de doença genética rara ou predisposição hereditária a câncer incluídos no Projeto Genomas Raros (GRAR), exceto aqueles com fenótipo e/ou genótipo compatíveis com GALs. Single nucleotide variants (SNVs) e indels até 50pb nos genes GALT, GALE, GALK1 e GALM foram analisadas com auxílio da plataforma Hail. Foram selecionadas variantes do tipo perda de função e frequência inferior a 1% no banco de dados GnomAD e/ou classificadas no banco de dados ClinVar como patogênica (P), provavelmente patogênica (PP) ou com submissão conflitante, independentemente da frequência. Dentre as copy number variants (CNVs), foram identificadas aquelas inferiores a 1Mb e acometimento de ao menos 1 éxon dos genes de interesse. As variantes selecionadas foram reclassificadas de acordo com os critérios ACMG, sendo consideradas para cálculo aquelas definidas como P e PP. Foi calculada a frequência de portadores e, a partir da fórmula de Hardy-Weinberg, foi estimada a frequência de GALs (q^2) na população geral, considerando $p \sim 1$. A estimativa de incidência anual foi calculada a partir da média de nascimentos no Brasil nos últimos cinco anos.

Resultados: Um total de 44 variantes foram selecionadas e 21 foram classificadas como P ou PP (GALT: 12, GALE: 2, GALK1: 4 e GALM: 3, sendo 1 CNV envolvendo o gene GALM). A frequência total de portadores para GALs foi de 1:100 (GALT 1:157, GALE 1:589, GALK1 1:786, GALM 1:1.572). Dentre o total de alelos alterados, as variantes mais frequentes foram identificadas no GALT – p.(Gln188Arg) (23%) e p.(Ser135Leu) (19%). Considerando a média anual de nascimento de 2.798.687, a estimativa de incidência de GALs foi de 30 indivíduos por ano (GALT: 27, GALE: 2, GALK1: 1).

Conclusão: Os resultados apresentados contribuem para a estimativa de incidência das GALs no Brasil. Embora variantes com potencial relevância clínica possam não ter sido consideradas por limitações metodológicas, estes dados mostram o impacto potencial da ampliação da TN para a saúde pública e podem auxiliar no planejamento estratégico da mesma. Destaca-se que esta metodologia pode ser destinada às demais doenças a serem incorporadas na TN, contribuindo com dados epidemiológicos ainda escassos no País.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: TEMA LIVRE DE APRESENTAÇÃO ORAL

TL-20 - PROJETO PILOTO DE GEORREFERENCIAMENTO PARA MONITORAMENTO DE PACIENTES PORTADORES DE FENILCETONÚRIA NO ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL

VIVIAN DE LIMA SPODE COUTINHO (HOSPITAL MATERNO INFANTIL PRESIDENTE VARGAS (HMIPV)), ALINE MAZONI MACIEL (PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL (PUCRS)), ANA PAULA KURZ BOER (HOSPITAL MATERNO INFANTIL PRESIDENTE VARGAS (HMIPV), HOSPITAL SÃO LUCAS DA PUCRS E UNIVERSIDADE FEEVALE), CAROLINA DIDONET PEDERZOLLI (HOSPITAL MATERNO INFANTIL PRESIDENTE VARGAS (HMIPV) E UNIVERSIDADE DO VALE DO RIO DOS SINOS (UNISINOS)), FERNANDA SANTOS CONDE (HOSPITAL MATERNO INFANTIL PRESIDENTE VARGAS (HMIPV)), KAREN BOIANOVSKY (HOSPITAL MATERNO INFANTIL PRESIDENTE VARGAS (HMIPV)), JULIANA LONGO MACEDO (HOSPITAL MATERNO INFANTIL PRESIDENTE VARGAS (HMIPV)), PALOMA WIEST (HOSPITAL MATERNO INFANTIL PRESIDENTE VARGAS (HMIPV) E PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL (PUCRS)), SIMONE MARTINS DE CASTRO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL (UFRGS)), CRISTIANE KOPACEK (HOSPITAL MATERNO INFANTIL PRESIDENTE VARGAS (HMIPV) E UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL (UFRGS))

Introdução: O georreferenciamento é definido como um conjunto de tecnologias voltadas para a coleta e tratamento de informações espaciais que tem despertado interesse no setor de saúde pública. Essa ferramenta permite ter uma visão abrangente da saúde dos indivíduos no contexto social, histórico, político, cultural e ambiental em que estão inseridos. Aplicado à Saúde Coletiva, permite o mapeamento de doenças, a avaliação de riscos, o planejamento de ações de saúde e otimização de recursos públicos. Ao falarmos de doenças raras e das doenças triadas pelos Serviços de Referência em Triagem Neonatal (SRTN) do país, a utilização dessa ferramenta é de extrema valia para o monitoramento e avaliação de ações de saúde, a fim de aprimorar a linha de cuidado local aos pacientes afetados, mitigando barreiras tanto territoriais, como as de conhecimento.

Objetivos: Desenvolver um projeto piloto baseado no georreferenciamento de pacientes portadores de Fenilcetonúria (PKU) no estado do Rio Grande do Sul (RS) que possa ser amplamente utilizado como ferramenta de mapeamento e monitoramento dos casos identificados no estado, auxiliando os gestores e suas equipes de saúde para análise, planejamento e execução de ações efetivas para um melhor acompanhamento e manejo dos pacientes.

Metodologia: Estudo transversal de base populacional, incluindo pacientes diagnosticados com PKU no período de 2017 a 2022 a partir do banco de dados do SRTN/RS. Foi construída uma base de dados para alimentar um sistema de georreferenciamento disponível em plataforma digital aberta de notório conhecimento público, onde foram inseridos dados demográficos e de diagnóstico.

Resultados: No período estudado foram triados pela rede pública, no SRTN/RS, 602.242 recém-nascidos, representando 76,86% dos nascidos vivos do estado do RS. No período estudado, para a PKU foram diagnosticados 29 bebês (16 meninos e 13 meninas), apresentando uma incidência de 1:20.758 casos, distribuídos em 22 municípios do RS. A ferramenta web resultou em um mapa temático contendo as informações de interesse ao cuidado do paciente portador de PKU no RS.

Conclusão: O uso do georreferenciamento como instrumento de gestão em saúde pode ser de grande utilidade no manejo de pacientes com doenças raras. O mapa temático pode informar e auxiliar os gestores e as equipes de saúde no planejamento e execução de ações efetivas de saúde, para um melhor acompanhamento e manejo dos pacientes. O intuito da aplicação de tal ferramenta vem ao encontro da necessidade de treinamento e capacitação de profissionais da Atenção Básica para o cuidado compartilhado entre SRTN/RS, Unidades de Saúde e Municípios, possibilitando uma melhor qualidade de vida para esses pacientes.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: TEMA LIVRE DE APRESENTAÇÃO ORAL

TL-21 - GENETIC CHARACTERIZATION OF A BRAZILIAN COHORT SCREENED BY A LONG-CHAIN FATTY ACID OXIDATION DISORDERS GENE PANEL SPONSORED PROGRAM

TATIELE NALIN (ULTRAGENYX BRASIL FARMACÊUTICA LTDA), ANA PAULA ANTUNES (ULTRAGENYX BRASIL FARMACÊUTICA LTDA), IDA VANESSA DOEDERLEIN SCHWARTZ (FEDERAL UNIVERSITY OF RIO GRANDE DO SUL, BRAZIL), DEBORAH MARSDEN (ULTRAGENYX PHARMACEUTICAL INC.), OMID JAPALAGHI (ULTRAGENYX PHARMACEUTICAL INC.), VANESSA RANGEL MILLER (ULTRAGENYX PHARMACEUTICAL INC.), NICOLE MILLER (ULTRAGENYX PHARMACEUTICAL INC.)

Introdução: Long-chain fatty acid oxidation disorders (LC-FAOD) are rare, life-threatening, autosomal recessive conditions that impair utilization of fats for energy production. Patients with LC-FAOD may have elevations in plasma acylcarnitine profiles, clinical presentation includes hypoglycemia, cardiomyopathy, cardiac arrhythmias, and neuromuscular impairments. LC-FAODs may be identified through newborn screening (NBS) or by testing patients presenting with ongoing clinical signs and symptoms.

Objetivos: To present the genetic characterization of a LC-FAOD Brazilian cohort.

Metodologia: Patients with either a clinical or biochemical suspicion of LC-FAOD (with a confirmatory acylcarnitine test ordered/performed) are eligible for this no-charge genetic testing program. The massive parallel gene sequencing panel includes the six genes associated with LC-FAOD (ACADVL, CPT1A, CPT2, HADHA, HADHB, SLC25A20) plus 16 additional genes associated with disorders that can cause an abnormal acylcarnitine profile. Genetic diagnosis was classified as positive (at least 2 pathogenic or likely pathogenic) or potential positive (includes Variant of Uncertain Significance [VUS]).

Resultados: 277 patients were tested as of 30APR2023. Twenty patients had a positive or potential positive LC-FAOD genetic diagnosis (10 ACADVL, 5 HADHA, 3 HADHB and 2 CPT2) and 22 patients had a positive or potential positive genetic diagnosis to another gene of the panel (14 ACADM, 5 ETFDH, 2 HMGCL and 1 HADH). Three patients presented with only a single LC-FAOD gene variant. Related to the acylcarnitine profile, 9/20 patients with LC-FAOD presented with an abnormal result, for 11/20 patients with LC-FAOD, this test was not available. Among 136 normal results for acylcarnitine, no patient had a positive or potential positive LC-FAOD genetic diagnosis. Of the 20 patients with LC-FAOD, seven are from the Southeast region of Brazil, seven from the Northeast, five from the South, and one from the Midwest. Four patients presented a homozygous mutation, and 16 patients are compound heterozygotes. Twenty-six unique alleles out of 43 recurrent variants were identified: 17 are missense variants (65%), four frameshift variants (15%), three nonsense variants (12%), one splice acceptor/donor variant (4%), and one unknown (4%). 9/26 mutations were considered pathogenic, 8/26 likely-pathogenic, and 9/26 VUS. The most frequent variants in patients with LC-FAOD were p.Glu510Gln present in six alleles (four patients) in the HADHA gene, followed by p.Glu285Gln present in four alleles (three patients) in the ACADVL gene. The rate of LC-FAOD molecular diagnoses varied with age: 10,5% <1 year, 4,1% 1-12 years, 4,0% 13-20 years, 6,7% 21-40 years, and 10,4% 8805,40 years.

Conclusão: These results demonstrate the diverse composition of gene variants in patients referred for LC-FAOD genetic testing. The higher LC-FAOD genetic diagnosis rates in adolescents/adults shows the late diagnosis of these conditions that are currently not screened in the Brazilian NBS program.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: TEMA LIVRE DE APRESENTAÇÃO ORAL

TL-22 - LONG-TERM CATCH-UP GROWTH IN CHILDREN WITH ACID SPHINGOMYELINASE DEFICIENCY TREATED WITH OLIPUDASE ALFA ENZYME REPLACEMENT THERAPY IN THE ASCEND-PEDS TRIAL

ROBERTO GIUGLIANI (UFRGS), GEORGE DIAZ (MOUNT SINAI SCHOOL OF MEDICINE), NATHALIE GUFFON (REFERENCE CENTER OF INHERITED METABOLIC DISEASES), SIMON JONES (ST MARY'S HOSPITAL), MARGARETH MCGOVERN (YALE SCHOOL OF MEDICINE), EUGEN MENGEL (SPHINCS), MAURIZIO SCARPA (UNIVERSITY HOSPITAL OF UDINE), PETER WITTERS (UNIVERSITY HOSPITALS LEUVEN), ABHIMANYU YARRAMANENI (SANOFI), MONICA KUMAR (SANOFI)

Introdução: Acid sphingomyelinase de64257,ciency (ASMD) is a debilitating lysosomal storage disease with progressive visceral, hematologic, and pulmonary dysfunction across a disease spectrum, including neuropathic manifestations in particularly severe cases. Growth deficits and delayed puberty are common, in a prospective ASMD natural history study, mean height Z-scores were -0.9 in children aged 6-11 and -2.7 in children aged 12-17 with little catch-up growth over time. Olipudase alfa, intravenous recombinant human ASM (Sanofi), was recently approved in over 35 countries, including Brazil, as treatment for the non-central nervous system manifestations of ASMD. An international, open-label, dose-escalated trial in 20 children with chronic ASMD demonstrated significant clinical improvements during year 1 of treatment. All 20 patients continue treatment in a long-term study (NCT02004704/Sanofi).

Objetivos: We report long-term growth outcomes in olipudase-alfa-treated children from the ASCEND-Peds trial and extension.

Metodologia: Height Z-score and bone age (assessed by hand x-ray) were assessed after 2 years on olipudase alfa and as of the most recent database lock (March 2022).

Resultados: Because enrolment spanned 3 years, time on treatment ranged from 2.5 to 5.7 years (mean 4.0 ± 1.2). At ASCEND-Peds baseline, age ranged from 1.5-17.5 years, mean height Z-score was -2.1 ± 0.8 (min-max: -3.8 to -1.0). Height Z-score improved over time in all patients (least-square mean \pm SE 2-year increase: 1.17 ± 0.12 , $p < 0.0001$). At baseline, 10/20 patients had Z-scores ≤ -2 (short stature definition) versus 1/20 at the time of data lock. Two of three adolescents who turned 19 years of age, which is the WHO height Z-score calculator age cut-off, before data lock continued to grow (5cm and 9cm). For all patients, the difference between actual age and bone age improved from a mean \pm SD of -24.4 ± 18.4 months at ASCEND-Peds baseline to 17.0 ± 16.0 months at 2 years (least-square mean difference from baseline \pm SE= 8.6 ± 2.8 , nominal $P=0.0065$). At 2 years, spleen and liver volume decreased in all patients, lung function and imaging, lipid profiles, liver function tests, and plasma disease biomarkers also improved. Over 99% of adverse events were mild or moderate. Four patients had seven treatment-related serious adverse events, no adverse event led to treatment discontinuation. One infant with an anaphylactic reaction was successfully desensitized and reached target dose.

Conclusão: All 20 children showed marked catch-up growth and bone maturation.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: TEMA LIVRE DE APRESENTAÇÃO ORAL

TL-23 - HOW IS ADHERENCE TO TREATMENT AND THE QUALITY OF LIFE OF PKU PATIENTS IN THE FEDERAL DISTRICT? MONIQUE POUBEL (ESCS), ADRIANA HAACK (ESCS)

Introdução: In phenylketonuria (PKU), rigorous and demanding treatment and mild cognitive alterations can affect treatment adherence and health-related quality of life (HRQoL) of patients and their families (2).

Objetivos: To evaluate adherence to treatment and HRQoL of patients with PKU and their caregivers in the Federal District.

Metodologia: Cross-sectional study carried out at Hospital de Apoio de Brasília/SES-DF, examined adherence to treatment and HRQoL of 51 PKU patients with PKU-QOL questionnaire. These results were correlated to two indicators of adherence to treatment, the self-rated health status domain and the median concentration of PHE in the four-year period (2018-2021). Patients were considered adherent or non-adherent according to the median concentration of phenylalanine in the four-year period (2018-2021). Adherence was assessed according to target levels of PHE described in the ACMG guidelines (3).

Resultados: Children, adolescents and adults achieved treatment adherence percentages of 62.5%, 63.6% and 18.8%, respectively. There was no significant correlation between the PKU-QOL-Child domains. In adolescents, there was a correlation between the self-rated health status score and the domains Lack of concentration ($p=0.002$, $r_s=0.820$), Slow thinking ($p=0.003$, $r_s=0.803$), Anxiety ($p=0.002$, $r_s=0.820$), Emotional impact of PKU ($p=0.001$, $r_s=0.833$), Social impact of PKU ($p=0.005$, $r_s=0.777$), Adherence to supplements ($p=0.031$, $r_s=0.647$), Social impact of protein restriction ($p=0.004$, $r_s=0.787$). Among adults, there was a correlation between the domains Anxiety - levels of PHE ($p=0.019$, $r_s=0.719$), Financial impact of PKU ($p=0.045$, $r_s=0.642$) and General difficulty in following dietary protein restriction ($p=0.030$, $r_s=0.682$), between caregivers, with the domains Irritability ($p=0.000$, $r_s=0.636$), Moodiness ($p=0.000$, $r_s=0.712$), Adherence to protein restriction ($p=0.004$, $r_s=0.543$). As for the association with the Quadrennial PHE Median, among adults, there was a positive association for Practical impact of PKU ($p=0.038$, $r_s=0.659$) and Food temptation ($p=0.031$, $r_s=0.678$) and among caregivers, for Anxiety ($p=0.031$, $r_s=0.424$).

Conclusão: This is the first Brazilian study that correlates diet adherence and HRQoL with the specific PKU-QOL questionnaire. The adherence percentages found were significantly lower than that described in a European multicenter study (5). Correlations suggest a worse perception of health status, significant emotional, social, financial and general impact of PKU in the sample. Adherence to treatment in PKU negatively affected HRQoL, these findings may be related to the reality of treatment resources in Brazil, where there is no availability of protein supplements with better palatability, special low-protein foods and expanded access to medications for PKU.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: TEMA LIVRE DE APRESENTAÇÃO ORAL

TL-24 - INVESTIGAÇÃO DE ERROS INATOS DO METABOLISMO PELO PROJETO GENOMAS RAROS: RESULTADOS DE 32 MESES DE UM CENTRO DE REFERÊNCIA

THIAGO OLIVEIRA SILVA (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), CARLOS ASCHOFF (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), LEONARDO MEDEIROS (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), FABIANO POSWAR (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), CAROLINA SOUZA (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), DÉVORA RANDON (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), FERNANDA SPERB-LUDWIG (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), FILIPPO PINTO E VAIRO (MAYO CLINIC), BRAZILIAN RARE GENOMES PROJECT CONSORTIUM (HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN), IDA SCHWARTZ (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL)

Introdução: Os erros inatos do metabolismo (EIM) correspondem a mais de 1.500 doenças raras, a maioria de elevada morbidade e mortalidade. Embora desafiador, devido à complexidade da investigação, o diagnóstico é fundamental, considerando que muitos EIM têm tratamento específico, que, se ofertado de maneira adequada e oportuna, modifica a história natural da doença e possibilita melhora na qualidade de vida e sobrevida. Algumas técnicas de diagnóstico genético, como cariótipo e microarray, usualmente não são resolutivas para EIM, com necessidade de exames mais avançados, porém de baixa acessibilidade e alto custo, como o sequenciamento de genoma (GS). No contexto de saúde pública, para muitos casos o diagnóstico só é possível por projetos de pesquisa.

Objetivos: Investigação etiológica de pacientes com suspeita de EIM, com uso de GS.

Metodologia: Amostra por conveniência, de centro de referência em EIM em hospital terciário do Sistema Único de Saúde (SUS). Coleta de amostra biológica (para extração de DNA e RNA) de probandos e, quando possível, seus genitores. Dados genotípicos gerados pelo Projeto Genomas Raros, através de GS, com biblioteca Truseq DNA PCR-free (Illumina) e classificação de variantes conforme critérios do American College of Medical Genetics and Genomics/Association for Molecular Pathology. Após liberação dos resultados, revisão dos dados genotípicos e fenotípicos pelo grupo de pesquisa e colaboradores do centro.

Resultados: De novembro de 2020 a junho de 2023, foram incluídos 129 probandos, sendo 72 homens (56%) e 57 mulheres (44%). Foram liberados 67/129 resultados (52%), com média de 361 dias (28 dias para 11/67 casos urgentes). Foram considerados conclusivos para a investigação solicitada 32/67 casos (48%), com 7/32 apresentando pelo menos 1 variante intrônica (22%). Entre os diagnósticos conclusivos, estão algumas doenças neurometabólicas relativamente mais raras, como Galactosemia não clássica (gene GALK1), Deficiência do complexo mitocondrial 4 nuclear 1 (SURF1), Neurodegeneração por acúmulo de ferro (PANK2 e C19orf12), Deficiência de proteína D-bifuncional (HSD17B4) e Deficiência mitocondrial de enoil-CoA hidratase 1 de cadeia curta (ECHS1), e algumas sem diagnóstico bioquímico e/ou por imagem reconhecível ou que estivesse disponível no centro, como Síndrome CAPOS (ATP1A3), Deficiência de piruvato quinase (PKLR) e Neuropatia axonal gigante (GAN).

Conclusão: Em muitos serviços de doenças genéticas e/ou raras do SUS, o acesso a técnicas de diagnóstico genético, principalmente GS, é limitado. Contudo, tecnologias de sequenciamento de nova geração aumentam substancialmente a taxa de diagnóstico de doenças neurometabólicas, sendo que, no presente estudo, em torno de 50% dos casos foram conclusivos através de GS. Para estes, a resolução possibilitou o aconselhamento genético, a definição de um plano de acompanhamento e, eventualmente, a instituição de um tratamento específico.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: TEMA LIVRE DE APRESENTAÇÃO ORAL

TL-25 - DIFICULDADES DOS PROFISSIONAIS ENVOLVIDOS NO TESTE DO PEZINHO DE UM SERVIÇO DE REFERÊNCIA EM TRIAGEM NEONATAL

SANDRA CRISTINA VEIGA DE OLIVEIRA SANTOS (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS), VANESSA GIMENES GOMES BRILHANTE (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS), SHIRLEY NUNES DOS SANTOS (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS), MARCELLE CRISTINE NABAS (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS)

Introdução: O Serviço de Referência em Triagem Neonatal (SRTN) é responsável por um território de abrangência de cobertura regional, pela qualidade de todo o procedimento diagnóstico do Teste do Pezinho (TP) e pela capacitação dos profissionais dos pontos de coleta que fazem parte do seu território. O enfermeiro do SRTN é o profissional qualificado para capacitar a equipe de enfermagem dos pontos de coleta em todo o procedimento do TP, visando evitar os erros que levam a resultados alterados e atrasos no diagnóstico.

Objetivos: Identificar as dificuldades dos profissionais envolvidos no TP dos pontos de coleta da área de abrangência de um SRTN do interior do Estado de São Paulo e propor estratégias para mitigá-las.

Metodologia: Estudo descritivo, transversal realizado com os profissionais dos 835 pontos de coleta pertencentes ao território de um SRTN do interior do Estado de São Paulo. No mês de maio de 2023, foi enviado aos profissionais um formulário com a pergunta norteadora: Informe as dificuldades que o seu ponto de coleta enfrenta em relação aos itens abaixo (assinale uma ou mais questões).

Resultados: Nos itens função e tempo de atuação no TP, houve 109 respondentes dos 835 formulários enviados. Destes, 44% são Enfermeiros, 31,2% Técnicos de Enfermagem, 13,8% Auxiliares de Enfermagem, 9,2% Coordenação, 0,9% Auxiliar de Laboratório e 0,9% Auxiliar Administrativo. No item tempo de atuação no TP: 64,8% têm o tempo superior a 3 anos, 18,5% de 1 a 3 anos, 13,9% de 1 a 6 meses e 2,8% de 6 a 12 meses. Obteve-se 90 respondentes da pergunta norteadora. As principais dificuldades relatadas foram: convocação das famílias para coletas e consultas (34), seguimento de tempo entre a coleta do exame e sua chegada em nosso laboratório (23) e avaliação da qualidade da amostra após a coleta do exame (23), no item armazenamento (19), em transporte (19), na secagem da amostra (18) e na técnica na coleta do exame (18), preenchimento do cartão de coleta (13), acesso ao resultado de exame (9) e atualização do cadastro de informação (5).

Conclusão: Os dados apresentam um recorte da realidade da área de abrangência deste SRTN, porém são importantes indicadores no preparo das próximas capacitações. Os Indicadores de Saúde auxiliam na tomada de decisão, no planejamento estratégico e na melhoria contínua dos processos de trabalho. O aumento do número de capacitações oferecidas pelo enfermeiro durante o ano em diferentes modalidades, a confecção de materiais educativos para distribuição aos pontos de coleta, uma maior divulgação das mídias sociais e envio semestral do instrumento avaliativo são algumas das estratégias que os enfermeiros do SRTN podem estruturar para qualificar o trabalho das equipes de enfermagem responsáveis pelas etapas do TP.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: TEMA LIVRE DE APRESENTAÇÃO ORAL

TL-26 - ASSISTÊNCIA DE ENFERMAGEM NO TESTE DO PEZINHO EM UM MUNICÍPIO DO TRIÂNGULO MINEIRO ALESSANDRA BERNADETE TROVÓ DE MARQUI (UNIVERSIDADE FEDERAL DO TRIÂNGULO MINEIRO/UFTM), FERNANDA GOMES CARVALHO (UFTM)

Introdução: O Teste do Pezinho, incluso na triagem neonatal, tem a finalidade de detectar, de forma precoce, doenças que geralmente são assintomáticas ao nascimento e tem potencial de causar lesões irreversíveis ao neonato, como a deficiência intelectual. A Enfermagem exerce um papel fundamental para que se obtenha sucesso na triagem pois esse profissional tem interação direta com a gestante, recém-nascido e puérpera podendo atuar desde a orientação ainda no pré-natal, na maternidade até a realização do procedimento propriamente dito. Nesse sentido, é necessário compreender a atuação da enfermagem na assistência a esse exame, uma vez que não há na literatura estudos originais com esse enfoque.

Objetivos: Nesse sentido, esse estudo tem como objetivo descrever a assistência de enfermagem na realização do Teste do Pezinho em recém-nascidos.

Metodologia: Essa pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa sob o no. CAAE: 53431121.7.0000.5154 e no. do parecer 5.142.600. É um estudo exploratório, descritivo de natureza qualitativa, tendo como participantes 22 enfermeiros lotados nas Unidades Básicas de Saúde (UBSs) do município de Uberaba/MG. Os critérios de inclusão foram: profissionais de enfermagem de nível superior vinculados as UBSs do município de Uberaba/MG, que tivessem no mínimo um ano de atuação na área do Teste do Pezinho, que aceitassem responder voluntariamente o questionário mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e que estivessem atuantes profissionalmente no momento de coleta de dados. Os critérios de exclusão foram: profissionais de enfermagem de nível técnico e médio das UBSs do município de Uberaba/MG, enfermeiros atuantes com menos de um ano no Teste do Pezinho, enfermeiros que recusassem participar do estudo e que estivessem de férias ou afastados por outro motivo (licença médica, licença maternidade, ...) no momento de coleta de dados. O instrumento de coleta de dados utilizado foi um questionário semiestruturado e para análise foram empregadas estatística descritiva e análise temática.

Resultados: Houve predomínio de enfermeiros do gênero feminino, relativamente jovens, com idades variando de 25 a 49 anos, em sua maioria casados e sem filhos, com tempo de atuação expressivo na área de Teste do Pezinho e qualificação em saúde pública. A análise das respostas dos enfermeiros em relação a assistência de enfermagem permitiu a aglutinação dos dados em cinco categorias: 1) Graduação e Capacitação, 2) Informação aos Pais, 3) Desafios e Obstáculos, 4) Impactos da Pandemia e 5) Percepção e Perspectivas da Equipe de Enfermagem.

Conclusão: Em síntese, o estudo evidencia que os enfermeiros prestam uma assistência adequada no Teste do Pezinho, atendendo de forma holística e qualificada o binômio mãe/neonato. Os dados demonstram a relevância da qualificação para o protagonismo do enfermeiro na área de saúde materno infantil.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: TEMA LIVRE DE APRESENTAÇÃO ORAL

TL-27 - TRANSTORNO DO SONO-VIGILIA DE ADOLESCENTES NO PERÍODO PÓS-ISOLAMENTO SOCIAL E SUA POTENCIAL RELAÇÃO COM GENES DO CICLO CIRCADIANO

ALAN VINICIUS ASSUNÇÃO-LUIS (ESCOLA DE ENFERMAGEM DE RIBEIRÃO PRETO, UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), MARIANA MATOS GONZALEZ (ESCOLA DE ENFERMAGEM DE RIBEIRÃO PRETO, UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), MILENA JORGE SIMÕES FLÓRIA (ESCOLA DE ENFERMAGEM DE RIBEIRÃO PRETO, UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), JULIA APARECIDA PEREIRA (ESCOLA DE ENFERMAGEM DE RIBEIRÃO PRETO, UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), MARINA TERESA AURES DE SILVA (ESCOLA DE ENFERMAGEM DE RIBEIRÃO PRETO, UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO)

Introdução: Nas últimas décadas foi observado um crescente aumento do uso das tecnologias digitais da informação (TDICS), sobretudo entre adolescentes, que já nasceram inseridos nesse ambiente digital. Soma-se a isso o recente período pandêmico, que atuou como fator promotor no aumento do uso de TDICS, seja por consequência do isolamento social ou pela transição de todas as atividades educacionais para o modelo remoto. Cabe destacar outro fenômeno que ocorreu no referido período, o aumento dos transtornos mentais, especialmente nessa população, que se encontra em uma janela de vulnerabilidade para o desenvolvimento de tais transtornos, principalmente os transtornos do sono-vigília. Sua etiologia é multifatorial, sendo os fatores genéticos modulados por gatilhos ambientais. Tais informações têm conduzido a investigações recentes sobre o impacto da relação entre o ambiente e fatores genéticos, no adoecimento mental da população infanto-juvenil, buscando-se identificar biomarcadores, tais como os polimorfismo de nucleotídeo único identificados nos genes CLOCK, BMAL1 e CRY1, responsáveis por formar o complexo CRY-CLOCK-BMAL1, que regula o funcionamento do ciclo circadiano.

Objetivos: Dessa forma, o presente estudo buscou avaliar a prevalência dos transtornos do sono-vigília, o impacto da TDICS, à luz de potenciais relações com esses genes.

Metodologia: Após aprovação de comitê de ética em pesquisa, estudantes do ensino médio, de escolas públicas e privadas, do mesmo distrito escolar, com idade entre 13-18 anos, foram convidados a participar. Os dados foram coletados por meio de questionários para caracterizar a amostra e o uso de TDICS, além da escala Adolescents and Young Adults Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), respondidos na plataforma REDCap. Utilizou-se estatística descritiva para caracterização dos participantes, segundo variáveis sociodemográficas e para identificação de diferenças significativas, os testes de Kruskal-Wallis e Mann-Whitney, sendo considerados valores de p menores que 0,05.

Resultados: Identificou-se que 74,2% (N=218) passavam de seis a mais de 10 horas/dia em contato com o celular. A maioria (N=305, 98%) relatou algum transtorno do sono-vigília, 92% apresentaram média de duração 6h/noite. Quanto à correlação entre o uso das TDICS e a qualidade do sono, 91% (N=220) daqueles que relataram maior uso de celulares, durante suas atividades diárias apresentaram PSQI>5, 84% da população não-heterossexual apresentou escores superiores na PSQI, quando comparados à heterossexual (54%), indicando maior prevalência dos transtornos.

Conclusão: Até o presente momento, não foi possível obter dados das análises genéticas. Contudo devido aos resultados apresentados enfatiza-se a relevância de futuras pesquisas que procurem investigar as possíveis relações de transtorno do sono-vigília com os polimorfismos dos genes supracitados e o impacto das TDICS, visando o delineamento de melhores estratégias e políticas públicas para a promoção da saúde mental no ambiente acadêmico.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: TEMA LIVRE DE APRESENTAÇÃO ORAL

TL-28 - A IMPORTÂNCIA DO HEREDOGRAMA NA TOMADA DE DECISÃO PARA DELINEAMENTO DO RASTREAMENTO GENÉTICO NO PROGRAMA DE ACONSELHAMENTO GENÉTICO: UM RELATO DE CASO

GISELLE GOSI (ONCOCLÍNICAS), MARCELA BULÇÃO (ONCOCLÍNICAS), BERNARDO GARICOCHEA (ONCOCLÍNICAS)

Introdução: O câncer é uma das principais causas de morbimortalidade em todo o mundo, e sua incidência continua a aumentar. O rastreamento genético visa identificar alterações genéticas permitindo a identificação de indivíduos com mais risco de desenvolver câncer, bem como a personalização de tratamentos, levando a melhores resultados para os pacientes. A construção precisa do heredograma, através da coleta de informações detalhadas sobre o histórico familiar dos pacientes, assim como a sua correta interpretação, é uma ferramenta essencial para a identificação de padrões hereditários e, conseqüentemente, para a triagem dos indivíduos de uma família com indicação de rastreamento genético.

Objetivos: Paciente do sexo feminino, 48 anos, assintomática, com nódulos mamários, tendo histórico de intervenções cirúrgicas prévias, sem relevância e não relacionadas a mama, iniciou acompanhamento e nosso programa de aconselhamento genético. Realizada consulta de enfermagem, com coleta de histórico de saúde pessoal e familiar, com subsequente construção do heredograma na base de dados do software Progeny Versão 11.3.6.2. A família materna da paciente apresentava muitos casos de câncer em topografias distintas em idades mais avançadas, sugerindo alguma síndrome mais complexa, ou com alelo de penetrância mais baixa e composto por fenocópias. Após análise e interpretação dos dados foi definido que seria realizada, inicialmente, apenas na mãe da paciente, testagem por painel hereditário ampliado - sequenciamento de nova geração (Next Generation Sequencing-NGS) para detecção de mutações pontuais, indels e variação do número de cópias (Copy Number Variations-CNVs). Na análise do exame foram detectadas cinco variantes de significado incerto (VUS) em heterozigose: c.4414T>G, p.Leu1472Val no gene ATM, c.2307G>T, p.Glu769Asp no gene FANCD2, c.40C>T, p.Leu14Phe no gene FH, c.29A>G, p.Asp10Gly no gene MITF e c.468T>G, p.Ile156Met no gene RECQL.

Resultados: O heredograma ajudou na assertividade da seleção do membro da família para o estudo genético, pois o teste germinativo da mãe da paciente revelou cinco VUS em genes diferentes, todas extremamente raras e com estudos in silico sugerindo não terem efeito deletério, portanto, apesar da grande complexidade de análise de tantas variantes, nenhuma delas parece ter relação com o fenótipo da mãe e de sua família, portanto, não há necessidade de realização de teste genético na paciente e outros familiares.

Conclusão: A consulta de enfermagem, com coleta do histórico familiar e construção do heredograma, foi essencial para determinar a conduta a ser tomada, iniciando pela testagem germinativa da mãe da paciente. Sem o heredograma, poderíamos incorrer no erro de iniciar a testagem pela paciente, o que, após o resultado, levaria a provável indicação de outros membros da família, ocasionando custo financeiro adicional para realização dos testes, fator este, que leva, muitas vezes, a não rastreabilidade das mutações genéticas por muitas famílias.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: TEMA LIVRE DE APRESENTAÇÃO ORAL

TL-29 - O PAPEL DO HEREDOGRAMA NA IDENTIFICAÇÃO DOS PADRÕES DE HEREDITARIEDADE PARA SELEÇÃO DE INDIVÍDUOS INDICADOS A TESTAGEM DE VARIANTES GENÉTICAS DO BRCA1 E BRCA2

GISELLE GOSI (ONCOCLÍNICAS), MARCELA BULÇÃO (ONCOCLÍNICAS), BERNARDO GARICOCHEA (ONCOCLÍNICAS)

Introdução: A genética desempenha um papel fundamental na compreensão das doenças e no cuidado de saúde. O heredograma é uma ferramenta importante na identificação de padrões hereditários de doenças.

Objetivos: Identificar, através da história de saúde e construção do heredograma, padrões de hereditariedade e determinar se há um risco aumentado de mutações em BRCA, para encaminhamento ao rastreamento genético e identificação de variantes relacionadas ao BRCA1 e BRCA2.

Metodologia: Estudo prospectivo observacional, do período de janeiro/2020 a abril/2023, de pacientes participantes de um programa de aconselhamento genético com CID10 C50 – Neoplasia de mama, através da construção e análise de heredograma no software Progeny e dos resultados dos exames de testagem genética.

Resultados: Foram registrados 155 pacientes de mama, todas do sexo feminino, com idade média de 55 anos, e 33 (21%) apresentaram algum tipo de variante patogênica (VP) ou variante provavelmente patogênica (VPP). Dentre esses que apresentaram VP ou VPP, 13 (39%) tiveram variantes relacionadas ao BRCA1 ou BRCA2.

Conclusão: Através desse estudo, a unidade em questão, conseguiu direcionar adequadamente 13 famílias (8% do total dos pacientes acompanhados) que apresentaram VP ou VPP em BRCA1 e BRCA2, para o rastreio e prevenção de possíveis diagnósticos de câncer relacionados, além de prover orientações e manejos para o acompanhamento a longo prazo, seja com exames de imagem como ressonâncias e ultrassonografias, e ou, cirurgias redutoras de risco, além de orientações de hábitos de vida, como alimentação balanceada, atividade física e outras. O aconselhamento genético e a testagem de BRCA não devem ser vistos de forma isolada, a análise do histórico familiar por meio do heredograma é essencial para a indicação assertiva do rastreamento genético. Ao construir um heredograma, é importante coletar informações sobre a ocorrência de câncer de mama, ovário e outros tipos de câncer na família. Isso inclui dados sobre o grau de parentesco, idade de diagnóstico, idade no momento do óbito, entre outros. No caso específico da testagem de BRCA, o heredograma desempenha um papel fundamental para o aconselhamento genético, permitindo um melhor entendimento da hereditariedade do câncer de mama e ovário associado às mutações nesses genes. Mutações nos genes BRCA1 e BRCA2 podem aumentar significativamente o risco de desenvolver câncer de mama e ovário em mulheres, bem como câncer de próstata e outros tipos de câncer em homens. Ao realizar a testagem de BRCA, é possível identificar se uma pessoa carrega essas mutações, permitindo um melhor monitoramento e tratamento precoce caso necessário. O aconselhamento genético baseado no heredograma é crucial para fornecer informações precisas e personalizadas aos pacientes e suas famílias. Ele permite a identificação de indivíduos com maior risco genético, possibilitando o desenvolvimento de estratégias de prevenção e detecção precoce.

TRABALHOS CIENTÍFICOS: TEMA LIVRE DE APRESENTAÇÃO ORAL

TL-30 - IDENTIFICANDO A NEUROFIBROMATOSE: - NÃO SABIA NADA DESTA DOENÇA NA MINHA FAMÍLIA!

GABRIELLE DOS SANTOS CORREIA (UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE), LEILA LEONTINA DO COUTO BÁRCIA (UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE), LETÍCIA ABREU DA SILVA (UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE), VITOR DE OLIVEIRA BASTOS (UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE), MARIANA LOPES DE OLIVEIRA (UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE), MARIA EDUARDA SILVA MENEZES (UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE), QUEZIA FALCÃO SOARES (UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE), BRUNA COSTA PEREIRA DE MELO (UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE), VITÓRIA APARECIDA MONTEIRO COELHO (UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE), ALINE CERQUEIRA SANTOS SANTANA DA SILVA (UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE)

Introdução: A Neurofibromatose ou doença Von Recklinghausen é uma doença rara. O gene responsável pela neurofibromatose tipo 1, designada NF1, está localizado no braço longo do cromossomo 17 em 17q11.2 e codifica uma proteína que possui 2.818 aminoácidos e massa molecular de 327 kDa (quilo Dalton), denominada neurofibromina. Expressa-se em neurônios, células de Schwann, oligodendrócitos e astrócitos. Se subdivide em 3 tipos: a neurofibromatose 1, neurofibromatose 2 e a Schwannmatose. Conhecida como uma doença hereditária autossômica dominante é causada por uma mutação de um gene que codifica uma proteína que atua como supressor tumoral.

Objetivos: Este estudo objetiva-se descrever, através de uma abordagem qualitativa, o caso de duas crianças portadoras de neurofibromatose hospedadas com seu familiar em casa de apoio, durante investigação diagnóstica na cidade do Rio de Janeiro.

Resultados: O caso foi selecionado pois uma das crianças de 7 anos apresentava quadro de dor intensa nas mãos sem diagnóstico fechado e outro irmão adolescente de 15 anos em investigação de tumor cerebral. Após avaliação oncológica, foram encaminhados para o aconselhamento genético. Foram identificadas manchas hipercrômicas tipo “café com leite”, nódulos de Lich nas duas crianças e história familiar positiva para neurofibromatose. A mãe foi identificada como portadora, além de outros familiares. A família é acompanhada no serviço de aconselhamento genético e outras especialidades em instituição pública. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa nº parecer: 3.302.321 e CAAE:07017818.9.0000.5243.

Conclusão: É uma condição genética hereditária e rara. Com sinais presentes na pele com neurofibromas, manchas “café com leite” (MCCL) em 95% dos casos e sardas axilares, nos olhos, os nódulos de Lisch e os gliomas ópticos, no sistema nervoso central, os defeitos vasculares, tumores cerebrais, macrocefalia com dificuldades de aprendizagem, retardo mental, cefaleia e epilepsia, nos ossos, a escoliose, o peito escavado, os tumores paraespinhais, a pseudoartrose, os genos valgo e varo. Problemas da fala, puberdade precoce ou atrasada, hipertensão arterial, neurofibromas intestinais e distúrbios da função, ocasionados por neurofibromas plexiformes. O aconselhamento genético é indicado para confirmar portadores e familiares afetados através do heredograma. Ainda existe dificuldade na investigação molecular relacionado a custos. Alertar sobre a transmissão da mutação é o ponto central do aconselhamento genético além de particularidades da neurofibromatose para os familiares. Identificar portadores de neurofibromatose, a diversidade dos sinais e sintomas, a informação sobre o aspecto hereditário pode mudar condutas terapêuticas e reprodutivas dos probandos.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: CASOS SEM DIAGNÓSTICO

CSD-01 - RELATO DE CASO SEM DIAGNÓSTICO

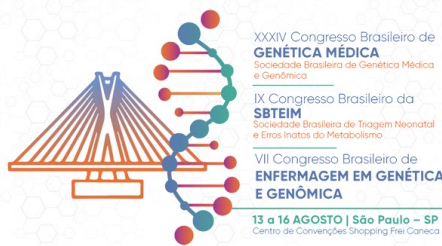
THAYSE BARRA MUNIZ (FACULDADE DO BAIXO PARNAÍBA), DIEGO SOUSA CAMPOS (FACULDADE DO BAIXO PARNAÍBA), FERNANDA SILVA DOS SANTOS (FACULDADE DO BAIXO PARNAÍBA), RÔMULO HENRIQUE SILVA LIMA (FACULDADE DO BAIXO PARNAÍBA)

Introdução: Criança atualmente com 5 anos e 9 meses, sexo masculino, nascido de parto cesárea (38 semanas e 2 dias), APGAR 9/10, peso 3.160kg, 49cm de comprimento e 34,5 perímetros cefálico. Histórico familiar de diabetes mellitus tipo 2 e hipertensão arterial na linhagem paterna (pai, tios e avó), e avô falecido aos 38 anos por infarto, portador de doença degenerativa que afetava os músculos.

Objetivos: Não apresentou alteração no teste de triagem neonatal. Durante as 72 horas de internação pós-parto, alimentado em regime de aleitamento materno exclusivo, livre demanda, o recém-nascido teve vários episódios de vômitos em jatos e irritabilidade. Com 5 dias após o nascimento, foi levado ao pediatra que constatou refluxo e orientou a manter a criança em posição ereta por mais tempo após as mamadas. Em amamentação exclusiva, aos 7 dias apresentou sangue nas fezes. Aos 45 dias, apresentando vômito em jatos, sangue nas fezes, irritabilidade e choro constante, o lactente foi diagnosticado com Alergia à Proteína do Leite de Vaca (APLV), por uma gastropediatra. Ainda em amamentação exclusiva a mãe orientada pela médica passou a fazer dieta sem leite, ovo, soja, carne vermelha e peixe. Não houve melhora significativa com a dieta. Aos dois meses, após a vacina rotavírus, deu entrada na emergência evacuando muito sangue. Após 2 meses, o sangramento cessou e foi detectado apenas em exame de sangue oculto. Aos 6 meses, em consulta com gastroenterologia pediátrica, foi identificado baixa estatura e iniciado fórmula de aminoácidos como alimento complementar. Aos 7 meses foi iniciado a introdução alimentar de forma lenta e gradual. Durante esse período a criança ainda apresentava vômitos em jatos e sangue oculto nas fezes. Aos 13 meses apresentou conjunto de sinais de atraso do neurodesenvolvimento, e teve diagnóstico de autismo.

Resultados: Exames realizados: Cariótipo com Banda G: Metáfases Analisadas: 20, Resultado: 46, XY, Observação: Cariótipo masculino sem anormalidades nas células analisadas. Síndrome do X-Frágil (expansão FMR1): Resultado: Não foram encontradas expansões patogênicas no gene FMR1. Array (SNP Array de Alta Densidade): Resultado: Negativo (exame normal para o sexo masculino). Painel de Doenças Tratáveis: Resultado: Foi identificada, em hemizigose, no gene HCFC1 (host cell factor C1, OMIM* 300019).

Conclusão: Em hipótese diagnóstica de Homocisteinemia e Acidemia Metilmalônica, a criança passou a fazer dieta hipoproteica e reposição de metilcobalamina (via subcutânea 2x na semana), e uso de L-Carnitina (via oral). Não obteve bons resultados com uso da medicação, apresentando quadro de hipotermia após uso de metilcobalamina e diarreia com o uso de L-carnitina acima de 3ml. Sem diagnóstico fechado, atualmente a criança encontra-se com anemia e com quadros de infecções recorrentes.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: CASOS SEM DIAGNÓSTICO

CSD-02 - CASE REPORT OF A POSSIBLE KARTAGENER SYNDROME CASE

MATHEUS GABRIEL CASTRO BEZERRA (FACULDADE DE MEDICINA, UFMT), AMANDA HELENA LAMEIRO DIZ (FACULDADE DE MEDICINA, UFMT), RAUL KONRAD GONZAGA (FACULDADE DE MEDICINA, UFMT), GABRIEL BOVOLON DE LIMA (FACULDADE DE MEDICINA, UFMT), LUIZA SANTOS RODRIGUES (FACULDADE DE MEDICINA, UFMT), SAMARA ALVES BASTOS (FACULDADE DE MEDICINA, UFMT), LUAN JUNIOR PEREIRA BITTENCOURT (FACULDADE DE MEDICINA, UFMT), BIANCA BORSATTO GALERA (FACULDADE DE MEDICINA, UFMT), GLAUCIA CHİYOKO AKUTAGAVA-MARTINS (FACULDADE DE MEDICINA, UFMT), MARCIAL FRANCIS GALERA (DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA, FACULDADE DE MEDICINA, UFMT)

Introdução: Primary ciliary dyskinesia (PCD) is a disorder in which different parts of the primary ciliary apparatus, most often the dynein arms, are non-functional. The cilia are highly complex structures composed of around 100 polypeptides. According to OMIM, mutation in over 90 different loci have been identified in PCD patients so far. In most loci, inheritance is autosomal recessive, but some segregate in X-linked recessive or even autosomal dominant pattern. The most common symptom is chronic otosinopulmonary disease caused by mucus and bacteria retention in the respiratory tract due to impaired ciliary function. Proper ciliary movement is also required for normal visceral asymmetry, compromised ciliary function may result in reversed left-right positioning during embryogenesis. When both PCD and situs inversus are present, in about 50% of PCD cases, the condition is termed Kartagener syndrome.

Objetivos: A female patient, 8 years old, was referred to the Genetics Outpatient Clinic of Hospital Universitário Júlio Müller (HUJM, Cuiabá-MT, Brazil) for evaluation. The patient was born at term from an uneventful pregnancy, the second child of a mother with no history of miscarriages. At birth, right palpebral ptosis and difficulties with sucking and swallowing during breastfeeding were evident. She was hospitalized several times due to recurrent respiratory tract infections. There is evidence of developmental delay, as crawling and ambulation abilities were developed at the age of 2 and 3 years, respectively. X-rays and ultrasound evidenced dextrocardia and situs inversus totalis. Karyotype is 46,XX with no evidence of structural abnormalities.

Resultados: Recurrent respiratory tract infections are the main characteristic of PCD. This is also a common feature of cystic fibrosis (OMIM 219700) and cri-du-chat syndrome (OMIM 123450), so both conditions must be considered in differential diagnosis of PCD. However, there is no situs abnormalities in these conditions. The presence of both respiratory tract infections and situs inversus totalis are strong indicatives of Kartagener syndrome.

Conclusão: The patient reported herein is a possible case of Kartagener syndrome and is on a regular follow-up schedule with primary and specialized healthcare providers. Molecular testing for PCD is required to identify the causative mutation and to allow for proper genetic counseling.

CSD-03 - GÊMEOS MONOZIGÓTICOS DISCORDANTES PARA DISPLASIA ESQUELÉTICA RARA

BRUNO MARCARINI (INSTITUTO DA CRIANÇA, HCFMUSP), ISABELA PASA (INSTITUTO DA CRIANÇA, HCFMUSP), GUILHERME YAMAMOTO (INSTITUTO DA CRIANÇA, HCFMUSP, CENTRO DE PESQUISA SOBRE O GENOMA HUMANO E CÉLULAS TRONCO, INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS, USP), JOSÉ RICARDO CERONI (INSTITUTO DA CRIANÇA, HCFMUSP, HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN), ANA KREPISCHI (CENTRO DE PESQUISA SOBRE O GENOMA HUMANO E CÉLULAS TRONCO, INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS, USP), RACHEL HONJO (INSTITUTO DA CRIANÇA, HCFMUSP), LUIZ ANTONIO OLIVEIRA (INSTITUTO DA CRIANÇA, HCFMUSP), PROJETO GENOMAS RAROS GRAR (HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN), CHONG AE KIM (INSTITUTO DA CRIANÇA, HCFMUSP), DEBORA ROMEO BERTOLA (INSTITUTO DA CRIANÇA, HCFMUSP, CENTRO DE PESQUISA SOBRE O GENOMA HUMANO E CÉLULAS TRONCO, INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS, USP)

Introdução: INTRODUÇÃO: Descrevemos a avaliação e investigação de probando que exhibe uma combinação complexa de alterações esqueléticas, assemelhando-se a fenótipo de displasia acromesomélica Grebe-like, sem padrão definido na literatura.

Objetivos: DESCRIÇÃO CLÍNICA: Trata-se de paciente de 20 anos, sexo masculino, gemelar monozigótico, filho de casal hígido não consanguíneo. Seu irmão não manifesta alterações clínicas ou esqueléticas dignas de nota e não há antecedentes gestacionais relevantes. Na história familiar, o pai faleceu de câncer renal aos 33 anos e não há outros casos de alterações esqueléticas. O probando apresenta baixa estatura desproporcionada de início pré-natal com encurtamento grave de membros superiores e inferiores, além de luxação de quadril bilateral e deficiência auditiva mista bilateral profunda (há malformação coclear, de canais semicirculares e de conduto auditivo). O padrão de acometimento esquelético é discordante entre membros superiores (MMSS) e inferiores (MMII), com encurtamento predominantemente rizomélico nos MMSS e mesomélico nos MMII, além de anomalias de mãos e pés. O desempenho cognitivo é adequado para a idade, atualmente é cadeirante e suas limitações são secundárias às restrições físicas. Foi alfabetizado em LIBRAS.

Resultados: EXAMES COMPLEMENTARES: Radiografia de esqueleto completo (24/10/2012): há encurtamento das tíbias e fíbulas que se apresentam grosseiras, alargadas e aparentemente fundidas, além de coalizão talocalcânea, ossos dos pés encurtados e alargados especialmente do segundo ao quinto metatarsos e das falanges proximais dos primeiros pododáctilos. Nos MMSS, os úmeros são encurtados, alargados e grosseiros, enquanto rádios e ulnas também se mostraram alargados, além disso, há coalizão ao nível do cotovelo e luxação proximal do rádio. Há deformidades nas mãos, com ossos severamente encurtados e com aspecto arredondado, sendo que à direita há sindactilia de quarto e quinto quirodáctilos. Há fusão da segunda e terceira vértebras cervicais, além de blocos parciais ao nível da região lombar entre L4 e L5. Foram realizados cariótipo banda G, SNP-Array e sequenciamento completo de genoma de ambos os irmãos, sendo que os resultados não esclarecem o diagnóstico. Foi solicitado optical genome mapping, do qual aguardamos o resultado.

Conclusão: HIPÓTESES DIAGNÓSTICAS: Displasia acromesomélica Grebe-like. Consideramos a possibilidade de um fenótipo Grebe-símile pelo acometimento de mãos com ossos de aspecto encurtado e arredondado, fusão de peças ósseas carpais e tarsais e encurtamento associado a alargamento e trabeculação grosseira de tíbias, fíbulas e úmeros. Não descartamos a possibilidade de defeito de homeotaxia, com perda do padrão de diferenciação da morfologia óssea entre mãos e pés. Do ponto de vista molecular, não se exclui a possibilidade de gene novo/expansão fenotípica, alteração de domínios topologicamente associados ou epimutações.

MATERIAL ADICIONAL: Imagens radiográficas e fotos.

CSD-04 - HIPOGLICEMIA HIPERINSULINÊMICA SINDRÔMICA EM LACTENTE SEM DIAGNÓSTICO

RODRIGO ROSA DE STEFANI (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE (HCPA)), AMARO FREIRE DE QUEIROZ JUNIOR (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE (HCPA)), CLARA CAMACHO DOS REIS (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE (HCPA)), EMILLY DE JESUS GARCIA ATAIDE (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE (HCPA)), LAÉRCIO MOREIRA CARDOSO-JÚNIOR (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE (HCPA)), TACIANA SEIXAS MAIA DA SILVA (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE (HCPA)), FABIANO DE OLIVEIRA POSWAR (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE (HCPA)), CAROLINA FISCHINGER MOURA DE SOUZA (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE (HCPA)), ROBERTO GIUGLIANI (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE (HCPA)), IDA VANESSA DOEDERLEIN SCHWARTZ (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE (HCPA))

Objetivos: Paciente do sexo feminino, três meses de idade, nascida a termo por cesárea, com 3.200 gramas, sem intercorrências durante o trabalho de parto ou necessidade de manobras de reanimação. Pré-natal adequado, sem exposição a teratógenos. Sem história familiar de doenças genéticas, nem consanguinidade relatada. Um meio-irmão materno saudável de 11 anos e relato de meio-irmã paterna falecida aos 14 anos de idade por complicações de Púrpura Trombocitopênica Trombótica. Nos primeiros dias de vida apresentou episódio de infecção do trato urinário (ITU), evoluindo para sepse neonatal. Um estudo do trato urinário foi realizado mostrando refluxo vesicoureteral grave. Foi transferida para o nosso hospital devido a episódios de hiporresponsividade, disfagia e laringomalácia associados. Durante a admissão hospitalar notou-se importante hipotonia axial, dismorfias faciais e hirsutismo dorsal. O cariótipo externo e a análise de metilação de Prader-Willi apresentaram resultados normais. Hiponatremia crônica sem etiologia definida foi diagnosticada e a reposição de sódio foi iniciada. Também foram observados episódios sugestivos de convulsões focais, com diagnóstico de epilepsia após resultado alterado de eletroencefalograma. Foi iniciado fenobarbital e a paciente manteve-se clinicamente estável, recebendo alta hospitalar com 6 meses de idade. Após três dias, voltou à emergência devido à febre persistente e nova ITU foi confirmada. Apresentou novos episódios de hiporresponsividade, com níveis séricos de sódio normais. Realizado controle glicêmico capilar e observado episódios de hipoglicemia por hiperinsulinismo. O diazóxido foi então iniciado, com bom controle da glicemia. Foram realizados testes de triagem de erros inatos do metabolismo, sem resultados relevantes, exceto por um perfil tipo I anormal na isoeletrofocalização de transferrina. Um painel multigênico mostrou variante patogênica (PVS1, PM2 e PP5) c.652A>T (p.Lys218*) em heterozigose em MPI associada a distúrbio congênito da glicosilação autossômico recessivo (MPI-CDG). Após 9 episódios de ITU e vários ciclos de antibioticoterapia, a paciente persistiu com episódios diários de febre e crescimento de bactérias resistentes nas uroculturas. Apresentou episódio agudo de rebaixamento do sensorio na presença de febre sustentada, presumido como sepse, sendo transferida para unidade de terapia intensiva pediátrica. Após cinco dias de antibioticoterapia, a febre cessou, mas a paciente persistiu em estado comatoso. A ressonância magnética encefálica mostrou áreas com hipersinal em T2/FLAIR no globo pálido, nos pedúnculos cerebrais e na substância negra. A análise do genoma completo foi realizada com prioridade, não apresentando resultados adicionais ao painel multigênico. Nas duas semanas seguintes, a paciente manteve o estado comatoso e passou a apresentar episódios de disautonomia e distúrbios hidroeletrólíticos. Infelizmente, a paciente veio a óbito aos 11 meses de idade, sem diagnóstico definido.

CSD-05 - RELATO DE ANEURISMA DE VENTRÍCULO ESQUERDO E ACHADO DE VARIANTE EM GENE DES CAROLINA BALLUZ (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE RIBEIRÃO PRETO), LISANDRA BATISTA (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE RIBEIRÃO PRETO), MINNA ROMANO (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE RIBEIRÃO PRETO)

Introdução: Aneurisma de ventrículo esquerdo (VE) é uma condição normalmente associada ao afinamento da parede ventricular em área de tecido cicatricial devido infarto miocárdico prévio. Outra condição isolada é o aneurisma congênito de VE, que possui grande variação clínica, de indivíduos assintomáticos até com arritmias ventriculares, insuficiência cardíaca, ruptura ventricular e morte súbita. 85% dos casos envolvem a região apical e parede anteroseptal. Não há etiologia genética definida.

Objetivos: Paciente masculino, 31 anos, foi encaminhado para a Genética devido recidiva de aneurisma de VE, com histórico prévio de taquicardia ventricular e história familiar inespecífica. Sem dados relevantes de antecedentes obstétricos ou desenvolvimento neuropsicomotor. Aos 16 anos iniciou com precordialgia e palpitação esporádicas, mas aos 21 anos houve episódios de aumento de intensidade desses sintomas, com necessidade de atendimento em pronto-socorro e tratado como taquiarritmia ventricular. Nestes episódios, paciente havia feito uso de substâncias como café, tereré, narguilé, maconha e bebida alcoólica. Em investigação com cardiologista, foi identificado aneurisma apical e aos 22 anos realizou primeira aneurismectomia. Aos 28 anos, apresentou novos episódios de taquiarritmia com necessidade de cardioversão elétrica. Ao exame dismorfológico, paciente emagrecido, mas sem habitus marfanoide, sem aracnodactilia e sem sinais de frouxidão ligamentar. De antecedentes pessoais, relatou 1 atropelamento em infância e 1 acidente automobilístico em fase adulta. Histórico familiar de 8 tios maternos falecidos ainda na infância por causa desconhecida. Exames complementares: Ressonância do coração em 2014: VE com dilatação leve, grande aneurisma anterolateral do VE sem sinais de ruptura e trombos no interior. Fração de ejeção de 20,2%. Tomografia de coronárias 2023: dilatação ventricular esquerda com presença de aneurisma de grandes proporções de colo largo junto a região antero-lateral basal. Painel de miocardiopatia hipertrófica com achado de variante DES:c.785A>T, p.(Glu262Val) em heterozigose e de significado incerto. Realizados exames de outras possíveis etiologias, como infecciosas, todas negativas. Realizada endoaneurismorrafia do VE e implante de CDI em 2023.

Resultados: Discussão: considerando quadro clínico inicial de taquiarritmia ventricular, cardiomiopatia dilatada e aneurisma, há dificuldade em estabelecer qual foi o achado primário. Por não haver disponibilidade de outro painel genético, foi realizado de cardiomiopatia hipertrófica, porém com VUS em gene de clínica um pouco distinta

Conclusão: Conclusão: Mesmo com exclusão de causa infecciosa, ainda há possibilidade de causa externa conforme histórico do paciente. Contudo, há também possibilidade de associação com aneurisma congênito de VE, o que poderia estar correlacionado à idade precoce e histórico familiar.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: COMPARTILHANDO EXPERIÊNCIAS

CE-01 - INCIDÊNCIA DE VARIANTES PATOGÊNICAS EM PACIENTES AVALIADOS COM PAINEL MULTIGÊNICO PARA CÂNCER DE ORIGEM HEREDITÁRIA NA GRANDE VITÓRIA – ES / MAIO DE 2015 A DEZEMBRO DE 2022

LAUZIENE ANDRADE (IFES - INSTITUTO FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO), RODRIGO PRATTE (UFES - UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO), IURI DRUMOND LOURO (UFES - UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO)

Introdução: A utilização de testes genéticos para detecção de variantes patogênicas germinativas ou somáticas tem sido amplamente utilizada em pacientes sabidamente com câncer, ou com história familiar sugestiva. Em alguns estudos estima-se que cerca de 18% dos pacientes acometidos por câncer colorretal apresentem variantes germinativas patogênicas. Entretanto, deve-se levar em consideração os casos de pacientes sem sintomas clínicos que podem ser beneficiados com os painéis multigênicos. Alguns que só teriam o seu diagnóstico em anos. Visando essas considerações esse trabalho tem por objetivo abordar a importância clínica dos painéis multigênicos nas populações com e sem sinais clínicos indicativos para neoplasias e a incidência de genes positivos nesses.gees

Objetivos: Avaliar a importância clínica, social e econômica da realização de Painéis Multigênicos para triagem de Câncer de origem Hereditária, utilizando resultados de 353 pacientes encaminhados ao Laboratório DNA Exames Genéticos em Vitória – ES, entre os meses de maio de 2015 a dezembro de 2021.

Metodologia: Nesse estudo foram avaliados 353 resultados de exames e prontuários dos pacientes que realizaram o teste genético pelo laboratório DNALab Exames Genéticos em Vitória – ES, no período de maio de 2015 a dezembro de 2022. Os testes foram realizados pelo Laboratório Invitae® Corporation, (San Francisco, CA/EU) um equipamento NGS da Illumina®. Todas as regiões foram sequenciadas com profundidade 8805,50x ou complementadas para análise adicional. O alinhamento foi realizado com base na sequência referência GRCh37. Foram incluídos no estudo pacientes de ambos os sexos, que realizaram Painel Multiplex de 80 a 84 genes relacionados a Câncer de Origem Hereditária no laboratório no período estipulado. Todos os pacientes testados correspondiam aos critérios do Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) formulado pelo NCCN.

Resultados: O grupo avaliado era composto de pessoas da faixa etária entre 11 e 95 anos, com média de idade de 52 anos. A maioria dos resultados, 42,5% (109), preenchia o intervalo entre 50 e 69 anos. Foram observados 35 pacientes com Variantes Patogênicas (13,51%), com maior distribuição dos genes RAD51C (20% - 7 pessoas), BRCA1 (20% - 7 pessoas), MUTYH (8,57% - 3 pessoas) e APC (8,57% - 1 pessoa). Genes e pseudogenes de relevância clínica e de Alta e Média Penetrância também foram observados (ATM, BRCA2, CDH1, TP53, CHECK2, MSH2 e PALB2). Os participantes do grupo masculino representaram 31,43% (11) do total de variantes patogênicas. As mulheres representaram 68,57% dos casos (24) com variantes patogênicas, com predomínio dos genes BRCA1 e RAD51C.

Conclusão: Nesse estudo quali-quantitativo dos pacientes encaminhados ao Laboratório DNA Exames Genéticos, que realizaram painel multigênico para câncer hereditário, 1 em cada 7,4 pacientes (13,51%) apresentou uma variante patogênica. Observou-se também um predomínio de variantes patogênicas dos genes CDH1 e MSH2 para os pacientes do sexo masculino.

CE-02 - DESAFIOS NA IMPLANTAÇÃO DE NOVAS TECNOLOGIAS DE DIAGNÓSTICO MOLECULAR EM UM SERVIÇO PÚBLICO DE SAÚDE (IFF/SRDR/FIOCRUZ–RJ) E SUA IMPORTÂNCIA NO CONTEXTO DAS DOENÇAS RARAS

NATANA RABELO (LABORATÓRIO DE MEDICINA GENÔMICA/IFF/FIOCRUZ), MARIA EDUARDA GOMES (LABORATÓRIO DE MEDICINA GENÔMICA/IFF/FIOCRUZ), ISABELLE MORAES (LABORATÓRIO DE MEDICINA GENÔMICA/IFF/FIOCRUZ), CARLOS ROBERTO FONSECA (UNIDADE DE GENÉTICA CLÍNICA/IFF/FIOCRUZ), FERNANDA ROLEMBERG (LABORATÓRIO DE MEDICINA GENÔMICA/IFF/FIOCRUZ), PATRICIA CORREA (UNIDADE DE GENÉTICA CLÍNICA/IFF/FIOCRUZ), ANNELESE BARTH (UNIDADE DE GENÉTICA CLÍNICA/IFF/FIOCRUZ), DAFNE HOROVITZ (UNIDADE DE GENÉTICA CLÍNICA/IFF/FIOCRUZ), JUAN LLERENA JR (UNIDADE DE GENÉTICA CLÍNICA/IFF/FIOCRUZ), SAYONARA GONZALEZ (LABORATÓRIO DE MEDICINA GENÔMICA/IFF/FIOCRUZ)

Introdução: A implantação de tecnologias genéticas diagnósticas em um serviço público de saúde visa introduzir a medicina de precisão à população assistida, especialmente indivíduos com doenças raras (DR). O Instituto Nacional de Saúde Fernandes Figueira (IFF/FIOCRUZ-RJ) foi credenciado como Serviço de Referência para Doenças Raras (SRDR) em 2016, sendo um importante marco no Estado do Rio de Janeiro. A implantação do sequenciamento de nova geração (NGS) se tornou imprescindível para a formulação do portfólio do SRDR/IFF, seguindo a modelagem proposta pela Demarché Strategique (Artmann et al, 2021). O Laboratório de Medicina Genômica/IFF, já consolidado no diagnóstico pela técnica de Sanger, se dedicou à implantação do NGS inicialmente com o grupo das Rasopatias (Rabelo et al., 2022).

Objetivos: No presente trabalho descrevemos os principais desafios e aprendizados da implantação do NGS na rotina do SRDR/IFF.

Metodologia: Inicialmente, utilizamos o exoma clínico-CES (6.700 genes–TruSight One Illumina) e, subsequentemente, o sequenciamento completo do exoma-WES para cerca de 200 amostras de pacientes.

Resultados: Destacamos como pontos críticos do processo: 1)Informações relevantes: histórico familiar, dados demográficos, exames prévios, consanguinidade, 2)Descrição fenotípica completa dos pacientes usando termos clínicos padronizados (HPO), 3)Esclarecimento sobre o exame solicitado, considerando as limitações do NGS (CNVs e expansões), 4)Aconselhamento genético pré-teste: aplicação do TCLE por profissional capacitado, fornecendo informações ao paciente/familiar para a compreensão do objetivo do exame e possibilidade de achados secundários/incidentais, 5)Escolha adequada do kit de preparo de biblioteca, de acordo com características das amostras, métodos de extração do DNA, regiões-alvo a serem capturadas e plataformas a serem utilizadas, 6)Construção de pipelines compatíveis com o tipo de processamento e necessidade de servidores robustos e/ou nuvem, para armazenamento de dados em consonância com a LGPD brasileira, 7)Domínio da aplicação das recomendações da ACMG/AMP e ClinGen-SVI, 8)Condução da validação de variantes, bem como de análises adicionais que forneçam subsídios para a interpretação das variantes, especialmente das VUS (confirmação ortogonal, genotipagem parental, análises in silico e funcionais), 9)Confecção de laudos: informação clara, precisa e bem embasada para a compreensão dos resultados reportados, 10)Aconselhamento genético: esclarecimento sobre a condição clínica, prognósticos e riscos de recorrência na família.

Conclusão: A implantação do NGS possibilitou não só o diagnóstico de síndromes muito raras e graves (Ex.: S. de Gorlin, Doença de Salla, S. de Sotos, S. Loey-Dietz, S. de Alagille), como correlações genótipo-fenótipo, análises funcionais de novas variantes, identificação de mecanismos atípicos de herança (digênicas, dupla-heterozigose), coortes clínicas (ciliopatias, coesinopatias, rasopatias, displasias esqueléticas), além de solucionar problemas técnicos da técnica Sanger.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: COMPARTILHANDO EXPERIÊNCIAS

CE-03 - ORIENTAÇÃO GENÉTICA EM UM SERVIÇO DE REFERÊNCIA EM TRIAGEM NEONATAL – RELATO DE 30 ANOS DE EXPERIÊNCIA

SHIRLEY NUNES DOS SANTOS (UNICAMP), VANESSA GIMENES GOMES BRILHANTE (UNICAMP), SANDRA CRISTINA VEIGA DE OLIVEIRA SANTOS (UNICAMP), SANDRA CRISTINA BIBRIES (UNICAMP), ALESSANDRA RODRIGUES CARDOSO PADOVAM (UNICAMP), RENATA RODRIGUES GUIRAU (UNICAMP), VITORIA RÉGIA PEREIRA PINHEIRO (UNICAMP)

Introdução: Estima-se que a cada ano nasçam 200.000 crianças heterozigotas para genes das hemoglobinopatias. Indivíduos heterozigotos podem gerar filhos doentes, a depender do genótipo hemoglobínico do futuro parceiro. Isso justifica a relevância de identificá-los e convidá-los para consulta de orientação genética, com o intuito de esclarecer à família sobre o que significam os traços, bem como as consequências da doença nas pessoas afetadas.

Objetivos: Trata-se de um relato de experiência da equipe de enfermagem de um Serviço de Referência em Triagem Neonatal sobre o trabalho realizado com Orientação Genética.

Metodologia: Os familiares com criança identificada com traço são convidadas ao Serviço de Referência através da busca ativa, para realização de exames dos pais, com objetivo de identificar o portador do traço, e realização de orientação genética, realizada pelas enfermeiras da equipe. Durante a orientação genética, são apresentados e fornecidos materiais didáticos de fácil compreensão, para facilitar o entendimento por parte das famílias. As orientações são feitas de forma individualizada, resguardando a privacidade dos orientandos, sendo oferecidas quantas sessões de orientações forem necessárias.

Resultados: No período de outubro de 1992 a dezembro de 2022, foram triados 1.875.087 recém nascidos na área de cobertura do Serviço de Referência em Triagem Neonatal, abrangendo 835 postos de coleta do Teste do Pezinho. Do total de amostras analisadas, 777 crianças foram identificadas como positivas para diferentes Hemoglobinopatias e 62.423 foram identificadas com diferentes tipos de traços (heterozigotos para Hemoglobinopatias). Do total de crianças identificadas com traço, 44% (n=27.838) compareceram com seus familiares para receber orientação genética e realizar a coleta de exames. Esse percentual de pacientes que acessaram o serviço para receber orientação genética indica os desafios envolvendo a convocação e a falta das famílias convocadas.

Conclusão: A orientação genética realizada pelo enfermeiro permite qualificar a informação ofertada ao familiar. Com essas informações é possível que as famílias planejem de forma consciente as futuras gestações. A experiência clínica identifica limitações e desafios especialmente em relação ao monitoramento periódico e ao processo de comunicação entre enfermeira e família. O absenteísmo nas consultas é preocupante no contexto referido. Algumas estratégias estão sendo implementadas com intuito de facilitar o acesso da família ao serviço, como capacitação de equipes de Unidades Básicas de Saúde para realizar a Orientação Genética, a coleta dos exames de forma descentralizada, ocorrendo no território das famílias e o teleatendimento, que permite a orientação sem necessidade de deslocamento das famílias até o Serviço de Referência em Triagem Neonatal.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: COMPARTILHANDO EXPERIÊNCIAS

CE-04 - DESAFIOS PARA A GESTÃO CLÍNICO-LABORATORIAL DA DOENÇA DE POMPE NO ÂMBITO DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE (SUS): OBSERVAÇÕES EM 19 PACIENTES DE UM SERVIÇO DE REFERÊNCIA NACIONAL PARA DOENÇAS RARAS NO ESTADO DO RIO DE JANEIRO IFF/SRDR-RJ - BRASIL.

JUAN LLERENA JR (CENTRO DE GENÉTICA MÉDICA - IFF/FIOCRUZ, FASE - FACULDADE DE MEDICINA DE PETRÓPOLIS), BRUNA SIXEL (IFF/FIOCRUZ - RJ), PAULA THOMAZINHO (IFF/FIOCRUZ - RJ), LUANDA SALVIANO (IFF/FIOCRUZ - RJ), FERNANDA SCALXO (LBEIM - IQ/UFRJ), AMANDA ARAGÃO (IFF/FIOCRUZ - RJ), ANNELIESE BARTH (IFF/FIOCRUZ - RJ), DAFNE HOROVITZ (IFF/FIOCRUZ - RJ)

Introdução: A doença de Pompe (DP) é uma doença multisistêmica complexa do grupo das glicogenoses. O diagnóstico bioquímico-molecular, o status CRIM, dosagem urinária do HEX4, manejo dos pacientes assintomáticos, falta de centros especializados, e, não menos importante, as ações judiciais para o acesso ao tratamento com rhGAA nos casos de Pompe tardio, são alguns dos desafios e entraves do Sistema Único de Saúde (SUS) brasileiro (230.000.00 habitantes- IBGE 2021) para inserir tais pacientes de forma plena no SUS.

Objetivos: Avaliamos as diretrizes de gerenciamento clínico, diagnóstico e acompanhamento para DP (Llerena e cols, 2009, 2016) dentro de nossas competências clínicas de pesquisa e genética médica do IFF/SRDR-RJ, e, antecipamos um cenário da transferência dos pacientes da unidade para os cuidados no SUS.

Metodologia: Uma série de 19 pacientes com DP diagnosticados desde 2007 foi analisada para este fim.

Resultados: Vários entraves foram delineados e antecipados, compreendendo: a atividade enzimática da enzima GAA pelo DBS (gota seca) centralizado em duas redes diagnósticas (HCPA/PoA e LEIM/UNIFESP), um programa patrocinado e na saúde suplementar, o diagnóstico molecular apenas disponível por meio de um painel patrocinado ou na saúde suplementar, a imunomodulação para bebês CRIM negativos não foi considerada no PCDT para Pompe Infantil pela agência reguladora oficial brasileira (Portaria Conjunta SAES/SCTIE nº 13, de 11 de setembro de 2019), no caso para DP Tardio não há PCDT aprovado para acesso ao tratamento justificando os processos de judicialização, a titragem aos anticorpos IgG neutralizantes à enzima rhGAA somente oferecido pelo patrocinador, hospitais universitários e centros de pesquisa, a comunidade médica e os serviços básicos de saúde carecem de conhecimento sobre os erros inatos do metabolismo, principalmente para a DP, e, são desafiados diariamente com as complexidades de uma doença rara e suas comorbidades. Como lidar com a excelência da assistência médica necessária aos pacientes com DP, e, do outro lado, as contradições das políticas públicas de saúde no SUS para a DP?

Conclusão: Uma possível solução alternativa será organizar o manejo clínico e terapêutico dos pacientes com DP dentro das políticas públicas para uma Doença Rara. Merece destaque a criação dos novos Serviços de Referência para Doenças Raras, assim como, a Rede Nacional das Doenças Raras (<https://raras.org.br/>), e, todos os esforços devem ser incentivados para a criação de um registro nacional brasileiro para a DP.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: COMPARTILHANDO EXPERIÊNCIAS

CE-05 - ABERRAÇÕES CROMOSSÔMICAS NOS RECEM-NASCIDOS DA MATERNIDADE ESCOLA -UFRJ -RJ

MARIA DE JESUS ESTEVES CAMILO (MATERNIDADE ESCOLA - UFRJ), MARIA CICERA MATIAS DA SILVA CAVALCANTI (MATERNIDADE ESCOLA - UFRJ), PEDRO ROGÉRIO FURLLEY (MATERNIDADE ESCOLA - UFRJ), JOFFRE AMIM JUNIOR (MATERNIDADE ESCOLA - UFRJ), STEFHANO SOARES REMPEL (MATERNIDADE ESCOLA - UFRJ)

Introdução: A genética clínica vem ganhando cada vez mais importância na sociedade e nos sistemas de saúde pública devido aos avançados exames de desenvolvimento científico e tecnológico nos últimos anos. O estudo citogenético é uma das metodologias mais tradicionais da genética humana, utilizada para detectar alterações cromossômicas numéricas e estruturais. Neste trabalho apresentamos os resultados da análise citogenética realizada no sangue de recém-nascidos da ME-UFRJ, durante o período de 2007 a 2022 estudados no laboratório de citogenética da ME. Essa avaliação contribui para o diagnóstico clínico e orientação clínica nos familiares, demonstrando a importância do estudo citogenético, proporcionando um atendimento diferenciado em um hospital de ensino, pois além do cuidado possibilita a capacitação profissional dos alunos participantes.

Objetivos: As amostras foram encaminhadas para o laboratório de citogenética da ME, provenientes da UTI, Centro Obstétrico. O estudo foi realizado a partir de culturas de linfócitos do sangue periférico, utilizando-se o nutriente Linfogrowplus (CYTOGEM). Após 1 hora de coluicina (16ug/ml)(CULTILAB), 30 minutos de hipotonização com KCL (0,0075M), realizamos análise cromossômica com bandeamento GTG e o cariótipo foi determinado por análise ao microscópio óptico acoplado ao LUCIA Imaging System (CYTOGEM). Após a conclusão do estudo citogenético, os resultados foram entregues aos pacientes e/ou familiares

Resultados: De um total de 545 amostras (3,3%)(18 amostras) das culturas não cresceram. Foi possível obter resultados citogenéticos em 527 amostras, sendo que em 340 casos (64,5%) o cariótipo foi normal e alterado em 131 casos(24,8%). Desses 131 casos, obtivemos 79 casos de trissomia livre 21(60,3%): 5 casos de trissomia 21 (%) por translocação(3,8%), 21 casos de trissomia 18 (16%), 12 casos de trissomia 13 (9,2%), 1 caso de trissomia 13 por translocação(0,8%), 3 casos de deleção (2,3%), 3 casos de translocação balanceada (2,3%), 3 casos de r-ring(2,3%), 2 casos de Klinefelter (1,5%), 2 casos de Triploidia(1,5%).

Conclusão: Podemos concluir através do estudo citogenético em RN e Natimortos casos raros como Triploidias, trissomia parcial, cromossomos em anel, estão presentes na população. Assim, o estudo citogenético torna-se essencial para o diagnóstico etiológico, auxiliando no aconselhamento genético adequado tanto para o paciente quanto para orientar o risco de recidiva familiar.

PD-01 - MIOSTATINA E FOLISTATINA COMO MARCADORES BIOLÓGICOS DE PROGRESSÃO E GRAVIDADE DA ATROFIA MUSCULAR ESPINHAL

ANA LETÍCIA ALBUQUERQUE (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), JÚLIA KERSTING CHADANOWICZ (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), ANA LÚCIA PORTELLA STAUB (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), GIOVANNA GIUDICELLI (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), ARTHUR CARPEGGANI WEBER (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), JORDANA MIRANDA DE SOUZA SILVA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), MICHELE MICHELIN BECKER (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), THAYNE WOYCINCK KOWALSKY (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), MARINA SIEBERT (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), JONAS ALEX MORALES SAUTE (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL)

Introdução: A Atrofia Muscular Espinhal (AME) é uma doença autossômica recessiva causada por variantes patogênicas bi-alélicas no gene SMN1, sendo caracterizada por atrofia e fraqueza muscular proximal progressivas em decorrência da degeneração dos neurônios motores do corno anterior da medula espinhal. Avanços extraordinários ocorreram nos últimos anos com a comprovação da eficácia de tratamentos modificadores da doença, no entanto, ainda faltam dados sobre marcadores biológicos para predição prognóstica e de resposta às terapias avançadas específicas.

Objetivos: Uma vez que a AME é uma doença multissistêmica, com o dano muscular secundário à desnervação do músculo sendo uma das principais manifestações clínicas, buscamos caracterizar o potencial das citocinas musculares (miocinas) como biomarcadores da doença.

Metodologia: A expressão gênica diferencial das miocinas candidatas foi avaliada em uma metanálise de datasets de RNA-seq de três estudos em camundongos com AME $Smn^{-/-}$, SMN2, em um modelo de lesão por desnervação do músculo gastrocnêmio em camundongos e em dois estudos em pacientes com AME. Os níveis séricos de duas miocinas identificadas como tendo maior potencial como biomarcador nos estudos de transcriptômica, a miostatina e a folistatina, foram analisados por Enzyme-linked Immunosorbent Assay em um estudo caso-controle (27 pacientes com AME e 27 controles), seguido por estudo de coorte de 12 meses com os casos (n = 25) em um centro único no sul do Brasil.

Resultados: A expressão gênica da miostatina no músculo estava reduzida, enquanto a de folistatina estava aumentada na metanálise dos estudos em camundongos transgênicos. Os resultados foram similares entre 7 até, pelo menos, 90 dias após a desnervação lesional do gastrocnêmio em camundongos, e no iliopsoas de 5 pacientes com AME tipo 1. Condizentemente com os resultados dos estudos de expressão gênica, os níveis séricos de miostatina estavam marcadamente reduzidos nos pacientes com AME, em que a mediana (intervalo interquartil) foi de 98 (5-157) pg/mL em comparação com 412 (299-730) pg/mL nos controles ($p < 0.001$). Níveis menores de miostatina correlacionaram-se com maior gravidade da doença por diferentes clinician-rated outcomes ($Rho = 0.493-0.812$, $p < 0.05$). Após 12 meses, houve redução adicional dos níveis de miostatina entre os casos ($p = 0.021$). Não houve diferença nos níveis de folistatina entre casos e controles, nem variação significativa de seus níveis ao longo do tempo. Já a razão folistatina:miostatina estava marcadamente aumentada nos sujeitos com AME, correlacionando-se inversamente com a gravidade motora da doença.

Conclusão: Identificamos os níveis séricos de miostatina como potencial biomarcador de gravidade e progressão da doença, sendo a sua redução e conseqüente ambiente celular favorável ao crescimento muscular provavelmente decorrentes do processo de desnervação secundário à disfunção/morte dos motoneurônios espinhais.

PD-02 - HISTÓRIA NATURAL DE DISTÚRBO DO NEURODESENVOLVIMENTO RARO ASSOCIADO À NOVA VARIANTE PATOGÊNICA NO GENE SVBP: UM RELATO DE CASO

MIRELE RAÍSSA SILVA SANTOS (PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE, INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE, UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS), MARIA CAROLINA MALTA (FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS), ANA KAROLINA MAIA DE ANDRADE (SERVIÇO DE GENÉTICA CLÍNICA, HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR ALBERTO ANTUNES), MARIANA NOVAES SANTOS (SERVIÇO DE GENÉTICA CLÍNICA, HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR ALBERTO ANTUNES), LÍVIA LEITE GOES GITÁI (FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS), FERNANDO KOK (FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), THALITA FIGUEIREDO (FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS), ISABELLA LOPES MONLLEÓ (SERVIÇO DE GENÉTICA CLÍNICA, HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR ALBERTO ANTUNES, FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS)

Introdução: Distúrbios do neurodesenvolvimento (DN) são condições multifacetadas caracterizadas por deficiências na cognição, comunicação, comportamento e/ou habilidades motoras resultantes do desenvolvimento anormal do cérebro. Podem ser entendidos como problemas neurológicos que causam impacto na aquisição, retenção ou aplicação de habilidades e/ou conjunto de informações. O gene SVBP desempenha um papel na formação de sinapses no sistema nervoso central e está associado a DN, com ataxia, hipotonia e microcefalia. A partir da associação de trabalho de campo de prospecção de pacientes acometidos por DN no sertão de Alagoas, investigação molecular e avaliação clínica especializada tem sido possível ampliar a correlação genótipo e fenótipo do DN associado ao gene SVBP.

Objetivos: Família com cinco irmãos adultos (três homens e duas mulheres), todos com mais de 50 anos de idade, acometidos por DN. Os genitores, já falecidos, não se declaravam consanguíneos, porém eram oriundos de dois municípios com 50 km de distância, localizados no sertão dos estados de Alagoas e Pernambuco. Residentes do sertão alagoano, os irmãos apresentaram desenvolvimento motor adequado durante a primeira infância, contudo, iniciaram quadro de ataxia de marcha por volta dos sete anos com declínio rapidamente progressivo, evoluindo de maneira que, atualmente, todos são incapazes de deambular e manter-se em ortostase, inclusive, o paciente mais velho encontra-se acamado (73 anos). O comprometimento da cognição e da fala sempre estiveram presentes. Ao longo da vida, nunca passaram por avaliação clínica especializada ou tiveram acesso a exames genéticos que pudessem contribuir para a elucidação da condição.

Resultados: Entretanto, em 2022, foram coletadas amostras de saliva e sangue para a investigação molecular, por sequenciamento do exoma completo e de Sanger, que revelou uma nova variante em homozigose (c.76delT) no gene SVBP, que resulta em um stop códon prematuro (p.Ser26Glnfs*6), alterando a codificação proteica em uma região conservada do genoma. Após isso, os irmãos tiveram acesso a atendimento genético e neurológico a fim de correlacionar o fenótipo associado à alteração patogênica encontrada.

Conclusão: Os pacientes aqui relatados são os mais velhos já descritos quando comparados à literatura. Após a avaliação médica, foram observadas diversas manifestações clínicas já relacionadas a alterações no gene supracitado, incluindo deficiência intelectual e alterações na marcha e na fala, crescimento geral comprometido e baixa estatura, bem como dismorfismos corporais diversos. Outras características não relatadas na literatura foram identificadas, dentre as principais: hipotrofia tenar e intermetacarpal, pectus carinatum, dedos curtos e contraturas interfalângicas. Após elucidação etiológica e primeira avaliação médica especializada ofertada aos pacientes, foi possível ampliar a associação do fenótipo e revelar nova variante patogênica associada ao gene SVBP.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER EM DESTAQUE

PD-03 - ANÁLISE DE EXPRESSÃO DE GENES CODIFICADORES DAS SUBUNIDADES DA HEMOGLOBINA NA DOENÇA DE PARKINSON

MATHEUS CAETANO EPIFANE DE ASSUNÇÃO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), TATIANE PIEDADE DE SOUZA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), CAMILLE SENA-DOS-SANTOS (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), CAIO SANTOS SILVA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), GRACIVANE LOPES EUFRASEO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), LEANDRO MAGALHÃES (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), GIORDANO BRUNO SOAREZ-SOUZA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), BRUNO LOPES DOS SANTOS LOBATO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), GIOVANNA CHAVES CAVALCANTE (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), ÂNDREA RIBEIRO-DOS-SANTOS (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ)

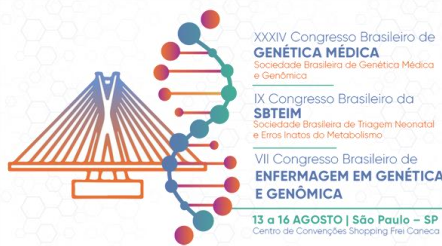
Introdução: A disfunção mitocondrial representa um fator chave na fisiopatologia de diversos fenótipos neurodegenerativos, como a doença de Parkinson (DP). Por sua vez, a hemoglobina (Hb) expressa constitutivamente nos neurônios, tem sido relatada como agente neuroprotetor frente à disfunção mitocondrial e suas consequências patológicas, uma vez que o decréscimo em sua concentração em mitocôndrias de células neuronais já foi relacionado a um maior risco para desenvolver fenótipos neurodegenerativos. Apesar disso, a relação entre a Hb e a fisiopatologia da DP ainda é pouco compreendida.

Objetivos: O presente estudo objetivou descrever o perfil de expressão de genes das subunidades da hemoglobina na doença de Parkinson, tendo em vista sua importância para a homeostase mitocondrial e neuronal.

Metodologia: Utilizamos dados de transcriptoma de 48 indivíduos (divididos em caso: pacientes com doença de Parkinson, e controle: indivíduos sem doença de Parkinson) realizado previamente pelo nosso grupo de pesquisa (dados ainda não publicados). A partir do transcriptoma e do banco de dados Gene4PD, foi realizada uma análise in silico do perfil de expressão de genes das subunidades da hemoglobina.

Resultados: Observamos que o gene HBB, responsável por codificar a subunidade beta da hemoglobina, estava hipoexpresso em pacientes do sexo masculino acometidos pela doença de Parkinson. De modo semelhante, o gene HBB também foi descrito como hipoexpresso no banco de dados Gene4PD, mais especificamente no córtex pré-frontal. Tendo em vista que o córtex pré-frontal é responsável pelo processamento cognitivo, e que o comprometimento cognitivo tem sido relatado em fases mais tardias da DP, sugere-se que a hipoexpressão do gene HBB e uma consequente menor concentração de Hb poderia conferir maior vulnerabilidade à disfunção mitocondrial e neurodegeneração local, de modo a culminar nas disfunções cognitivas características da doença.

Conclusão: A hipoexpressão do gene HBB pode estar relacionada a disfunções cognitivas em DP, uma vez que se entende o papel neuroprotetor que a Hb é capaz de desempenhar na saúde mitocondrial e neuronal.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER EM DESTAQUE

PD-04 - ELADOCAGENE EXUPARVOVEC GENE THERAPY IMPROVES MOTOR DEVELOPMENT IN PATIENTS WITH AROMATIC L-AMINO ACID DECARBOXYLASE DEFICIENCY

PAUL WUH-LIANG (HWU (NATIONAL TAIWAN UNIVERSITY HOSPITAL)), YIN-HSIU CHIEN (NATIONAL TAIWAN UNIVERSITY HOSPITAL), NI-CHUNG LEE (NATIONAL TAIWAN UNIVERSITY HOSPITAL), PANAYIOTA TRIFILLIS (PTC THERAPEUTICS INC.), PEDRO EUGENIO PACHELLI (PTC FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA), LUCIANA GIUGLIANI (PTC FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA), ANDRESSA FEDERHEN (PTC FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA), CHUN-HWEI TAI (NATIONAL TAIWAN UNIVERSITY HOSPITAL)

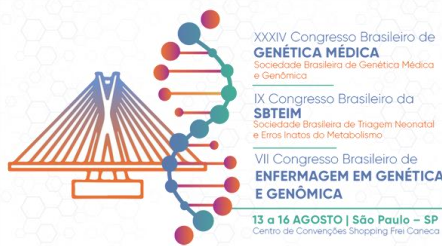
Introdução: Aromatic L-amino acid decarboxylase (AADC) deficiency is caused by mutations in the DDC gene reducing AADC enzyme activity causing motor and neurodevelopmental impairments.

Objetivos: Evaluate clinical outcomes in children with AADC treated with Eladocagene exuparvovec, recombinant adeno-associated viral vector serotype 2 carrying the coding sequence for AADC enzyme.

Metodologia: Therapy was infused bilaterally in the putamina of 30 patients aged 18–102 months receiving 1.8×10^{11} vg (n=21) or 2.4×10^{11} vg (n=9) followed for up to 120 months assessed using PDMS-2 key motor milestones including head control (partial or full), sitting (supported or independently), standing (with/away from support, up from cross-legged position), and walking (with/without assistance, 10 feet, taped line). Motor milestones were measured every 3 months for 1 year following gene therapy, then every 6–12 months for 8804,120 months. Data extracted on January 4, 2022.

Resultados: At baseline, no patients had mastered head control or more advanced milestones. At year 1 of follow-up, patients were gaining the following skills (n): partial head control (26), full head control (15), sitting unassisted (7), supported standing (2). Progression of development was noted at years 5 and 10. By year 5 of follow-up, more advanced milestones were achieved (n): full head control (24), sitting unassisted (21) assisted walking (5), walking 10 feet (3), or walking upstairs (3). These abilities were maintained for as long as 10 years.

Conclusão: The data indicate that eladocagene exuparvovec can provide a durable, positive impact on motor development in patients with AADC deficiency.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER EM DESTAQUE

PD-05 - EMPODERAMENTO DE INFORMAÇÕES GENÉTICAS POR MULHERES EM RISCO DE SEREM PORTADORAS DA DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE/BECKER

ALICE MARIA LUDERITZ HOEFEL (PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS, UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), CÉSAR AUGUSTO WESCHENFELDER (SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), BRUNA FARIA ROSA (SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), KARINA CARVALHO DONIS (SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), JONAS ALEX MORALES SAUTE (PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS, UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL)

Introdução: O surgimento de terapias que atuam em alvos moleculares específicos para as distrofia muscular de Duchenne (DMD) ampliou o acesso à análise diagnóstica do DMD. No entanto, não está claro quanto desses avanços também melhoraram os cuidados de saúde e o acesso a testes genéticos para mulheres em risco de serem portadoras.

Objetivos: Avaliar o processo de aconselhamento genético e empoderamento da informação genética por mulheres de famílias com DMD e de Becker (DMDB).

Metodologia: Realizamos um estudo transversal entre fevereiro e junho de 2022. A pesquisa online com itens referentes a dados sociodemográficos, história familiar, acesso aos serviços de saúde, decisões reprodutivas, e a Genomic Outcome Scale (GOS) foi respondida por 123 mulheres recrutadas a partir da base de dados de um serviço de referência em doenças raras no Sul do Brasil e através da divulgação pela Aliança Distrofia Brasil.

Resultados: O aconselhamento genético foi relatado por 77/123 (62,6%) das mulheres, sendo que apenas 53,7% relataram ter realizado análise genética do DMD. Embora a maioria soubesse sobre os riscos cardíacos e sobre a possibilidade de desenvolver fraqueza muscular, apenas 35% das potenciais portadoras realizaram exames cardiológicos como eletrocardiograma ou ecocardiograma pelo menos uma vez na vida. A região do país de origem, o tipo de parentesco, o número de homens afetados na família, a idade, a noção de risco genético, a escolaridade e a participação em associações de pacientes foram os principais fatores associados ao acesso adequado à saúde para as mulheres e ao empoderamento da informação genética de acordo com a GOS.

Conclusão: A educação dos profissionais de saúde e as políticas de ampliação do acesso aos testes genéticos de portadoras, sejam políticas públicas ou regulamentação dos programas diagnósticos da indústria farmacêutica, são fundamentais para melhorar o atendimento às famílias com DBMD no Brasil.

PD-06 - KRAS-G12C: UM BIOMARCADOR NEGLIGENCIADO PARA IDENTIFICAR INDIVÍDUOS COM POLIPOSE ASSOCIADA AO MUTYH

ANA BEATRIZ DELEAME MEDEIROS (A.C CAMARGO CANCER CENTER), GABRIEL OLIVEIRA SANTOS (A.C CAMARGO CANCER CENTER), SAMUEL AGUIAR JUNIOR (A.C CAMARGO CANCER CENTER), JOSÉ CLAUDIO CASALI DA ROCHA (A.C CAMARGO CANCER CENTER), DIRCE MARIA CARRARO (A.C CAMARGO CANCER CENTER), GIOVANA TARDIN TORREZAN (A.C CAMARGO CANCER CENTER)

Introdução: A Polipose Associada ao MUTYH (MAP) é uma síndrome recessiva responsável por 0,7% de todos os cânceres colorretais (CCR). O gene MUTYH faz parte do sistema de reparo de excisão de bases do DNA e, quando mutado, leva a mutações somáticas do tipo transversoões G:C-T:A em diversos genes drivers de CCR, como KRAS e PIK3CA. Em KRAS, a mutação somática c.34G>T, G12C é uma mutação rara que ocorre em menos de 4% dos CCR esporádicos, em contrapartida, está presente em mais de 80% dos pacientes MAP. Estudos recentes revelaram que cerca de 25% dos pacientes com essa mutação apresentaram variantes patogênicas bialélicas em MUTYH, e que a presença de KRAS-G12C ou de PIK3CA-Q546K, também rara em CCR esporádicos, apresenta sensibilidade de quase 90% na detecção de MAP.

Objetivos: O objetivo principal do estudo é avaliar a taxa de detecção de variantes germinativas patogênicas/provavelmente patogênicas (VGP) no gene MUTYH em pacientes com câncer colorretal e mutação somática KRAS-G12C, além de avaliar a sensibilidade e utilidade de se investigar KRAS-G12C e PIK3CA-Q546K para classificar variantes germinativas de significado incerto (VUS) em MUTYH.

Metodologia: Para isso, serão extraídos DNA de tumor fresco, tumor fixado em formalina e emblocado em parafina (FFPE) e leucócito. Para o primeiro objetivo, serão avaliadas as 5 variantes mais comuns de MUTYH na população brasileira (p.Tyr151Cys, p.Gly368Asp, p.Arg213Trp, p.Ala357fs e deleção dos éxons 4 a 16) através de PCR multiplex seguida por sequenciamento de nova geração (NGS) de amplicons. Pacientes com apenas uma variante em heterozigose serão avaliados por sequenciamento completo do gene MUTYH. Para o segundo objetivo, iremos avaliar a frequência de detecção das mutações somáticas KRAS-G12C e PIK3CA-Q546K em tecidos de adenomas e CCR de indivíduos diagnosticados com MAP e de indivíduos suspeitos para MAP (com presença de VUS em MUTYH).

Resultados: Até o momento, de um total de 4.139 testes KRAS realizados, identificamos 115 pacientes com CCR e mutação KRAS-G12C. Noventa e oito pacientes já foram submetidos ao sequenciamento multiplex, dos quais 12 (12,2%) possuíam pelo menos uma VGP em MUTYH. Dos 12 pacientes, 8 possuíam VGPs bialélicas, sendo classificados como MAP, 3 foram classificados como monoalélicos e 1 será submetido ao sequenciamento completo do MUTYH para verificar a presença de uma segunda VGP. Onze desses indivíduos possuíam dados clínicos disponíveis, sendo que 10 (83,3%) apresentavam pólipos (variando de 1 a múltiplos), 5 (41,6%) possuíam história familiar para CCR e a média de idade de aparecimento do câncer foi de 53 anos. Para o segundo objetivo, ainda iniciaremos as análises.

Conclusão: Em resumo, 12,2% dos pacientes KRAS G12C apresentam VGPs em MUTYH e 8,1% foram classificados como MAP. A alta taxa de detecção de variantes germinativas patogênicas em MUTYH nos pacientes com CCR e KRAS G12C indica, portanto, que a presença dessa mutação deve ser considerada como um biomarcador para direcionar o diagnóstico da MAP.

PD-07 - PADRONIZAÇÃO DE UM PROTOCOLO DE ANÁLISE DE CDNA PARA VERIFICAR ERROS DE PROCESSAMENTO DE RNA EM CASOS COM TESTES GENÉTICOS PRÉVIOS NEGATIVOS OU INCONCLUSIVOS

ARTHUR BANDEIRA DE MELLO GARCIA (LABORATÓRIO DE MEDICINA GENÔMICA, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE, PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR, UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), TAÍS DA SILVEIRA FISCHER (LABORATÓRIO DE MEDICINA GENÔMICA, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE, UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), MARIA CLARA DE FREITAS PINHO (LABORATÓRIO DE MEDICINA GENÔMICA, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE, CENTRO UNIVERSITÁRIO CESUCA), GUILHERME DANIELSKI VIOLA (LABORATÓRIO DE MEDICINA GENÔMICA, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE, PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR, UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), PATRÍCIA SANTOS DA SILVA (LABORATÓRIO DE MEDICINA GENÔMICA, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), TIAGO FINGER ANDREIS (LABORATÓRIO DE MEDICINA GENÔMICA, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE, HOSPITAL MOINHOS DE VENTO), LARISSA BRUSSA REIS (LABORATÓRIO DE MEDICINA GENÔMICA, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE. GRUPO FLEURY), CRISTINA BRINCKMANN OLIVEIRA NETTO (SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), CLÉVIA ROSSET (LABORATÓRIO DE MEDICINA GENÔMICA, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE. PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS, UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), PATRICIA ASHTON-PROLLA (LABORATÓRIO DE MEDICINA GENÔMICA, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE, PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR, UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL)

Introdução: Os testes moleculares para avaliar genes relacionados com doenças genéticas geralmente abrangem as regiões exônicas e intrônicas adjacentes aos exons, visto que são as regiões com maior probabilidade de identificar variantes patogênicas. Em algumas síndromes, como o complexo da esclerose da tuberosa, a detecção de uma variante germinativa patogênica fornece um diagnóstico definitivo. No entanto, muitos pacientes com critério clínico não apresentam variante patogênica identificada com a estratégia acima, mas possuem variantes de significado incerto (VUS) ou resultados negativos. Esses casos poderiam ser testados por técnicas mais custosas, como sequenciamento do genoma completo ou transcriptoma, a fim de identificar variantes patogênicas em regiões intrônicas profundas ou em regiões regulatórias. Entretanto, no âmbito atual da pesquisa e assistencial do Brasil, são necessárias técnicas mais acessíveis.

Objetivos: Padronizar uma metodologia de análise de cDNA para pesquisa de variantes patogênicas em casos com testes genéticos negativos e ajudar na reclassificação de VUS.

Metodologia: Foram coletadas amostras de sangue periférico (2 tubos em EDTA) de um paciente com características clínicas de esclerose tuberosa e teste genético negativo e de três pacientes com VUS. O primeiro tubo foi utilizado para a extração de RNA total e o segundo para realização de cultura de leucócitos seguida de extração de RNA total. Os leucócitos cultivados foram tratados com puomicina para inibição da via nonsense mediated decay. Os RNAs extraídos foram convertidos para cDNA e estes analisados com amplificação por PCR utilizando blocos de primers que abrangem a região codificante dos genes TSC1 e TSC2 (NM_000368.5 e NM_000548.5, respectivamente). Os amplicons foram visualizados por eletroforese em gel de agarose. Amplicons com alteração do tamanho esperado podem representar inclusão ou remoção de introns/exons, e foram destinados para sequenciamento de Sanger para a confirmação da alteração.

Resultados: Até o momento, foi identificada, com um bloco de primer que abrange os exons 23-27 do gene TSC2, uma possível isoforma alternativa sem o exon 26 e o primeiro códon do exon 27 da amostra de um paciente. Além disso, com outro primer que abrange os exons 31-33, foi identificada a falta do exon 32 em todos os pacientes. Essas alterações já foram descritas na literatura como não relacionadas à esclerose tuberosa em amostras de sangue periférico, o que indica um processamento alternativo dos exons 26 e 32 neste tipo de célula. Não identificamos nenhuma outra alteração que pudesse indicar modificação no processamento de RNA.

Conclusão: O protocolo de análise de cDNA aqui apresentado poderá contribuir com o diagnóstico molecular em casos de esclerose tuberosa com diagnóstico clínico mas com resultado de teste negativo e/ou com VUS em TSC1 e TSC2. Além disso, a técnica validada pode ser aplicada para demais genes relacionados a outras doenças genéticas.

PD-08 - PERFIL GENÉTICO DE UMA COORTE DE CÂNCER HEREDITÁRIO ATENDIDA EM UM SERVIÇO DE REFERÊNCIA EM DOENÇAS RARAS NA BAHIA

ANA CAMILA MENDES ANDRADE (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR EDGARD SANTOS), TAISA MANUELA MACHADO-LOPES (UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA), MARCELE FONTENELLE (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR EDGARD SANTOS), LARISSA BUENO (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR EDGARD SANTOS), THAÍS BOMFIM-PALMA (UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA), THAMARA CLAUDIA FERREIRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA), RICARDO KHOURI (FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA), PAULA BRITO (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR EDGARD SANTOS), IVANA LUCIA NASCIMENTO (UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA), ANGELINA ACOSTA (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR EDGARD SANTOS)

Introdução: Embora a maioria dos casos de câncer tenha uma origem esporádica, estima-se que entre 5 e 10% decorram de alterações genéticas herdadas, podendo estar associadas a alguma síndrome de predisposição hereditária. Indivíduos com síndrome de câncer hereditário possuem um risco aumentado de desenvolver certos tipos de tumor, devido principalmente a alguma alteração em um gene de alta penetrância. Com o aprimoramento e redução dos custos das técnicas de sequenciamento de nova geração, tem sido possível a identificação cada vez maior de genes e variantes envolvidas na ocorrência das diferentes síndromes de risco para câncer.

Objetivos: O presente estudo tem como objetivo fornecer um panorama dos resultados do sequenciamento do genoma completo (WGS) de pacientes em investigação para síndromes de câncer hereditário, atendidos no Serviço de Referência em Doenças Raras (SRDR) do Hospital Universitário Professor Edgard Santos (HUPES/UFBA).

Metodologia: Foi realizado o WGS em 428 pacientes que apresentaram critérios para síndromes de câncer hereditário. O WGS foi realizado pelo Projeto Genomas Raros (PGR) no centro coordenador Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE), utilizando a plataforma NovaSeq® 6000 da illumina. Os dados provenientes do sequenciamento foram processados para detecção de variantes pontuais (SNV), alterações de número de cópias (CNV) e variantes estruturais (SV), conforme pipeline de bioinformática validado pelo HIAE.

Resultados: Do total de indivíduos recrutados, 92% foram do sexo feminino e a maioria dos pacientes possuíam entre 30 e 50 anos (62%). As principais subcoortes investigadas foram a Síndrome do Câncer de Mama, Ovário e Pâncreas hereditário (HBOC) (66% dos pacientes), Síndrome do câncer lobular de mama hereditário (21%) e Síndrome de Lynch (5%). Até o momento, foram liberados um total de 177 laudos do WGS, dos quais 29% apresentaram variantes patogênicas/provavelmente patogênicas em 25 genes, sendo mais frequentes em BRCA1 e BRCA2. Os tipos de variantes mais recorrentes foram deleção com frameshift (34%), stopcodon (24%) e SNV não sinônima (12%).

Conclusão: Este estudo contribui para o conhecimento atual sobre a caracterização da casuística do câncer hereditário na Bahia e a identificação de variantes associadas às diferentes síndromes investigadas. A compreensão aprofundada dessas variantes genéticas oferece subsídios para o desenvolvimento de estratégias de prevenção, triagem, aconselhamento genético e tratamento personalizados, permitindo melhorias significativas na gestão clínica e na qualidade de vida dos indivíduos afetados e familiares sob risco.

PD-09 - MASTOCYTOSIS OR CHRONIC MYELOMONOCYTIC LEUKEMIA (CMML): THE USE OF A MULTI-GENE PANEL FOR CLINICAL DIAGNOSIS AND PATIENT MANAGEMENT

CAMILA COSTA MAZONI MENDES (DIAGNO769,STICOS DA AME769,RICA S.A), THEREZA LOUREIRO (DIAGNO769,STICOS DA AME769,RICA S.A), DARINE VILLELA (DIAGNO769,STICOS DA AME769,RICA S.A), RUDY DALFEOR (DIAGNO769,STICOS DA AME769,RICA S.A), DANIEL TABAK (DIAGNO769,STICOS DA AME769,RICA S.A), CRISTIANE BEDRAN MILITO (DIAGNO769,STICOS DA AME769,RICA S.A), DANILO TAVARES (DIAGNO769,STICOS DA AME769,RICA S.A), SYLVIA MARTINS DE MARSILLAC (DIAGNO769,STICOS DA AME769,RICA S.A), ILANA ZALCBERG (DIAGNO769,STICOS DA AME769,RICA S.A)

Introdução: Myelodysplastic syndromes (MDS) and myeloproliferative neoplasms (MPN) share clinical and molecular characteristics, including mutations in genes related to epigenetic regulation and the spliceosome. Systemic mastocytosis is characterized by excessive proliferation and accumulation of mast cells in tissues, and mutation in KIT816 is seen in 90% of the patients. Chronic myelomonocytic leukemia (CMML) is characterized by persistent monocytosis and a characteristic mutational profile of genes.

Objetivos: A female patient was diagnosed with breast cancer at the age of 79, treated surgically and with adjuvant chemotherapy. At 82 yrs, she presented severe prostration and diarrhea. A lymph node biopsy suggested T-cell lymphoma. Her blood count revealed leukocytosis, anemia, and thrombocytopenia. Immunophenotyping documented neutrophilia, dysplastic monocytosis with increased promonocytes, and monoblasts (5.5%). Additionally, bone marrow biopsy confirmed dysplastic monocytosis (13.8%), 9.8% promonocytes and 0.2% of immature myeloid cells, with a neutrophilic predominance. Further, granulocytic hyperplasia, maturation arrest, erythroid hypoplasia, and megakaryocytic dysplasia were identified. Immunohistochemistry report was compatible with systemic mastocytosis. NGS multi-gene panel for myeloid neoplasias identified the following mutations: TET2 [p.(Phe1104Leufs2), p.(Cys1378Tyr)], SRSF2 [p.(Pro95Leu)], CBL [p.(Gln367del)], KIT [p.(Asp816Ile)], and NPM1 [p.(Trp288Cysfs?)]. Additionally, subclonal mutations in TET2 and KRAS were detected (VAF: 2.0%), probably reflecting a clonal hematopoiesis of the elderly (CHIP). Based on VAF, we inferred that those mutations in TET2, SRSF2, and CBL were early events whereas mutations in KIT and NPM1 were acquired later. At 83 yrs, the patient experienced worsening in her condition, and the hemogram revealed a persistent pattern of leukocytosis with mastocytosis.

Resultados: Systemic mastocytosis diagnosis was established based on the following criteria: bone marrow histological examination positive for tryptase and C-KIT (CD117), large clusters of mast cells, and KIT D816V mutation. Nonetheless, the patient also met the criteria for CMML, her mutation profile affected genes of epigenetic regulation (TET2), splicing regulation (SRSF2), and RTK-RAS metabolic pathway (CBL). Such profile is enriched in CMML, observed in more than 90% of cases. Therefore, the CMML diagnosis could not be excluded.

Conclusão: This case exemplifies the diagnostic challenge when there is an overlap in clinical and molecular aspects between mastocytosis and CMML. It is crucial to integrate histopathological findings and the genetic profile into diagnostic criteria to reflect the clinical and evolutionary heterogeneity of patients. This approach will allow for personalized treatment and improved patient management.

PD-10 - SÍNDROME DE COFFIN-SIRIS: RELATO DE UMA SÉRIE DE CASOS E REVISÃO DA LITERATURA.

RODRIGO ROSA DE STEFANI (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE (HCPA)), AMARO FREIRE DE QUEIROZ JUNIOR (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE (HCPA)), CLARA CAMACHO DOS REIS (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE (HCPA)), EMILLY DE JESUS GARCIA ATAIDE (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE (HCPA)), LAÉRCIO MOREIRA CARDOSO-JÚNIOR (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE (HCPA)), TACIANA SEIXAS MAIA DA SILVA (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE (HCPA)), CAROLINA FISCHINGER MOURA DE SOUZA (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE (HCPA)), LAVÍNIA SCHÜLER-FACCINI (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE (HCPA)), OSVALDO ALFONSO PINTO ARTIGALÁS (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE (HCPA)), TÊMIS MARIA FÉLIX (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE (HCPA))

Introdução: A síndrome de Coffin-Siris (SCS) é caracterizada por um amplo espectro de manifestações clínicas caracterizadas classicamente por hipoplasia da falange distal do quinto dedo, atraso de desenvolvimento neuropsicomotor (ADNPM) e/ou deficiência intelectual (DI), dismorfias faciais características, hipotonia, hipertricose generalizada e malformações cardíacas, gastrintestinais, geniturinárias e/ou cerebrais. Outros achados comuns incluem dificuldades alimentares, atraso de crescimento, alterações oftalmológicas e deficiência auditiva.

Objetivos: Reportamos uma série de casos de 8 pacientes com diagnóstico clínico e molecular da SCS, sendo 6 do sexo masculino, entre 1 e 42 anos. Todos apresentaram ADNPM/DI, hipotonia, alterações de SNC, hirsutismo, dismorfias faciais e alterações em membros. Metade dos casos apresentaram epilepsia. 5 pacientes do sexo masculino apresentaram criptorquidia. Variantes patogênicas em ARID1B (5 SNVs e 1 CNV) foram identificadas em 6 casos, em ARID1A e SOX11 em 1 caso cada. O caso relacionado à CNV corresponde à deleção 6q25.2-q25.3 englobando ARID1B e gerando uma interposição de fenótipo com a síndrome de microdeleção 6q25. Um dos pacientes com variante patogênica (PVS1,PM2,PP5) c.6713T>G (p.Leu2238Ter) em heterozigose em ARID1B apresentou também sindactilia completa de 2° e 3° e agenesia de 4° pododáctilo em pé direito.

Resultados: Pouco mais de 200 casos de SCS com diagnóstico molecular confirmatório foram relatados na literatura (cerca de 40% dos casos sem etiologia definida), sendo que em aproximadamente 33%, 5% e 2% dos casos são decorrentes de variantes patogênicas em ARID1B, ARID1A e SOX11, respectivamente. Em nossa série, todos pacientes tiveram suspeita clínica confirmada com diagnóstico molecular, com distribuição dos genes envolvidos próxima da literatura. Cerca de 95-100% dos pacientes apresentam DI, hirsutismo e dismorfias faciais, 75-80% apresentam hipotonia e hipoplasia de hálux ou falange distal do quinto quirodáctilo bilateralmente e 50% dos casos apresentam epilepsia, dados similares aos encontrados em nossa amostra. No entanto é descrito apenas 25% dos casos com malformações do SNC, sendo que em nossa série todos os pacientes apresentaram algum tipo de alteração.

Conclusão: Achados como variações de Dandy-Walker e alterações de corpo caloso tiveram frequência elevada em nossa amostra, podendo ser um marcador sensível para a SCS, quando associados a outras anomalias. Além disso, a porcentagem de casos sem diagnóstico molecular definido é alta de acordo com a literatura, o que mostra a importância da disponibilidade dos testes genômicos, principalmente no âmbito do SUS. Além disso, não encontramos relato na literatura de sindactilia total de 2º e 3º, nem de agenesia de 4º pododáctilo associadas à SCS por SNVs, podendo sugerir um novo achado da síndrome.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER EM DESTAQUE

PD-11 - IMPACTO DA NEUROFIBROMATOSE TIPO 1 NA QUALIDADE DE VIDA DE INDIVÍDUOS BRASILEIROS: UM ESTUDO USANDO UMA ABORDAGEM METODOLÓGICA MISTA

ROBERTA TEIXEIRA DE MORAES (DEPARTAMENTO DE MEDICINA, UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS (UFSCAR)), NATÁLIA PARENTI BICUDO (DEPARTAMENTO DE MEDICINA, UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS (UFSCAR)), CARLA MARIA RAMOS GERMANO (DEPARTAMENTO DE MEDICINA, UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS (UFSCAR)), LUCIMAR RETTO DA SILVA DE AVÓ (DEPARTAMENTO DE MEDICINA, UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS (UFSCAR)), DÉBORA GUSMÃO MELO (DEPARTAMENTO DE MEDICINA, UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS (UFSCAR))

Introdução: A Neurofibromatose tipo 1 (NF1) é uma doença genética rara, com herança autossômica dominante, marcada por grande variabilidade fenotípica e por uma evolução imprevisível, de forma que o indivíduo afetado apresenta desde poucas manchas café-com-leite até neoplasias benignas e malignas, entre outras comorbidades, que podem impactar sua qualidade de vida.

Objetivos: Investigar o impacto da NF1 na qualidade de vida de indivíduos brasileiros.

Metodologia: Pesquisa descritiva, desenvolvida com metodologia mista. Após aprovação por Comitê de Ética em Pesquisa (CAAE 64071922.8.0000.5504), foram coletadas informações sociodemográficas, aplicada a escala de autoavaliação de visibilidade da NF1 e o questionário Impacto da NF1 na Qualidade de Vida (INF1-QoL), além de uma questão aberta sobre a influência da NF1 na vida do participante. O INF1-QoL é um questionário de 14 perguntas com respostas numa escala de 0 a 3. A pontuação máxima potencial para o questionário é 42, sendo que quanto maior a pontuação, pior a qualidade de vida. Os dados quantitativos foram analisados por meio de estatística descritiva. As respostas da questão aberta foram examinadas pela técnica de análise temática de conteúdo.

Resultados: Participaram 37 indivíduos de 13 estados brasileiros, predominando São Paulo (48,65%). Os participantes tinham em média $35,84 \pm 8,85$ anos, 30 (81,08%) eram do sexo feminino e 25 (67,57%) eram solteiros. Com relação à visibilidade da doença, 5 (13,51%) foram identificados como grau I (leve), 8 (21,62%) como grau II (moderado) e 24 (64,86%) como grau III (grave). A média do escore total do INF1-QoL foi 9,92 ($\pm 5,74$), com mediana de 9, valor mínimo de 1 e máximo de 26 pontos. Os resultados do alfa de Cronbach mostraram alta confiabilidade do questionário INF1-QoL como um todo (0,8189) e também de cada uma das suas questões (0,7798 a 0,8321). A questão 13 do INF1-QoL, referente a “papel na sociedade e perspectivas de vida”, abrangendo tópicos como carreira, confiança, relacionamentos e decisões reprodutivas, obteve pior escore. Outros itens com maior pontuação foram relacionados a dor, aparência estética dos neurofibromas e depressão/ansiedade. Seis principais temas emergiram da análise qualitativa: (1) problemas com aparência e autoestima, (2) impacto na decisão sobre o futuro reprodutivo, (3) incerteza sobre o futuro e a progressão da doença, (4) percepção de preconceito, (5) impacto nas atividades de vida cotidiana, e (6) influência nos relacionamentos afetivos e amorosos. A expressão ‘bomba relógio’ foi usada para descrever a experiência de incerteza relacionada à doença.

Conclusão: Os resultados corroboram o impacto significativo da NF1 na qualidade de vida. Para uma atenção integral à saúde dos indivíduos afetados, sugerimos seguimento multiprofissional, com adesão às medidas antecipatórias de cuidado clínico, controle adequado da dor, assistência psicológica e aconselhamento genético familiar.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER EM DESTAQUE

PD-12 - INTERSECÇÃO ENTRE CLUSTERS DE HIPOSPÁDIA E DE CULTIVO DE TABACO NO RIO GRANDE DO SUL

RICARDO ROHWEDER (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), VITHÓRIA LUZ DA SILVA GOMES (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), PAULO ALFREDO CASANOVA SCHULZE (PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL), LAVÍNIA SCHÜLER-FACCINI (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL)

Introdução: Hipospádia é uma anomalia congênita na qual o término da uretra em vez de estar localizado na glândula, encontra-se na face ventral ou na base do pênis. A exposição pré-natal a agrotóxicos, particularmente aqueles com ação de desregulação endócrina, é um fator de risco associado à hipospádia. O Rio Grande do Sul (RS) é responsável pela metade do tabaco produzido no Brasil. Tal cultivo é caracterizado pelo emprego de núcleos familiares e pela aplicação de agrotóxicos de forma manual.

Objetivos: Nosso objetivo foi identificar a existência de clusters de hipospádia no RS e avaliar se estão geograficamente relacionados com áreas dedicadas ao cultivo de tabaco.

Metodologia: Os números anuais de casos de hipospádia e nascidos vivos por município foram obtidos do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC). A área relativa dedicada para cultivo de tabaco e área total por município foi consultada no site do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Foram coletados dados anuais desde 2010 até 2020. A identificação de clusters foi realizada pelo método de Kulldorff para detecção de cluster espacial, do pacote SpatialEpi v1.2.8 do R. Para identificar o cluster de cultivo de tabaco, foi definida área máxima de 25% do território do estado para o tamanho do cluster. Para o cluster de hipospádia, foi definido um máximo de 5% da população de nascidos vivos para delimitar cada cluster. Na análise de sensibilidade, este último parâmetro foi ampliado para 25%.

Resultados: No período estudado, foram notificados 727 casos de hipospádia e 1.531.282 nascidos vivos no RS, prevalência de 4,7 a cada 10.000 nascidos vivos. O cluster de cultivo de tabaco incluiu 84 dos 497 municípios gaúchos, e localiza-se na região dos Vales e Centro-Sul do estado. O principal cluster de hipospádia foi composto por 45 municípios, dos quais 26 (58%) também fazem parte do cluster de tabaco. O risco de hipospádia foi 1,9 vezes maior do que esperado nesse cluster ($p = 0,003$). Outros dois clusters sem intersecção com o cluster de cultivo de tabaco foram identificados, um composto por sete municípios (risco 4,1 vezes, $p=0,003$) no Centro-Oeste do estado e outro composto por dois municípios (risco 1,8 vezes, $p=0,038$) da região metropolitana de Porto Alegre. Na análise de sensibilidade, o cluster principal foi composto por 53 municípios (risco 1,6 vezes, $p=0,001$, intersecção de 41 (77%) municípios com o cluster de tabaco).

Conclusão: Os resultados sugerem uma possível influência da exposição aos agrotóxicos utilizados no cultivo de tabaco na ocorrência de hipospádia. Essa associação reforça a importância de monitorar e regulamentar o uso de agrotóxicos, especialmente aqueles com potencial de desregulação endócrina. São necessários estudos adicionais para compreender completamente a relação entre o cultivo de tabaco, a exposição a agrotóxicos e o desenvolvimento de hipospádia, bem como a implementação de medidas de prevenção e controle eficazes nesse contexto.

PD-13 - O DESAFIO DIAGNÓSTICO DE PACIENTES COM ARTROGRIPOSE: RESULTADOS PRELIMINARES DO SEQUENCIAMENTO MOLECULAR EM UMA COORTE DE 13 RECÉM-NASCIDOS

BRUNA FAGUNDES RODRIGUES ALAITE (UNICAMP), CAROLINA ARAUJO MORENO (UNICAMP), IANNE PESSOA HOLANDA (UNICAMP), JÚLIA LÔNDERO HELENO (UNICAMP), CONSÓRCIO PROJETO GENOMAS RAROS (PROADI-SUS / INSTITUTO ISRAELITA DE RESPONSABILIDADE SOCIAL - ALBERT EINSTEIN), DENISE PONTES CAVALCANTI (UNICAMP)

Introdução: Embora não seja um diagnóstico, recém-nascidos (RN) com contraturas articulares em duas ou mais áreas do corpo são classificados com artrogripose, situação encontrada em 1 a cada 3-5.000 RN vivos. Cerca de 400 condições, causadas por fatores genéticos e não-genéticos podem cursar com artrogripose congênita. Utilizando o Human Phenotype Ontology (HPO), os principais códigos que a definem são: HP:0002803, HP:0005684 e HP:0002804. Sob esses códigos, associam-se 189 condições e 161 genes em comum a artrogripose

Objetivos: Reavaliar uma coorte de RN com artrogripose, atendidos pelo grupo Displasias Esqueléticas/Dismorfologia da Unicamp (DISESQ-DISMORF) e submetidos a sequenciamento molecular.

Metodologia: A presente coorte foi extraída do banco de dados desse grupo, no qual mais de 5500 famílias foram avaliadas nos últimos 30 anos, e que tinham DNA disponível para estudo. A reavaliação clínica levou em conta a reclassificação dos pacientes com os códigos HPO. O estudo molecular, sequenciamento do genoma (SG), foi realizado em colaboração com o projeto genomas raros (PGR).

Resultados: Foram encontrados 39 registros de RN classificados com artrogripose a esclarecer ou com quadro sindrômico relacionado a artrogripose. Destes, apenas 13 com DNA disponível fizeram parte desta coorte, cujas principais características clínicas são: prevalência do sexo masculino (8M:5F), maioria dos RN nascidos a termo (53,8%) e de parto cesáreo (61,5%), alta mortalidade, 15,3% natimortos e 23% óbitos neonatal. Ressaltam-se as seguintes intercorrências pré-natais: diminuição da movimentação fetal (5), oligoâmnio (3) e convulsão intraútero (1). Artrogripose intraútero foi detectada em 8 RN. Além das contraturas, predominantemente em cotovelos, joelhos e pés, outras manifestações clínicas foram: defeito do SNC (4), baixo peso (4), ADNPM (4), cardiopatia (3), hipotonia (2), luxação de quadril (2), pterígio (2), macrocefalia (2), convulsão fetal (1). Os pacientes foram categorizados em: artrogripose generalizada (2), artrogripose sindrômica (Síndrome de Freeman-Sheldon (SFS) [2] e CDG [2]) e RN polimalformados (7). O resultado molecular de seis pacientes (4 por SG e 2 externos - painel) mostrou variantes (P/PP/VUS) nos genes: MYH3 (2 pacientes com SFS), COL6A1 e TTN (1 paciente com artrogripose generalizada e outro polimalformado) confirmando quadro de miopatia no primeiro e inconclusivo no segundo, variante em heterozigose), DYNCIHI e BICD2 (RN polimalformados, caracterizando respectivamente SMALED1 e SMALED2, ambos quadros de atrofia muscular espinhal [AME]). Dos 25 genes comuns aos dois HPOs mais discriminativos e associados a todos os pacientes da coorte [0002803 e 0002828], apenas o gene BICD2 foi detectado até o momento. Ao contrário, os genes MYH3, COL6A1 e DYNCIHI não estão entre aqueles 25.

Conclusão: Os resultados até agora reforçam a grande heterogeneidade dos diagnósticos clínicos e etiológicos relacionados à artrogripose e põe em evidência diagnósticos de AME de início precoce, normalmente não considerados em RN.

PD-14 - ESTUDO PILOTO SOBRE A ANCESTRALIDADE MATERNA INFERIDA A PARTIR DO MTDNA EM UMA POPULAÇÃO COM DIABETES TIPO I MISCIGENADA DO BRASIL.

LÍVIA LEITE FERREIRA (UERJ), SILVIA LOIOLA (UERJ), ALESSANDRA DIAS (UERJ), IGOR JOSUÉ BARBOSA ADIALA (UERJ), MASINDA PASCALINA PASCALINA RAFAEL NGUIDI (UERJ), ROSSANA SOUSA AZULAY (UFMA), DAYSE APARECIDA SILVA (UERJ), MARÍLIA BRITO GOMES (UERJ)

Introdução: O diabetes mellitus tipo I (DM1) é uma doença autoimune crônica poligênica hereditária, que ocorre em função da destruição das células beta pancreáticas, gerando deficiência insulínica. Uma das estratégias para se investigar a origem genética do DM1 é o estudo do DNA mitocondrial (mtDNA), que segundo Cardena, é um bom marcador para inferir a provável origem ancestral por meio das regiões hipervariáveis (HVS). O Brasil é um país com importante diversidade genética devido à sua colonização com diferentes fluxos migratórios e miscigenação entre indivíduos interétnicos. E até o momento, nenhuma avaliação do mtDNA em pacientes com DM1 foi realizada no Brasil.

Objetivos: Assim, este estudo teve como objetivo analisar a origem genética materna do DM1 em uma população altamente miscigenada.

Metodologia: Para este estudo, o mtDNA de 204 pacientes não aparentados com DM1 das regiões Nordeste, Sudeste e Sul foram analisados. Para a tipagem do mtDNA, a região de controle entre as posições 16024 a 576 foi amplificada e sequenciada. A PCR convencional foi utilizada para amplificação, utilizando os primers L15900 e H639. O sequenciamento de HVS foi feita com os primers L15900, L16555, H639 e H016. A eletroforese foi realizada em sequenciador automático ABI PRISM[®] 3500 (Applied Biosystems, CA, EUA). Todas as sequências diretas e reversas foram alinhadas com a Cambridge Reference Sequence (rCRS) revisada, usando o programa SeqScape Versão 2.7 (Applied Biosystems, CA, EUA), seguindo as atualizações dos guias de nomenclatura para mtDNA. O programa Haplogroup foi utilizado para atribuir sequências aos haplótipos de acordo com a versão mais atualizada da árvore filogenética do mtDNA, Phylotree.

Resultados: Em pacientes com DM1 no Brasil encontramos os haplogrupos de origem ameríndio, africano e europeu na frequência de 43,6%, 38,2% e 18,1% respectivamente. O haplogrupo mais frequente na população estudada foi o de origem Ameríndia C (34 pacientes, 16,7%), seguido do de origem Africana L3 (33 pacientes, 16,2%). O haplogrupo de origem ancestral Europeu mais comum em nossa população foi U e J, (8 pacientes cada). O subhaplogrupo de origem ameríndia mais frequente em DM1 foi o C1b (24 pacientes), sendo observado em 15 pacientes do Nordeste, 2 do Sul e 7 do Sudeste. Os de origem africana mais frequentes foram L3e e L1c (19 e 14 pacientes, respectivamente). L3e foi encontrado em 13 pacientes do Nordeste e 6 no Sudeste, não sendo encontrado no Sul. Já L1c foi observado em 7 pacientes do Nordeste e 7 do Sudeste, também não sendo observado no Sul. E o de origem europeia mais comum foi R0 (6 pacientes), sendo 4 do Nordeste, 1 do Sul e 1 do Sudeste.

Conclusão: Os haplogrupos de origem ameríndia foram os mais frequentes em pacientes com DM1, seguida dos haplogrupos de origem de africana e europeia. Nossos dados corroboram com dados sobre o pool genético brasileiro e a influência do período colonial para a sua formação. Novos estudos com população diabética são necessários para investigar esse padrão.

PD-15 - INVESTIGAÇÃO DA SÍNDROME DE DELEÇÃO 22Q11.2 E INFLUÊNCIA DA ORIGEM PARENTAL NA HETEROGENEIDADE CLÍNICA

MELISSA BITTENCOURT DE WALLAU (DEPARTAMENTO DE MEDICINA TRANSLACIONAL – ÁREA DE GENÉTICA MÉDICA E MEDICINA GENÔMICA, FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS, UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS), ANA CAROLINA XAVIER (CENTRINHO PREFEITO LUIZ GOMES), CHONG AE KIM (INSTITUTO DA CRIANÇA, HOSPITAL DE CLÍNICAS, FMUSP), ELAINE LUSTOSA MENDES (SERVIÇO DE GENÉTICA DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UFPR), ERLANE MARQUES RIBEIRO (SERVIÇO DE GENÉTICA DO HOSPITAL INFANTIL ALBERT SABIN – HIAS), AMANDA OLIVEIRA (CENTRO DE ATENÇÃO AOS DEFEITOS DA FACE – CADEFI), TEMIS MARIA FELIX (SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE – HCPA), ISABELLA LOPES MONLLEÓ (SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROF. ALBERTO ANTUNES - HUPAA/UFAL), VERA LÚCIA GIL-DA-SILVA-LOPES (DEPARTAMENTO DE MEDICINA TRANSLACIONAL – ÁREA DE GENÉTICA MÉDICA E MEDICINA GENÔMICA, FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS, UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS), TÁRSIS PAIVA VIEIRA (DEPARTAMENTO DE MEDICINA TRANSLACIONAL – ÁREA DE GENÉTICA MÉDICA E MEDICINA GENÔMICA, FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS, UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS)

Introdução: A síndrome de deleção 22q11.2 (SD22q11.2) é caracterizada por mais de 180 manifestações clínicas, sendo que nenhuma destas ocorre em 100% dos casos. Entre os sinais clínicos mais frequentes estão defeitos cardíacos congênitos, deficiência imunológica, anomalias palatais, dimorfismos faciais, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor e distúrbios de comportamento. Porém, essa grande heterogeneidade clínica ainda não é bem compreendida e a possível relação desta com a origem parental da deleção foi explorada em poucos estudos.

Objetivos: Este estudo tem como objetivo investigar a deleção 22q11.2 em indivíduos com suspeita clínica e analisar a influência da origem parental heterogeneidade clínica da SD22q11.2.

Metodologia: A casuística foi composta por pacientes registrados na Base de dados Brasileira de Anomalias Craniofaciais (BBAC) do Projeto Crânio-Face Brasil (PCFB). Para a investigação da deleção foi realizada a técnica de Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA), utilizando o kit P250B2. A definição da origem parental foi realizada por genotipagem de cinco marcadores de DNA microssatélite, mapeados na região comumente deletada. Por fim, a frequência de cada sinal clínico foi descrita e comparada entre os grupos com deleção de origem materna ou paterna.

Resultados: Entre 82 pacientes com suspeita de SD22q11.2, esta foi confirmada em 34 (41%). Até o momento, a origem parental foi determinada para 32 pacientes, dos quais 14 apresentaram deleção de origem materna e 18 de origem paterna. A frequência de sinais clínicos foi, respectivamente: Atraso no desenvolvimento neuropsicomotor – 10/14 e 10/18, alterações palatais - 11/14 e 13/18, malformações cardiovasculares – 9/14 e 11/18, alterações psiquiátricas e neurológicas - 4/14 e 3/18, sintomas sugestivos de alterações imunológicas ou hematológicas - 7/14 e 10/18, alterações endocrinológicas - 3/14 e 2/18, deficiência auditiva – 4/14 e 4/18, alterações oftalmológicas - 3/14 e 1/18, alterações no trato gastrointestinal – 5/14 e 8/18, alterações no trato geniturinário – 3/14 e 1/18, anomalias esqueléticas – 9/14 e 8/18. Ao realizar o teste exato de Fisher para cada sinal clínico, verificou-se que não há diferença estatisticamente significativa nas frequências entre os grupos analisados.

Conclusão: A SD22q11.2 foi confirmada em 41% dos pacientes com essa suspeita clínica. Embora haja uma discreta diferença na frequência de alguns sinais clínicos entre os dois grupos (origem materna e paterna) não foram observadas diferenças estatisticamente significativas. A investigação em um maior número de casos poderá confirmar a ausência de relação da origem parental com a heterogeneidade clínica na SD22q11.2.

PD-16 - ASSOCIAÇÃO DO ALELO DE RISCO G1 DE APOL1 COM LESÃO RENAL E COMPLICAÇÕES CARDIOVASCULARES DA COVID-19

NATHAN CADORE (UFRGS), BIBIANA FAM (UFRGS), GIOVANNA GIUDICELLI (HCPA), THAYNE KOWALSKI (HCPA), RENAN SBRUZZI (UFRGS), MARILEA FEIRA (UFRGS), ALEXANDRE PEREIRA (USP), LYGIA DA VEIGA PEREIRA (USP), TÁBITA HÜNEMEIER (USP), FERNANDA SALES LUIZ VIANNA (UFRGS)

Introdução: Os fatores de risco para Covid-19 se apresentar como uma doença grave incluem idade, status sócio-econômico, comorbidades e mutações em genes da via de interferon tipo I (assim como suas fenocópias autoimunes). Durante a internação, os pacientes com Covid-19 podem apresentar diversas complicações, as quais têm sido associadas à maior morbi-mortalidade, sendo muito prevalente a injúria renal e necessidade de diálise. Tem sido observado que variantes genéticas também podem estar associadas a complicações da Covid-19. Os alelos G1 e G2 do gene da apolipoproteína 1 (APOL1) são conhecidos por conferir resistência do hospedeiro a infecções por *Trypanosoma brucei*, portanto, são prevalentes em populações afrodescendentes. No entanto, esses alelos aumentam o risco de doença renal crônica (DRC).

Objetivos: Neste estudo, investigamos a associação dos alelos de risco de APOL1 com desfechos e complicações da Covid-19.

Metodologia: Um total de 485 pacientes com Covid-19 foram recrutados com o Biobanco do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (CAAE: 36974620300005327) e agrupados como Covid-19 grave ou não grave conforme necessidade de suporte invasivo de oxigênio. Todos os indivíduos foram submetidos ao sequenciamento do completo genoma (WGS) como parte do consórcio 'DNA do Brasil'. A análise de ancestralidade global foi realizada e os alelos APOL1 G1 e G2 foram investigados.

Resultados: A idade mediana de todos os indivíduos foi de 51 anos e cerca de 11% já apresentavam DRC. A análise da ancestralidade mostrou a miscigenação da população sul-brasileira, composta em sua maioria por descendentes de europeus (78%), seguidos de africanos (13%) e indígenas (9%). Quatro indivíduos apresentaram os dois alelos de risco, e 34 eram heterozigotos para G1 ou G2. As frequências alélicas (FA) encontradas para o alelo G1 foi de 0,027 e G2 foi de 0,012. A FA do alelo G1 APOL1 foi significativamente maior ($p = 0,035$) entre pacientes graves ($AF = 0,019$) em comparação com Covid-19 não grave ($AF = 0,019$). O alelo G1 foi associado às comorbidades hipertensão ($OR = 2,6$, IC 95%: 1,1-6,1, $p = 0,037$) e DRC ($OR = 3,2$, IC 95%: 1,1-9,0, $p = 0,027$). Além disso, o alelo G1 foi associado à lesão renal ($OR = 3,2$, IC 95%: 1,2-8,4, $p = 0,017$) e complicações cardiovasculares ($OR = 5,2$, IC 95%: 1,9-14,7, $p = 0,002$) durante a internação. Dos quatro pacientes portadores de dois alelos de risco, três evoluíram para Covid-19 grave e desenvolveram lesão renal durante a internação.

Conclusão: Os alelos G1 e G2 são frequentes na população brasileira devido à sua arquitetura genética miscigenada, e a presença do alelo G1 foi associada a comorbidades e complicações da doença, o que pode ser considerado como um fator de risco relevante para desfechos graves da Covid-19.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER EM DESTAQUE

PD-17 - GENETIC SUSCEPTIBILITY IN CONGENITAL ZIKA SYNDROME: A WHOLE-EXOME SEQUENCING OF A CASE SERIES

JULIA DO AMARAL GOMES (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), LUIZA MONTEAVARO MARIATH (INSTITUTO NACIONAL DE GENÉTICA MÉDICA POPULACIONAL), EDUARDA SGARIONI (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), JULIANO ANDRÉ BOQUETT (UNIVERSITY OF CALIFORNIA, SAN FRANCISCO), BETHANIA DE FREITAS RODRIGUES RIBEIRO (FUNDAÇÃO HOSPITAL DE CLÍNICAS DO ACRE), MARIA TERESA VIEIRA SANSEVERINO (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), DANILLO AUGUSTO (UNIVERSITY OF CALIFORNIA, SAN FRANCISCO), JILL HOLLENBACK (UNIVERSITY OF CALIFORNIA, SAN FRANCISCO), LAVÍNIA SCHÜLER-FACCINI (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), FERNANDA SALES LUIZ VIANNA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL)

Introdução: Congenital Zika syndrome (CZS) is caused due to ZIKV infection during pregnancy. It can occur in part of exposed embryos and fetuses, however, the genetic factors involved in this differential susceptibility needs to be better investigated.

Objetivos: Therefore, the aim of this study was contributing to this knowledge gap and identify genetic factors possibly associated with CZS.

Metodologia: Our sample was composed by eight children with microcephaly and brain anomalies (four with laboratorial confirmation of congenital infection by ZIKV (called “CZS group”), and four without an unknown etiology, called “suspected to CZS group” due to their phenotype). Whole exome sequencing of was performed from the eight children using the Illumina HiSeq system (Illumina Inc, CA, USA) at the University of California, San Francisco. The data were processed and analyzed in Python language. This study was approved by the National Research Ethics Commission (CONEP) and by the Ethics and Research Committees of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (CAAE 78735817910015327) and Fundação Hospital de Clínicas do Acre (CAAE 12846719.8.2004.5009).

Resultados: In one patient from the suspected to CZS group, we identified that there were compound heterozygote pathogenic variants in ASPM gene and, therefore, she has autosomal recessive primary microcephaly. Considering the four cases with CZS, we identified both common and rare variants in genes associated with microcephaly when mutated, such as CEP135 (p.L977Qfs*6), WDR62 (rs17851503), ASPM (rs41310927) and CENPJ (rs35498994) genes, which seemed to have represented risk factors to the CZS development. Considering the three cases from the suspected to CZS group, we found variants that could have increased their susceptibility to the development of their phenotypes: in DAG1 (rs374092106), POMT1 (rs3887873), FKRP (rare rs140679502) and FOXG1 (p.P60Rfs*129 and rs587783630) genes. We hypothesized that the presence of the reported variants in heterozygosis could make these individuals susceptible to the development of brain malformations in case of a second risk event, in this case the exposure to ZIKV.

Conclusão: Overall, these results demonstrate that the combination of common and rare variants contributes to CZS susceptibility and that genes commonly associated with CZS-like phenotypes, such as those that cause microcephaly, seems to play an important role in the genetic susceptibility to CZS. In addition, we observed that cases suspected to CZS did not show risk variants in the same genes as cases with CZS. We emphasize that the interpretation of genetic susceptibility must take into account how the combination of rare and common variants in this individual contribute to the development of CZS or a genetic syndrome.

PD-18 - GENERATION OF INDUCED PLURIPOTENT STEM CELLS LINES FROM PBMC OF THE DFNA58 FAMILY MEMBE

GERSON SHIGERU KOBAYASHI (CENTRO DE PESQUISA SOBRE O GENOMA HUMANO E CÉLULAS-TRONCO (HUG-CELL), INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS, UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO (USP)), GLEICIELE ALICE VIEIRA-SILVA (OTORHINOLARYNGOLOGY/LIM32, HOSPITAL DAS CLÍNICAS, FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO E DEPARTAMENTO DE OTORRINOLARYNGOLOGIA, FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), ELISA VARELLA-BRANCO (CENTRO DE PESQUISA SOBRE O GENOMA HUMANO E CÉLULAS-TRONCO (HUG-CELL), INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS, UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO (USP)), DANIELLE P MOREIRA (CENTRO DE PESQUISA SOBRE O GENOMA HUMANO E CÉLULAS-TRONCO (HUG-CELL), INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS, UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO (USP)), JOÃO PAULO FW KITAJIMA (MENDELIC GENOMIC ANALYSIS), REGINA CELIA MINGRONI-NETTO (CENTRO DE PESQUISA SOBRE O GENOMA HUMANO E CÉLULAS-TRONCO (HUG-CELL), INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS, UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO (USP)), FERNANDO H LOJUDICE (CELL AND MOLECULAR THERAPY CENTER (NUCEL), MEDICAL SCHOOL, UNIVERSITY OF SÃO PAULO), JEANNE OITICICA (OTORHINOLARYNGOLOGY/LIM32, HOSPITAL DAS CLÍNICAS, FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO E DEPARTAMENTO DE OTORRINOLARYNGOLOGIA, FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), ANA CARLA BATISSOCO (OTORHINOLARYNGOLOGY/LIM32, HOSPITAL DAS CLÍNICAS, FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO E DEPARTAMENTO DE OTORRINOLARYNGOLOGIA, FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), KARINA LEZIROVITZ (OTORHINOLARYNGOLOGY/LIM32, HOSPITAL DAS CLÍNICAS, FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO E DEPARTAMENTO DE OTORRINOLARYNGOLOGIA, FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO)

Introdução: Hearing loss is the most common sensory defect in humans and a raising burden for public health. About half of the cases are due to genetic factors in developed countries, with a huge genetic heterogeneity. The DFNA58 locus was mapped in 2p12-p21 through linkage analysis in a Brazilian family segregating autosomal dominant non-syndromic post-lingual progressive hearing loss. A rare ~200 Kb genomic duplication was found as its underlying genetic defect, through exome sequencing and customized MLPA. The duplication includes three protein-coding genes (PLEK, CNRIP1, and PPP3R1's exon 1), and five other less characterized genes (including four lncRNAs). RT-qPCR analysis in the patients' blood and gene expression patterns in the mouse cochlea highlighted CNRIP1 and two lncRNA genes, LOC107985892 and LOC102724389, as the best hearing loss candidate genes, but additional studies are needed for validation.

Objetivos: Since the human cochlea is inaccessible and the lncRNA genes are not conserved in mice, to elucidate the role of the DFNA58 genes in auditory physiology and deafness, the aim was to establish PBMC-derived induced pluripotent stem cell lines (iPSCs) from two affected female duplication-carriers and two normal-hearing noncarrier females.

Metodologia: The iPSCs were generated through nucleofection of episomal vectors containing OCT3/4, SOX2, KLF4, L-MYC, LIN28, and shRNA for P53. High-density SNP arrays were employed for molecular karyotyping and duplication detection. RT-qPCR and Trilineage differentiation

Resultados: The generated iPSCs resembled the typical morphology of human embryonic stem cells and exhibited expression of pluripotency markers via immunofluorescence (OCT3/4, SSEA4, and SOX2) and RT-qPCR (SOX2, L-MYC, OCT4, and NANOG). Vector integration, mycoplasma contamination, and chromosomal abnormalities were ruled out. Directed differentiation toward the three germ layers showed upregulation of specific markers of ectoderm, mesoderm, and endoderm, further confirming pluripotency. STR analysis confirmed the iPSCs' identity by comparison with patients' blood samples, and the DFNA58 duplication locus was validated through SNP-array data. Upregulation of the lncRNA duplicated genes (LOC101927723, LOC102724389, and LOC107985892) in the iPSCs from duplication carriers compared to noncarriers also confirmed the duplication presence. Markedly, a substantial upregulation of ~13,500X was observed for the lncRNA gene LOC101927723 in iPSCs from duplication -carriers, whereas its expression was hardly measurable via RT-qPCR in the noncarriers.

Conclusão: The differences in expression of the candidate genes between blood and iPSC further support our hypothesis that iPSC differentiated into auditory cells are needed to fully comprehend the pathophysiology of the DFNA58 locus.

PD-19 - IDENTIFICAÇÃO DE COMUNIDADES COM ALTA FREQUÊNCIA DE ANOMALIAS CONGÊNITAS OU DOENÇA GENÉTICAS NO NORTE DO PAÍS (CENISO-NORTE)

RAYHELE RODRIGUES DE OLIVEIRA (INAGEMP, PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR, UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL (UFRGS)), AUGUSTO CÉSAR CARDOSO DOS SANTOS (SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, MINISTÉRIO DA SAÚDE), PAULYANA DOS SANTOS MOURA (INAGEMP, PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR, UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL (UFRGS)), AYOADE DESMOND BABALOLA (INAGEMP, PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR, UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL (UFRGS)), VINICIUS BARRETO NOLIBOS (FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL (UFRGS)), BRUNO CANABARRO DELGADO COELHO (FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL (UFRGS)), LAVÍNIA SCHULER-FACCINI (INAGEMP, PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR, UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL (UFRGS))

Introdução: O Censo Nacional de Isolados (CENISO), é uma ferramenta do Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia em Genética Médica Populacional do CNPq (INaGeMP) que busca identificar comunidades que apresentam frequência aumentada de doenças genéticas ou anomalias congênitas no Brasil. Este censo foi criado para isolados populacionais e “clusters” de doenças genéticas e é baseado tanto na revisão da literatura científica como em uma estratégia chamada “rumor” que capta qualquer informação, inclusive leiga, sobre uma determinada comunidade. A partir do registro destes rumores, o INAGEMP pode oferecer apoio técnico e metodológico para a investigação e atendimento destas comunidades. Este registro também permite a detecção de alarmes relacionados à exposições ambientais. Uma observação inicial do CENISO mostra que há pouco registro de comunidades na Região Norte.

Objetivos: Aprimorar a identificação de clusters de anomalias congênitas ou condições genéticas na Região Norte.

Metodologia: O censo acontece através de um breve questionário on-line, contendo 16 perguntas, subdivididas em 5 subgrupos, sendo 7 referentes ao informante e 9 relacionadas ao rumor (www.inagemp.bio.br/ceniso).

Resultados: A busca no CENISO mostrou que de 216 rumores, confirmados ou ainda não, em todo o Brasil, apenas 10 (dez) estão na região Norte (população: 17.834.762) sendo, 7 (sete) no Pará, 1 (um) no Tocantins e 2 (dois) no Amazonas. Especificamente no Estado do Amazonas, um dos rumores está localizado em Lábrea, (pé torto congênito), na fase 1, com etiologia multifatorial e o outro em Itaituba no Rio Tapajós, (doença de Minamata), também na fase 1, com etiologia ambiental. Não houve registro nos seguintes estados: Acre, Amapá, Rondônia e Roraima. Comparativamente, a região Nordeste tem 132 registros para uma população de 55.389.382 habitantes.

Conclusão: A pouca quantidade de registros pode ser devida à menor concentração populacional, ou também pela falta de acesso a atenção médica, especialmente de geneticistas. Chama a atenção a possibilidade da existência da síndrome congênita relacionada à exposição ao mercúrio orgânico (doença de Minamata) talvez relacionada ao garimpo ilegal na região. Desta forma concluímos pela importância do alerta sobre as populações do Norte e a necessidade de estudos mais aprofundados na região.

PD-20 - DESENVOLVIMENTO DO FETAL ALCOHOL CONSEQUENCES TEST (FACT) – UM QUESTIONÁRIO AUTOAPLICÁVEL PARA MENSURAR O CONHECIMENTO DE UNIVERSITÁRIOS SOBRE OS EFEITOS DO CONSUMO DE ÁLCOOL DURANTE A GRAVIDEZ

GUILHERME PETEK RAMOS LEITE (DEPARTAMENTO DE MEDICINA, UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS, UFSCAR), BEATRIZ CAROLINE DOS SANTOS PEREIRA (DEPARTAMENTO DE MEDICINA, UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS, UFSCAR), LUCIMAR RETTO DA SILVA DE AVÓ (DEPARTAMENTO DE MEDICINA, UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS, UFSCAR), CARLA MARIA RAMOS GERMANO (DEPARTAMENTO DE MEDICINA, UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS, UFSCAR), DÉBORA GUSMÃO MELO (DEPARTAMENTO DE MEDICINA, UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS, UFSCAR)

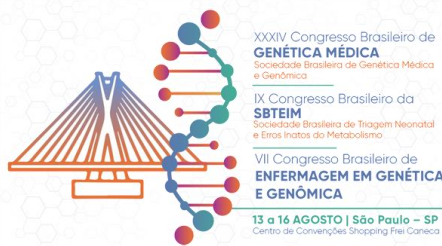
Introdução: O álcool consumido na gravidez pode ocasionar diversos problemas embriofetais, compreendidos como desordens do espectro alcoólico fetal. O conhecimento da população sobre os efeitos do uso de álcool durante a gestação tem, portanto, relevância na saúde pública e na investigação científica.

Objetivos: Desenvolver um questionário para avaliar o conhecimento de estudantes universitários sobre os efeitos relacionados ao consumo de álcool na gravidez.

Metodologia: Estudo desenvolvido após aprovação por Comitê de Ética em Pesquisa (CAAE 58094422.5.0000.5504). Em um primeiro momento foram elaboradas 45 assertivas verdadeiras abrangendo aspectos sobre o tema. Essa primeira versão do instrumento foi submetida à validação de conteúdo por especialistas, para análise de clareza da linguagem, pertinência prática e adequação teórica. Com base nos Coeficientes de Validade de Conteúdo (CVC), foram selecionadas 17 assertivas, sendo 6 convertidas em falsas. O instrumento, intitulado Fetal Alcohol Consequences Test (FACT), foi então avaliado em relação ao grau de compreensão por indivíduos da população alvo que fizeram sugestões sobre a redação das assertivas. Após avaliação pelo comitê consultivo da pesquisa, permaneceram 17 perguntas fechadas com três opções de resposta: 'verdadeiro', 'falso' e 'não sei', onde cada resposta correta equivale a 1 ponto. O nível de conhecimento foi classificado em alto (>13 pontos), médio (entre 13 e 10 pontos) e baixo (<10 pontos). O FACT foi aplicado a uma amostra de estudantes universitários do Brasil e seus resultados foram submetidos à estatística descritiva.

Resultados: Participaram da etapa de validação de conteúdo 10 médicos geneticistas, 3 pediatras, 3 obstetras, 3 geneticistas e pediatras. Em relação à clareza, as assertivas obtiveram valores de CVC variando entre 0,779 e 0,979, em relação à pertinência, os valores de CVC variaram entre 0,842 e 1. Com relação à adequação teórica, 32 das 45 assertivas alcançaram adequação maior que 90%. Adicionalmente, os juízes fizeram sugestões sobre a redação das assertivas. Após análise pelo comitê consultivo, o FACT foi reduzido para 17 assertivas, sendo 6 assertivas falsas, e foi avaliado em relação ao grau de compreensão por 31 estudantes universitários. As sugestões recebidas dos estudantes foram consideradas e a versão final do FACT foi consolidada com 17 itens. O FACT foi então aplicado numa amostra de 136 universitários, provenientes de 13 estados brasileiros, predominando São Paulo (80,9%), com idades variando entre 18 e 60 anos (média $25,46 \pm 7,46$), sendo 87 (64%) do sexo feminino. Os resultados nesta amostra variaram de 0 a 17 pontos, com média de $12,29 \pm 3,57$, sendo que 59 (43,4%) estudantes apresentaram alto conhecimento, 50 (36,8%) médio conhecimento e 27 (19,8%) baixo conhecimento. Até o momento, os resultados do FACT se mostram confiáveis: efeito chão de 0,7%, efeito teto de 6,6%, alfa de Cronbach de 0,8166.

Conclusão: O FACT se mostrou útil e seus resultados podem colaborar para projetos de educação em saúde sobre o tema.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER EM DESTAQUE

PD-21 - ATENÇÃO ESPECIALIZADA EM DOENÇAS RARAS: A EXPERIÊNCIA DE MUNICÍPIO DE MÉDIO PORTE

LUDMILA VIEIRA BARROSO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO), LUCAS VIEIRA BARROSO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO), DANIELA KOELLER RODRIGUES VIEIRA (IFF/FIOCRUZ E SECRETARIA DE SAÚDE DE ANGRA DOS REIS)

Introdução: Os serviços especializados e centros de referência para doenças raras estão localizados em capitais dos estados brasileiros e cidades com mais de 500 mil habitantes, assim como a maioria dos médicos geneticistas. Há limitação no acesso e estimativas de que menos de 1/3 da população brasileira possa ter acesso a este cuidado. O Ministério da Saúde, através da Portaria 199, prevê a existência de Serviços Especializados em Doenças Raras que contam somente com uma equipe mínima composta por médico com experiência na área das doenças raras, técnico de enfermagem e enfermeiro, possivelmente antevendo a impossibilidade de atender a todas as pessoas com Doenças Raras dos mais de 5000 municípios brasileiros em serviços terciários. Relatar experiências de cuidado em saúde na área das doenças raras pode apontar possibilidades factíveis para municípios menores sem diminuir a qualidade do acesso ao diagnóstico e ao tratamento dos usuários.

Objetivos: Descrever o perfil de Ambulatório de Doenças Raras situado em município de médio porte.

Metodologia: Estudo exploratório, descritivo e transversal do banco de dados municipal para Doenças Raras, no período de novembro de 2015 a maio de 2023, segundo perfil de diagnósticos e percentual de diagnósticos confirmados. O projeto foi autorizado pelo parecer nº5.352.050.

Resultados: Foram atendidos 1084 pacientes. Destes, 32,3% tiveram diagnóstico confirmado de malformações congênitas e/ou doenças genéticas, 0,6% de doenças raras não genéticas, 39,6% estão em investigação diagnóstica etiológica para deficiência intelectual, atraso global no desenvolvimento, transtorno do espectro autista, dismorfias e/ou baixa estatura, 27,6% têm causas ambientais para deficiência e/ou outros diagnósticos.

Conclusão: Apesar de individualmente raras, as doenças genéticas enquanto grupo são responsáveis por um número considerável de casos de adoecimento e morte, em especial na infância. Apoiar a implementação de serviços especializados em Doenças Raras com a equipe mínima proposta pelo Ministério da Saúde pode reduzir a morbimortalidade e possibilitar a ampliação do acesso ao diagnóstico e encurtar os itinerários terapêuticos dos pacientes com doenças raras no Brasil.

PD-22 - AVALIAÇÃO DO CONHECIMENTO ACERCA DAS DOENÇAS GENÉTICAS NA POPULAÇÃO GERAL

LUIZA DA SILVA FERREIRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE), DAVI MARTINS FERREIRA LIMA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE), DÉBORA ARAÚJO DA COSTA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE), GABRIEL SOARES MARQUES (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE), JOSÉ ÍTALO BARBOSA DE BRITO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE), BEATRIZ CASTRO FARIA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE), TALITA OLIVEIRA LIMA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE), PATRICK DEL PIERO PEREIRA E SILVA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE), BEATRIZ DE SOUZA ALEXANDRE DE OLIVEIRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE), RAYANA ELIAS MAIA (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ALCIDES CARNEIRO)

Introdução: Doenças genéticas resultam de alterações no DNA, podendo ser hereditárias ou por “mutação de novo”, causando grande impacto na qualidade de vida das pessoas afetadas e de suas famílias. Um dos principais problemas relacionados a esses distúrbios está no diagnóstico, uma vez que muitos sinais e sintomas são similares aos de doenças comuns, podendo levar em média 6 anos para ser feito. A busca pelos serviços de saúde pode ser retardada pela falta de acesso à informação. Logo, questiona-se o acesso da população ao conhecimento básico sobre doenças genéticas, com a finalidade de otimizar a procura de assistência médica.

Objetivos: Avaliar o grau de informação dos pacientes atendidos ambulatorialmente no hospital universitário Alcides Carneiro (HUAC)- Campina Grande - PB, acerca das doenças genéticas.

Metodologia: Trata-se de um estudo transversal, de caráter exploratório e descritivo, e abordagem quantitativa. O local do estudo foi a sala de espera do setor ambulatorial do Hospital Universitário Alcides Carneiro e a população abordada são os pacientes aguardando atendimento e acompanhantes neste espaço. O procedimento de coleta de dados foi feito por meio da aplicação de um questionário sobre conhecimentos de doenças genéticas elaborado pelos pesquisadores.

Resultados: Foram coletadas 216 respostas, sendo a maioria do sexo feminino (81,01%) e com faixa etária dos 30 aos 49 anos (47,22%). Entre os entrevistados, 78,24% (n=169) afirmaram saber o que são doenças genéticas, sendo a maioria destes procedentes de Campina Grande (72,78%), a maior cidade da região, o que poderia justificar maior acesso a informações. Dos pacientes entrevistados, 21,75% (n=47) possuem doenças genéticas e entre eles 85,10% (n=40) afirmaram saber o que são essas doenças. Entre os outros 78,24% (n=169) que não possuem doenças genéticas, 76,33% (n=129) afirmaram saber o que elas são, dentro desse grupo, 56,58% (n=73) conheciam pessoas com essas condições. Quando apresentadas as afirmações “toda doença genética é herdada” e “toda pessoa com doença genética tem risco de filho com o mesmo problema” 66,27% (n=112) e 64,49% (n=109) respectivamente, dos que afirmavam saber o que era uma doença genética, concordaram. Todos os entrevistados foram questionados sobre características presentes em pessoas que possuem doenças genéticas, sendo as características mais mencionadas “retardo mental” (66,2%) e que “malformações” (70,8%). Dessa maneira, é possível analisar que mesmo as pessoas afirmando saberem o que são, ou que possuem, ou conhecem alguém com essas condições, têm dificuldade em compreender de fato o que é uma doença genética e suas características.

Conclusão: A conscientização e o conhecimento sobre doenças genéticas são cruciais para reduzir o tempo de diagnóstico e garantir um tratamento adequado e oportuno. Entretanto, a falta de informação e os estigmas que envolvem esse tema dificultam a sua disseminação, afetando diretamente a procura por assistência médica.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER EM DESTAQUE

PD-23 - LIVER HISTOLOGY IN GLYCOGEN STORAGE DISORDERS: A SERIES OF CASES

LUIS AFONSO TOCHETTO (HCPA), LEONARDO SIMÃO MEDEIROS (HCPA), BIBIANA MELLO DE OLIVEIRA (HCPA), TASSIA TONON (HCPA), IDA VANESSA DOEDERLEIN SCHWARTZ (HCPA), SANDRA MARIA GONÇALVES VIEIRA (HCPA), FERNANDA SPERB-LUDWIG (UFRGS), CARLOS THADEU SCHMIDT CERSKI (HCPA), CAROLINA FISCHINGER MOURA DE SOUZA (HCPA)

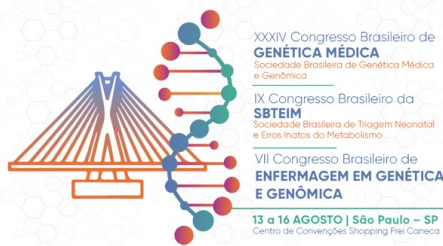
Introdução: Hepatic Glycogen Storage Disorders [hGSD] are a group of Inherited Metabolic Disorders characterized by abnormal glycogen breakdown and accumulation. Liver biopsy has been used to differentiate types of hGSD, but the recent dissemination of molecular diagnoses revealed a significant overlap of histologic findings and frequent misdiagnosis in various types of hGSD. Large studies of histopathological features in patients [pt] with definitive molecular diagnosis are lacking.

Objetivos: To characterize liver histopathologic findings of hGSD pt with definitive molecular diagnosis.

Metodologia: Observational and retrospective study with liver histology reassessment. Pt were included if they have a definitive molecular diagnosis of an hGSD (Pathogenic/Likely Pathogenic variants by ACMG/AMP 2015 criteria refined with ClinGen recommendations), and had performed liver biopsy or transplant at our service. Clinical data were collected from medical records. Novel slides were generated from the stored liver material and stained with Haematoxylin and Eosin, Picro Sirius red, Periodic Acid Schiff [PAS], and Diastase-PAS stain. Histology was reassessed by a liver expert histopathologist blinded to clinical features and specific types of hGSD. Fibrosis was assessed according to the Modified Ishak. Steatosis has been characterized as macro- or microvesicular, and absent, mild, moderate, or severe using the NAS CRN scoring system.

Resultados: Twenty pt were included (Types: Ia=8, Ib=3, III=3, IV=1, IXa=4, IXb=1, Age at biopsy: 1y or less=7, 2-5y=4, 6y or more=9). Sixteen pt had a type specified in previous pathology reports, nine (56%) in accordance with definitive molecular diagnosis. All pt but one (type IV pt) showed a mosaic pattern. Nuclear glycogenation was present in 7/8 of Ia, 2/3 Ib, 3/3 III, 0/1 IV, 1/4 IXa, 0/1 IXb. Steatosis was Moderate or Severe only in GSD I pt (4/8 Ia and 2/3 Ib), Mild in 1/8 Ia, 1/3 Ib, 1/4 IXa, and absent in type III, IV, and IXb pt. Steatosis patterns were macrovesicular, except for mixed in one Ib pt. Ishak fibrosis was: score 6 (cirrhosis) in two pt (types III and IV), score 3 in 5/8 Ia, 1/3 Ib, 2/3 III, 2/4 IXa, and score 1 in two pt (types Ia and IXa), other pt had no fibrosis. All pt present PAS positive material, all but GSD IV pt was Diastase digestible.

Conclusão: We characterize histopathologic features of 20 hGSD pt. Moderate or Severe Steatosis was only present in GSD I pt, cirrhosis was only found in GSD III and IV, and nuclear glycogenation was absent in the majority of GSD IX pt. The pattern of absent/mild steatosis with or without mild/moderate fibrosis was unspecific and present in GSD I, III, and IX pt. Interestingly, approximately half pt had molecular diagnosis of an hGSD type discordant with the suggested by liver biopsy, this emphasizes that better characterization of hGSD liver pathology is valuable for diagnostics, complementation of genetic testing, and could provide insights into pathophysiology of these disorders.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER EM DESTAQUE

PD-24 - SYRINGOMYELIA IN MUCOPOLYSACCHARIDOSIS IVA

PAULA FRASSINETTI VASCONCELOS DE MEDEIROS (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE), JÚLIA SIMÕES OLIVEIRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE), SOFIA NUNES PINTO OLIVEIRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE), JULYA CAROLINE BEZERRA PAVÃO SANTOS (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE)

Introdução: Syringomyelia, defined by the presence of a fluid-filled intramedullary cavity, has rarely been reported in patients with MPS. Mucopolysaccharidosis type IVA (MPS IVA), also known as Morquio A syndrome, is a rare lysosomal storage disorder characterized by skeletal abnormalities and systemic complications. While neurological manifestations are a known aspect of MPS IVA, syringomyelia's prevalence, a spinal cord cyst, has not been adequately explored.

Objetivos: This study investigates the prevalence of syringomyelia in patients with MPS IVA, its clinical and neuroradiological implications, and any potential genetic associations

Metodologia: A sample of 10 MPS IVA patients underwent comprehensive clinical and neuroradiological evaluations, including total spine MRI scans to detect the presence of syringomyelia. The severity of MPS IVA was assessed based on patient height. Additionally, potential correlations between specific GALNS genotypes and ancestry haplogroups with syringomyelia occurrence were investigated.

Resultados: Syringomyelia was identified in 40% of the MPS IVA patients, a rate significantly higher than previously reported in the literature. There was no distinguishing clinical or neuroradiological manifestations between MPS IVA patients with or without syringomyelia. The severity of MPS IVA, as measured by patient height, was similar irrespective of syringomyelia presence. A higher frequency of syringomyelia was observed in female patients, but due to the small sample size, this association might be coincidental. There was no observed causal association between specific GALNS genotypes or ancestry haplogroups and syringomyelia occurrence. Furthermore, Enzyme Replacement Therapy (ERT) appeared to have no influence on the clinical expression of syringomyelia. The high frequency of syringomyelia in our MPS IVA patient sample raises crucial considerations for the management of this rare disorder. The silent or oligosymptomatic nature of syringomyelia, along with its potential for neurosurgical correction, underscores the necessity for regular monitoring of MPS IVA patients using spinal MRI scans. While ERT did not seem to affect syringomyelia, further research is needed to better understand this relationship

Conclusão: This study reveals a higher than anticipated prevalence of syringomyelia among MPS IVA patients, pointing to the importance of routine spinal MRI evaluations in this patient group. The lack of distinguishing clinical or neuroradiological signs necessitates regular monitoring for syringomyelia in MPS IVA patients, irrespective of their clinical condition.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER EM DESTAQUE

PD-25 - EVALUATING TRENDS IN SELF-RATED HISTORIC METABOLIC CONTROL AND TREATMENT HISTORY AMONG PRISM PARTICIPANTS

SUZANNE HOLLANDER (BOSTON CHILDREN'S HOSPITAL), SARAH ROSE (BIOMARIN PHARMACEUTICAL INC), KRISTIN LINDSTROM (BIOMARIN PHARMACEUTICAL INC), RICHARD ROWELL (BIOMARIN PHARMACEUTICAL INC), CAMILLA HISSAMURA (BIOMARIN FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA), AMARILIS SANCHES-VALLE (UNIVERSITY OF SOUTH FLORIDA), MARKEY MCNUTT (UNIVERSITY OF TEXAS SOUTHWESTERN MEDICAL CENTER,)

Introdução: Lifelong maintenance of blood phenylalanine (Phe) levels within target range is advised for individuals with phenylketonuria (PKU). Long-term maintenance of blood Phe levels within this range (120 – 360 $\mu\text{mol/L}$ in the United States, < 600 $\mu\text{mol/L}$ in the European Union) has proven difficult for adults with PKU using a Phe-restricted diet alone.

Objetivos: To describe the outcomes of participants treated with pegvaliase in the Phase 3 trials based on their self-reported pre-treatment history.

Metodologia: Pegvaliase-naïve adults with blood phenylalanine (Phe) >600 micromol/L reported their lifetime metabolic control and age (years) of both diet discontinuation and highest Phe level.

Resultados: Most participants characterized their lifetime metabolic control as “Excellent/Good” (154/240, 64%) vs. “Poor/None” (86/240, 36%). Over a third (91/241, 38%) of participants reported discontinuing diet during adolescence (13- 19y) or early adulthood (20- 29y) while 44% (107/241) of all respondents reported having never discontinued a Phe-restricted diet. The majority reported their highest Phe level occurred >18y (128/228, 56%). Mean Phe decreased considerably with pegvaliase therapy regardless of reported PKU history. All participants experienced at least one Adverse Event (AE), Most AEs were mild or moderate, and included hypersensitivity events, arthralgia, and injection site reactions.

Conclusão: Most patients reported a history of “Excellent/Good” metabolic control despite Phe levels above guideline ranges, this discordance may highlight a potential lack of insight into disease severity among adults with suboptimal blood Phe control. Differing target Phe levels between published sets of guidelines (<360 vs <600 micromol/L) and changes in target Phe ranges over time may be a source of confusion when self-reporting metabolic control. AEs were observed in all patients irrespective of PKU history and most were manageable with long-term use. Substantial reductions in mean blood Phe with pegvaliase were observed in patients regardless of prior metabolic control or age at diet discontinuation.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER EM DESTAQUE

PD-26 - FREQUÊNCIA DOS TIPOS DE DISGENESIA TIREOIDIANA EM PACIENTES COM HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO PRIMÁRIO

LEILIANE CRUZ REIS (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), JUSTO CASSINDA VÍCTOR DOS SANTOS (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), VICTOR HENRIQUE BOTELHO LOURENÇO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), LUIZ CARLOS SANTANA DA SIVA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), ANA LETICIA DE MORAES NUNES (UREMIA), ERIK ARTUR CORTINHAS ALVES ()

Introdução: O hipotireoidismo congênito (HC) é caracterizado pela insuficiência de hormônio tireoidiano desde o nascimento, geralmente causada por alterações no desenvolvimento da glândula tireoide ou um distúrbio da biossíntese do hormônio tireoidiano. O hipotireoidismo primário é responsável por mais de 95% dos casos de HC, a maioria dos quais (80-85%) é causada por disgenesia tireoidiana (DT) que são alterações morfológicas durante a organogênese da glândula. A DT é subdividida em agenesia, ectopia e hipoplasia. A etiologia ainda não é completamente esclarecida, mas pode ser explicada por mutações em genes

Objetivos: Identificar os tipos de disgenesia tireoidiana nos pacientes que apresentaram alteração morfológica da glândula

Metodologia: estudo descritivo transversal realizado com pacientes diagnosticados com hipotireoidismo congênito primário, atendidos na Unidade de Referência Especializada Materno Infantil e Adolescente (UREMIA) de Belém/PA. Os dados foram obtidos através dos laudos de ultrassonografias registrados nos prontuários

Resultados: foram avaliados 33 indivíduos com etiologia de disgenesia tireoidiana, idade média de 13,5 anos, sendo 10 homens e 23 mulheres. Onde, 4 apresentaram agenesia tireoidiana, 1 foi identificado com glândula ectópica e 28 dos indivíduos receberam o diagnóstico de hipoplasia de acordo com os exames de ultrassonografia

Conclusão: A frequência de disgenesia do tipo hipoplasia nessa amostra é superior à encontrada na literatura, portanto é necessário investigação genética para ampliar a compreensão dos resultados.

PD-27 - PERFIL DAS VARIANTES PATOGÊNICAS DE FENILCETONÚRIA NA TRIAGEM NEONATAL PÚBLICA DO RIO GRANDE DO SUL (RS)

ANA PAULA KURZ DE BOER (HOSPITAL MATERNO INFANTIL PRESIDENTE VARGAS (HMIPV), HOSPITAL SÃO LUCAS DA PUCRS E UNIVERSIDADE FEEVALE), ALINE MAZONI MACIEL (PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL (PUCRS)), LAURA METZDORF HESSEL (HOSPITAL MATERNO INFANTIL PRESIDENTE VARGAS (HMIPV) E PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL (PUCRS)), TARCIANA GRANDI (CENTRO DE DESENVOLVIMENTO CIENTÍFICO E TECNOLÓGICO (CDCT/RS)), VIVIAN DE LIMA SPODE COUTINHO (HOSPITAL MATERNO INFANTIL PRESIDENTE VARGAS (HMIPV)), KAREN BOIANOVSKY (HOSPITAL MATERNO INFANTIL PRESIDENTE VARGAS (HMIPV)), FERNANDA SANTOS CONDE (HOSPITAL MATERNO INFANTIL PRESIDENTE VARGAS (HMIPV)), CLAUDIA MARIA DE DORNELLES (HOSPITAL MATERNO INFANTIL PRESIDENTE VARGAS (HMIPV)), SIMONE MARTINS DE CASTRO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL (UFRGS)), CRISTIANE KOPACEK (HOSPITAL MATERNO INFANTIL PRESIDENTE VARGAS (HMIPV) E UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL (UFRGS))

Introdução: A Fenilcetonúria (PKU) é uma doença genética metabólica rara autossômica recessiva. Ocorre devido à reduzida atividade da enzima fenilalanina hidroxilase (PAH). Até o momento, mais de 1500 variantes são conhecidas no gene PAH. Na maioria dos casos, as previsões do fenótipo com base no genótipo avaliado são possíveis, embora os modelos preditivos enfrentem vários desafios. O estudo do genótipo dos pacientes com PKU tem por objetivo melhorar o conhecimento sobre o perfil de cada paciente, correlacionar genótipo-fenótipo metabólico, buscando tratamento personalizado.

Objetivos: Avaliar o perfil genético e identificar as variantes mais frequentes do gene PAH em pacientes com diagnóstico de PKU no Estado do Rio Grande do Sul (RS).

Metodologia: Estudo transversal de base ambulatorial. Amostras de sangue de 94 pacientes com diagnóstico de PKU foram enviadas ao Centro de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CDCT/RS) para o estudo das mutações presentes no gene PAH. A análise foi realizada após isolamento de DNA genômico, seguido de amplificação por Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) - utilizando primers desenhados in house - seguida por sequenciamento bidirecional do gene PAH (exons 3, 5, 7, 11 e 12), através do método de Sanger (BigDye®65039, Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit). Para análise das sequências foi utilizado o software SeqMan (DNASTar) com sequência gênica de referência NG_008690.2.

Resultados: Foi avaliado o perfil genético de 94 pacientes portadores de PKU que fazem acompanhamento no Serviço de Referência em Triagem Neonatal do RS. Nos 188 alelos estudados 12,76%, equivalente a 12 pacientes, não foram encontradas variantes patogênicas em nenhum dos alelos. Em 10,6% dos alelos a distribuição das variantes foi em homozigose, em 32,9% em heterozigose compostas e em 42,5% em heterozigose simples. Foram identificadas um total de 24 variantes patogênicas, sendo 92,92% em exons. A distribuição das variantes em exons foi respectivamente: 13,27% em exon 3, 2,65% em exon 5, 42,47% em exon 7, 22,12% em exon 11, 12,38% em exon 12. A variante V388M (exon 11) foi a mais frequente, presente em 21 casos, seguida por R261Q (exon 7) em 14 casos.

Conclusão: Nesta investigação, foram abordadas as variantes mais comumente encontradas no gene PAH, conforme registradas em estudos com bancos de dados brasileiros. A caracterização genotípica destes pacientes fornece subsídios para uma abordagem direcionada e personalizada no acompanhamento e manejo desses pacientes, bem como de aconselhamento genético eficaz e individualizado.

PD-28 - INDICADORES DE QUALIDADE DA TRIAGEM NEONATAL PÚBLICA DE 2018-2022 NO RIO GRANDE DO SUL (RS)
VIVIAN DE LIMA SPODE COUTINHO (SERVIÇO DE REFERÊNCIA EM TRIAGEM NEONATAL - RS HOSPITAL MATERNO INFANTIL PRESIDENTE VARGAS - HMIPV), LAURA METZDORF HESSEL (PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL (PUCRS)), CAROLINA DIDONET PEDERZOLLI (SERVIÇO DE REFERÊNCIA EM TRIAGEM NEONATAL - RS HOSPITAL MATERNO INFANTIL PRESIDENTE VARGAS - HMIPV), SIMONE MARTINS DE CASTRO (UNIVERSIDADE FEDERAL RIO GRANDE DO SUL - UFRGS), PALOMA WIEST (SERVIÇO DE REFERÊNCIA EM TRIAGEM NEONATAL - RS HOSPITAL MATERNO INFANTIL PRESIDENTE VARGAS - HMIPV), FERNANDA CONDE DOS SANTOS (SERVIÇO DE REFERÊNCIA EM TRIAGEM NEONATAL - RS HOSPITAL MATERNO INFANTIL PRESIDENTE VARGAS - HMIPV), KAREN BOIANOVSKY (SERVIÇO DE REFERÊNCIA EM TRIAGEM NEONATAL - RS HOSPITAL MATERNO INFANTIL PRESIDENTE VARGAS - HMIPV), ANA PAULA KURZ DE BOER (SERVIÇO DE REFERÊNCIA EM TRIAGEM NEONATAL - RS HOSPITAL MATERNO INFANTIL PRESIDENTE VARGAS - HMIPV), ALINE MAZONI MACIEL (PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE DE CATÓLICA DO RS - PUC-RS), CRISTIANE KOPACEK (SERVIÇO DE REFERÊNCIA EM TRIAGEM NEONATAL - RS HOSPITAL MATERNO INFANTIL PRESIDENTE VARGAS - HMIPV)

Introdução: Introdução: A Triagem Neonatal (TN), realizada pelo Serviço de Referência de Triagem Neonatal (SRTN) do RS, é o primeiro teste preventivo que toda criança faz ao nascer. A TN busca diagnosticar e tratar precocemente doenças graves que geram risco à vida e ao desenvolvimento geral do recém-nascido (RN). É composta atualmente por testes para seis doenças, sendo elas Fenilcetonúria (FAL), Hipotireoidismo Congênito (HC), Hemoglobinopatias (HB), Fibrose Cística (FC), Deficiência de Biotinidase (BIO) e Hiperplasia Adrenal Congênita (HAC).

Objetivos: Avaliar os indicadores de qualidade da TN pública do estado do RS.

Metodologia: Estudo transversal quantitativo de base populacional dos dados de abrangência da TN no RS no período de 2018 a 2022. Foram selecionados todos os nascidos vivos (NV) e comparados com o número de TN realizadas na rede pública no mesmo período. Foram analisados os indicadores de qualidade: porcentagem de coletas no tempo ideal de 3 a 5 dias de vida (dv), tempo médio de transporte, tempo médio de liberação de resultado, e cobertura geral da TN. Para cada uma das doenças foi avaliado o tempo médio de 1ª consulta. O programa Microsoft® Excel® (Versão 2303) e Jamovi. (Version 1.6) para a confecção e análise de dados.

Resultados: Houve um total de 642.014 de NV no período de 2018 a 2022 no RS. A média anual de NV ficou em 128.403 (DP±10.641). Neste período, 495.813 Testes do Pezinho (TP) foram realizados no SUS, totalizando, no final de 5 anos, uma cobertura pública média da TN pública de 77,23%, sendo o ano com maior cobertura a de 80,10%, em 2022. A porcentagem de coletas realizadas dentro do período ideal de 3-5dv foi de 67,7%. O tempo médio de transporte foi de 5,4 dias. O tempo médio de liberação de resultados pelo Laboratório do SRTN foi de 2 dias. Ao longo dos 5 anos, houve o diagnóstico de 61 RN com BIO, 17 RN com FAL, 50 RN com FC, 23 RN com HAC, 104 RN com HB e 269 RN com HC. As médias das medianas de idade de 1ª consulta foram, respectivamente BIO 30,2 (DP±6,14), FAL 18,4(DP±4.10), FC 32,2(DP±11,6), HAC 14,4(DP±8,23), HB 25(DP±5,10), HC 16,5(DP±0,5).

Conclusão: A abrangência da TN pública no RS possibilita o diagnóstico precoce de doenças com risco à vida. Idealmente 100% dos NV do RS deveriam ser rastreados dentro do PNTN, que inclui, além da garantia do diagnóstico e tratamento, a busca ativa de cada um dos resultados alterados, como parte de uma importante estratégia de saúde pública para a população pediátrica. Estima-se que o percentual remanescente realize a TN na rede de saúde complementar, porém estes dados não são publicamente disponíveis. Os tempos médios das primeiras consultas indicam que os tratamentos estão sendo iniciados dentro do período adequado e sinalizando para a boa qualidade do programa.

PD-29 - DOSAGEM DE FENILALANINA EM SANGUE TOTAL SECO EM PAPEL FILTRO: CORRELAÇÃO ENTRE ESPECTROMETRIA DE MASSAS EM TANDEM E FLUORIMETRIA AUTOMATIZADA E SEMI-AUTOMATIZADA.

VIVIAN DE LIMA SPODE COUTINHO (SERVIÇO DE REFERÊNCIA EM TRIAGEM NEONATAL - RS HOSPITAL MATERNO INFANTIL PRESIDENTE VARGAS - HMIPV), ALINE MAZONI MACIEL (PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL (PUCRS)), ANA PAULA KURZ BOER (SERVIÇO DE REFERÊNCIA EM TRIAGEM NEONATAL - RS HOSPITAL MATERNO INFANTIL PRESIDENTE VARGAS - HMIPV), CAROLINA DIDONET PEDERZOLLI (SERVIÇO DE REFERÊNCIA EM TRIAGEM NEONATAL - RS HOSPITAL MATERNO INFANTIL PRESIDENTE VARGAS - HMIPV), CAROLINE ABUD DRUMOND COSTA (PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL (PUCRS)), CRISTIANE KOPACEK (SERVIÇO DE REFERÊNCIA EM TRIAGEM NEONATAL - RS HOSPITAL MATERNO INFANTIL PRESIDENTE VARGAS - HMIPV), FERNANDA SANTOS CONDE (SERVIÇO DE REFERÊNCIA EM TRIAGEM NEONATAL - RS HOSPITAL MATERNO INFANTIL PRESIDENTE VARGAS - HMIPV), IDA VANESSA DOEDERLEIN SCHWARTZ (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE (HCPA)), KAREN BOIANOVSKY (SERVIÇO DE REFERÊNCIA EM TRIAGEM NEONATAL - RS HOSPITAL MATERNO INFANTIL PRESIDENTE VARGAS - HMIPV), PALOMA WIEST (SERVIÇO DE REFERÊNCIA EM TRIAGEM NEONATAL - RS HOSPITAL MATERNO INFANTIL PRESIDENTE VARGAS - HMIPV)

Introdução: A Fenilcetonúria (PKU) é um erro inato do metabolismo no qual a dosagem de Fenilalanina (FAL) deve ser medida rotineiramente para a monitorização do tratamento. Existem diversos métodos para a determinação da concentração da FAL em sangue total seco em papel filtro, sendo a espectrometria de massa em tandem (MS/MS) padrão ouro e a mais utilizada, devido à sua sensibilidade e especificidade. No entanto, apresenta custo elevado para a implantação laboratorial para a análise de um único parâmetro para controle de tratamento, tornando relevante explorar a predição da MS/MS a partir de outros métodos, visando à melhora da precisão do resultado obtido a partir de outras metodologias.

Objetivos: Avaliar a correlação entre três métodos diferentes para a dosagem da FAL em papel filtro em pacientes portadores de PKU.

Metodologia: Estudo transversal, realizado a partir de dosagens de controles de FAL de 40 pacientes com diagnóstico de PKU. Todas as amostras foram analisadas por três metodologias: fluorimetria semi-automatizada (FSA), fluorimetria automatizada (FA) e MS/MS. Os resultados obtidos pelos diferentes métodos foram analisados pelo programa Statistical Package for the Social Sciences (IBM-SPSS 25.0), aos pares. O Teste de Correlação de Pearson (r) foi utilizado para a obtenção do coeficiente de correlação intraclasse (CCI) e posteriormente calculou-se uma equação de regressão linear para a estimativa de correlação dos resultados entre os três métodos.

Resultados: Ao compararmos os três métodos numericamente, observa-se que FA tende a superestimar os resultados, enquanto FSA tende a subestimá-los em comparação com MS/MS. Todos os comparativos entre os métodos apresentaram, através do cálculo do CCI, uma boa linearidade. O MS/MS estimado por FA apresentou maior CCI (0,98) em relação à MS/MS estimada por FSA (0,93). O CCI para FA estimado por FSA foi de 0,94. Após a análise, foi obtida uma equação de predição específica para cada teste: FSA por FA ($FSA = 0.664 + 0.645*FA$), MS/MS por FA ($MS/MS = -0.332 + 0.837*FA$) e MS/MS por FSA ($MS/MS = -0.214 + 1.156*FSA$).

Conclusão: As equações de predição desenvolvidas no presente estudo apresentaram boa linearidade e boa correlação entre as três metodologias utilizadas para determinação da FAL em papel filtro. Dessa forma, apresentam potencial para serem empregadas na rotina laboratorial a fim de melhor aproximar os resultados obtidos nas dosagens fluorimétricas com as da MS/MS, padrão-ouro para esse fim. Destaca-se que as equações foram descritas através de um n=40, para validação da equação, o emprego de um número maior de amostras é fortemente encorajado. Todavia, acredita-se que mesmo com o aumento do tamanho amostral, a alteração das equações seja mínima, já que os dados obtidos apresentam comportamento linear consistente.

PD-30 - INCIDÊNCIA DA TRIAGEM NEONATAL AMPLIADA NO MUNICÍPIO DE SÃO PAULO

SONIA MARCHEZI HADACHI (INSTITUTO JÔ CLEMENTE), GISELLE YURI HAYASHI (INSTITUTO JÔ CLEMENTE), LUCIANA RUANO GASPARGARCIA (INSTITUTO JÔ CLEMENTE), ATHENE MARIA DE MARCO MAURO (SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE DE SÃO PAULO), CARLOS EUGÊNIO FERNANDEZ DE ANDRADE (SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE DE SÃO PAULO), ANTONIO CONDINO NETO (INSTITUTO JÔ CLEMENTE), FERNANDA DE CASTRO MONTI RABELO (INSTITUTO JÔ CLEMENTE)

Introdução: A implantação da triagem neonatal ampliada (TNA) no município de São Paulo (MSP) no âmbito do SUS para 50 doenças(Dçs) permite o diagnóstico precoce de Dçs tratáveis a maioria raras antes do aparecimento dos sintomas. Essa iniciativa foi anterior a Lei Federal 14.154_05/2021. Esta implantação ocorre de forma gradativa com a galactosemia(GAOS/GALT), toxoplasmose congênita(TOXOM) e deficiência (defic.)G6PD em 14/12/2020, síndrome defic. combinada grave e agamaglobulinemia (SCID/AGAMA) Erro Inato da Imunidade (EII) em 05/03/2021 e com perfil de aminoácidos e acilcarnitinas (AAAC) a partir de 14/05/2021, sendo definido um total de 50 Dçs para recém-nascidos (RN) em UTI neonatal e 27 Dçs para RNs em berçários. Neste último, a maioria das Dçs são do perfil def. beta-oxidação. Além disso, para RN/Lactente que apresente alguma descompensação (doença metabólica) que é atendido no SUS, o Município oferece as 50 Dçs. A TNA MSP incluiu exames (exs.) confirmatórios (conf.) com testes Genéticos/Bioquímicos (bioq.) complexos, além do Aconselhamento Genético. O custeio do Programa foi quase exclusivo do Fundo Municipal para a Infância. A SMSSP está em tratativa para estruturação da RAS para realizar essa expansão.

Objetivos: Calcular o percentual de alterados dos casos triados e confirmados laboratorial e a incidência de casos diagnosticados/confirmados com exs. bioq./moleculares(molec.) dos RNs no MSP entre o período dezembro de 2020 e 2022, conforme a entrada de cada exame.

Metodologia: Extração dos resultados no banco de dados dos exs. conf. bioq./molec. para cada doença da TNA a partir de 14/12/2020 até 31/12/2022, conforme implantação gradativa.

Resultados: Foram triados 174.286 RNs, desses com exs. conf. bioq. apresentaram 173(0,10%) para TOXOM e 429(0,25%) G6PD. Foram encontradas 7 galactosemias com incidência de 1:24.898(0,004%), sendo 2 galactose-1-fosfato uridiltransferase (GALT), 2 UDP-galactose-4-epimerase (GALE), 2 galactoquinase (GALK) e 1 galactose mutarotase (GALM). Além dessas, mais 34 galactosemias Duarte 1:5.126(0,02%). No perfil AAAC foram 139.306 RNs e 23 casos confirmados com incidência 1:6.056(0,017%). As Dçs encontradas foram: 1 adrenoleucodistrofia ligada X, 1 defic. ornitina-transcarbamilase, 1 tirosinemia I, 1 acidemia isovalérica, 1 defic. carnitina palmitoil transferase II, 4 defic. primária carnitina, 1 defic. desidrogenase 3-hidroxiacil-CoA cadeia longa, 6 defic. desidrogenase acil-CoA cadeia média e 5 defic. vit. B12. Além das 2 defic. adenosina desaminase (ADA-SCID) grupo disfunção metabolismo purina. Para os EII, com 156.796 RNs foram encontrados 11 casos, 1:14.254(0,007%). Sendo SCID 1:19.600(0,05%), AGAMA 1:78.398(0,001%) e leucemia congênita 1:156.796(0,0006%).

Conclusão: A TNA ainda é um grande desafio na saúde pública. Os dados estatísticos encontrados nesses 2 anos de implantação no MSP demonstram que as Dçs possivelmente tratáveis a maioria delas raras que são contempladas no programa apresentam uma incidência expressiva que justifica a ampliação no território nacional.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER EM DESTAQUE

PD-31 - EXPERIÊNCIA DE 14 MESES DE UMA NOVA ERA NA TRIAGEM NEONATAL: ANÁLISES BIOQUÍMICAS E GENÉTICA EM ÚNICA AMOSTRA DE SANGUE.

CECILIA MICHELETTI (UNIFESP E DLE/PARDINI), MARCIA RIBEIRO (UFRJ E DLE/PARDINI), THIAGO RODRIGUES CAVOLE RODRIGUES CAVOLE (UNIFESP E DLE/PARDINI), HELENA BARBOSA (DLE/PARDINI), FERNANDA TEIXEIRA BELLUCCO (UNIFESP E DLE/PARDINI), PRISCILA SOARES RODRIGUES (UNIFESP E DLE/PARDINI), ALEF MENEZES (UNIFESP E DLE/PARDINI), MARTA FARIA (DLE/PARDINI), JACQUELINE FONSECA (DLE/PARDINI), ARMANDO FONSECA (DLE/PARDINI)

Introdução: A associação das metodologias tradicionais bioquímicas de triagem neonatal com painéis moleculares específicos, em amostra de sangue seco em papel filtro, tem apresentado progressivo crescimento na literatura científica. As vantagens descritas são relacionadas à diminuição de resultados falso-positivos e falso-negativos, rapidez na resolução e ampliação do espectro de doenças que podem ser triadas, incluindo algumas que não apresentam possibilidade de triagem pela ausência de um marcador bioquímico conhecido, obedecendo os critérios clássicos para a triagem neonatal

Objetivos: Apresentar os resultados de teste de triagem neonatal com o conjunto de exames bioquímicos incluindo espectrometria de massas em tandem e um painel molecular realizado por Next Generation Sequence (NGS) constituído por 286 genes selecionados por equipe de geneticistas com expertise em triagem, oferecido por laboratório brasileiro de referência na área.

Metodologia: Estudo descritivo, retrospectivo e transversal dos resultados dos exames, cuja associação proporciona a triagem de cerca de 400 doenças diferentes e perfil demográfico das crianças submetidas ao teste, coletados e realizados no período de janeiro/2022 a junho/2023.

Resultados: Foram analisadas amostras de 154 bebês, sendo 50% do sexo feminino e 50% masculino. A idade de coleta variou de 2 a 56 dias de vida (média de 9,8). Foram encontradas alterações nos testes de 15 crianças (10%), sendo cinco apenas bioquímicas, seis com alteração apenas na análise do painel molecular e quatro com alteração bioquímica e molecular. Destacamos dois casos: um menino com atividade da G6PD alterada e haplótipo patogênico clássico na análise molecular, com conclusão diagnóstica em fase única e um segundo caso com bioquímica inalterada e análise molecular com presença de duas variantes patogênicas em heterozigose no gene *GLDC1*, com indicação de pesquisa de segregação familiar, mas apresentava quadro clínico sugestivo de hiperglicinemia não-cetótica, agilizando a condução de investigação.

Conclusão: É importante ressaltar que mesmo utilizando os exames moleculares acoplados aos exames tradicionais de triagem neonatal, os princípios da triagem neonatal devem ser seguidos, respeitando a idade de coleta e uso universal, não em amostra de pacientes sintomáticos. A elevação da positividade na amostra estudada pode se dever ao uso em paciente já com maior risco. Mesmo nessa pequena amostra, já pudemos demonstrar a possibilidade de diminuição da necessidade de coleta e da possibilidade de ampliação diagnóstica em comparação ao teste tradicional.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER EM DESTAQUE

PD-32 - TRIAGEM NEONATAL PARA DEFICIÊNCIA DE BIOTINIDASE: EXPERIÊNCIA DOS ÚLTIMOS 5 ANOS DA IMPLANTAÇÃO NO SERVIÇO DE REFERÊNCIA EM TRIAGEM NEONATAL DO E.S. APAE VITÓRIA – SERVIÇO DE REFERÊNCIA EM TRIAGEM NEONATAL – ES

CRISTINA AUGUSTA BRAVIN (APAE VITÓRIA), THAINÁ ALTOÉ DOS SANTOS (APAE VITÓRIA), AMANDA FRANÇA DE SOUSA BATISTA (APAE VITÓRIA)

Introdução: A Deficiência de Biotinidase (DB) é uma doença metabólica hereditária com expressão fenotípica variada, na qual há defeito no metabolismo da biotina. Há duas formas da doença conforme a atividade residual: a deficiência total (atividade residual menor que 10%) ou parcial (10-30% da média da atividade normal). Os pacientes com DB apresentam uma grande variabilidade nas manifestações clínicas da doença bem como na idade de apresentação dos sintomas. A doença manifesta-se com sintomatologia neurológica e cutânea, com possibilidade de sequelas neurológicas irreversíveis em pacientes não tratados precocemente. O diagnóstico da DB pode ser feito a partir de triagem neonatal, sendo que a confirmação é dada pela medida da atividade da biotinidase sérica ou através de estudo molecular. A DB preenche os critérios para inclusão de patologias nos programas de triagem neonatal adotados pela OMS e é realizada em vários países e regiões do mundo. Por se tratar de uma medida de saúde pública eficaz e de tratamento simples e de baixo custo, foi inserida em 2013 no Programa Nacional de Triagem Neonatal.

Objetivos: Descrever os resultados dos últimos cinco anos da implantação da triagem neonatal para Deficiência de Biotinidase (DB) no Serviço de Referência em Triagem Neonatal (SRTN) do Espírito Santo (ES), Apae Vitória.

Metodologia: Estudo descritivo com análise dos dados da triagem realizada no período compreendido entre janeiro de 2018 a dezembro de 2022 no SRTN-ES.

Resultados: Foram triados 224.778 recém nascidos, sendo diagnosticados 7 pacientes portadores da DB, indicando assim a prevalência de 1:32.288. O estudo mostrou que dos 7 pacientes diagnosticados, 6 são portadores de deficiência parcial e 1 de deficiência total. Do total de diagnosticados, 5 eram assintomáticos e 2 apresentavam leves manifestações dermatológicas e/ou neurológicas que cessaram após 1 semana de início da medicação. Apenas 1 paciente apresentou nível sérico não indicativo de DB (nível heterozigoto), entretanto apresentou dupla heterozigose no exame de biologia molecular, confirmando a deficiência parcial de biotinidase. A mediana da idade da confirmação diagnóstica foi 52 dias.

Conclusão: A inclusão da Deficiência de Biotinidase no Programa de Triagem Neonatal do ES indicou uma prevalência maior do que a descrita no cenário mundial e mostrou que 71,4% dos pacientes não apresentaram manifestações clínicas precoce, o que reforça a necessidade do diagnóstico e tratamento nos primeiros meses de vida a fim de assegurar aos pacientes desenvolvimento adequado, livre de sequelas e melhor qualidade de vida. Foi observado a importância da avaliação do perfil molecular na confirmação diagnóstica, visto que apenas a dosagem plasmática não foi suficiente na identificação de 1 paciente, reforçando a relevância de agregar essa metodologia aos programas de triagem neonatal no Brasil.

PD-33 - VALORES DE T4 TOTAL E LIVRE POR FAIXAS DE TSH FILTRO NA CONFIRMAÇÃO DIAGNÓSTICA DO HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO NA TRIAGEM NEONATAL PÚBLICA DO RIO GRANDE DO SUL

CRISTIANE KOPACEK (UFRGS, SRTN-RS-HMIPV), MARCIA BOFF (UCS), SABLINY CARREIRO (SRTN-RS-HMIPV), EDMUNDO KREISNER (SRTN-RS-HMIPV), VIVIAN SPODE COUTINHO (SRTN-RS-HMIPV), VANDREA CARLA DE SOUZA (UCS), ROSA MARIA RAHMI (UCS), SIMONE MARTINS DE CASTRO (UFRGS, SRTN-RS-HMIPV)

Introdução: Hipotireoidismo congênito (HC) é a alteração endocrinológica congênita mais comum, caracterizada pela diminuição ou ausência da produção dos hormônios tireoidianos, tiroxina e triiodotironina (T4 e T3) e elevação do hormônio tireotrófico (TSH). A triagem neonatal (TN) para HC objetiva detectar e tratar precocemente recém-nascidos (RN) com hipotireoidismo primário e evitar o comprometimento neurológico irreversível. Valores adequados de corte de TSH filtro (TSHf) e TSH sérico (TSHs), bem como níveis de T4 séricos são utilizados para confirmação diagnóstica.

Objetivos: avaliar valores de T4 total (T4T) e livre (T4L) na confirmação diagnóstica do HC na TN pública dos RN triados pelo Serviço de Referência em Triagem Neonatal (SRTN) do Rio Grande do Sul (RS).

Metodologia: estudo transversal retrospectivo de todos os RNs convocados para investigação ambulatorial por alteração no TSHf (8805, 9,0mUI/L) com confirmação de TSH acima de 10 mUI/L na TN pública de 2008 a 2017. RN foram classificados em 3 grupos de TSHf (mUI/L): Grupo TSHf entre 9 – 14,9, Grupo TSHf entre 15 – 39,9, Grupo TSHf > 40, e em 2 grupos de TSHs: G1 para TSHs <10 e G2 para TSHs > 10mUI/L. A mediana dos valores de T4T e T4L foi avaliada nesses grupos.

Resultados: no período, 1.043.565 nascidos vivos (NV) foram submetidos ao rastreamento. O TSHf foi maior ou igual a 9 mUI/L em 829 RNs (0,08%) e estes foram convocados para avaliação clínica especializada, com mediana de idade na consulta de 20,5 dias. Foram excluídos 106 (12,7%) RN sem registro de TSHs em prontuário. Dos 723 RN restantes, 439 RN (60,7%) tiveram TSHs > 10 mUI/L. O percentual de casos confirmados de HC (com TSHs > 10mUI/L) por faixas de TSHf foram: 37.1%, dos 415 RN com TSHf entre 9 e 14.9 mUI/L, 79% dos 110 RN com TSHf entre 15 e 39.9 mUI/L, e 100% dos 198 RN com TSHf > 40 mUI/L. Os valores medianos (mínimo e máximo) de T4T e T4L foram respectivamente 11.3 (1.6 - 24.5) e 1.4 ng/dL (0.1 - 2.0) para G1 e 6.0 (0.0 - 22.3) e 0.8 ng/dL (0.0 - 12.8) para G2.

Conclusão: Valores progressivamente mais elevados de TSHf, (em especial >40mUI/L) estão associados a maior número de confirmações de casos de HC. Valores de T4T e T4L são menores em pacientes com HC confirmado (TSHs >10mUI/L). Observou-se uma tendência a valores mais baixos de T4T e T4L nas faixas de TSHf maiores, sugerindo haver uma concordância na magnitude da alteração dos níveis de T4T e T4L com a gravidade do HC, como esperado. Contudo, questiona-se a necessidade, em especial para diagnósticos inquestionáveis de HC, a dosagem de ambos hormônios, T4T e T4L, simultaneamente para a confirmação diagnóstica, visto que dispomos de escassos recursos financeiros em nosso sistema público de saúde.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER EM DESTAQUE

PD-34 - ESTUDO DE VALIDAÇÃO DAS HEMOGLOBINOPATIAS NA TRIAGEM NEONATAL PELA METODOLOGIA ELETROFOSESE CAPILAR COMPARANDO COM HPLC

SONIA MARCHEZI HADACHI (INSTITUTO JÔ CLEMENTE), STEFANIE MASSANARE (INSTITUTO JÔ CLEMENTE), GEDSON HUMBERTO NOVAIS PINTO (SEBIA), CIBELE AGUIAR DOS SANTOS (SEBIA), GISELE BALIEIRO A. DA SILVA (INSTITUTO JÔ CLEMENTE)

Introdução: O diagnóstico das hemoglobinopatias (HBP) baseia-se na separação das frações das HB (Hb). A agilidade na metodologia é um ponto crítico a ser considerado, pois impacta no tempo de liberação dos resultados.

Objetivos: Estudo comparativo das HBP por capilaridade e HPLC com 4.674 amostras em sangue seco da TN para analisar a sensibilidade, especificidade e acurácia. Analisar a vantagem do tempo de processamento das amostras.

Metodologia: Amostras de sangue seco entre janeiro a abril de 2022. Total de 4.674 amostras, sendo 4.574 placa espelho: HPLC e 100 amostras conhecidas (HbA com baixa concentração, S, C, D, E e INDs (IND) extraídas do sistema dos últimos 3 meses

Eletroforese capilar (EC). Sistema automatizado, processamento de até 8 placas/10h15min.

HPLC. Sistema semi-automatizado. Capacidade para 4 placas/21h10 min.

Critérios de análises:

VPN: padrão normal (Hb FA, AF, FA + Other, FA BARTS). Barts foram ignoradas, considerando apenas o fenótipo (ex: FA BARTS = FA, FAC BARTS = FAC, etc).

VPP: padrão traço e doente (Hb FAS, AFC, FA IND, FAE etc). As Hbs FAE/FA IND podem ter sido identificadas como FA Korle Bu, FA G philadelphia.

Resultados: Foram analisados 4.674, dessas 4.672 reproduziram. Sendo 4.416 amostras foram verdadeiros negativos (padrão normal), 256 verdadeiro positivo (padrão alterado) e 2 resultados divergentes. Os resultados que apresentaram discordantes foram: Hb FA pelo HPLC (1) e Hb FAS pelo EC (2).

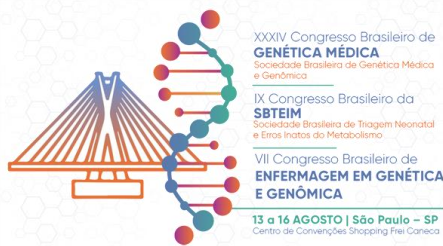
(1) A HbFA com baixa concentração de other no tempo de retenção 0.71 no HPLC menor que 1%, na EC a Hb FAS se mostrou com ausência de mutação do gene Beta S reforçando que não tem a presença HbS.

(2) A amostra no HPLC apresentou o perfil AE e na EC o perfil FE. A amostra analisada era de criança mais velha com HbA perfil de adulto não identificada pelo software da TN. Apesar de ter sido identificado a HB E (provável migração na região Hb Korle-bu) em ambas as metodologias, apresentam características diferentes.

Segue abaixo os parâmetros identificados nos testes diagnósticos:

Sensibilidade: 1, Especificidade: 0,99, Acurácia: 0,99, Valor preditivo positivo: 0,98, Valor preditivo negativo: 1.

Conclusão: Os resultados apresentaram boa reprodutibilidade entre os métodos. Apenas 2 resultados apresentaram discordantes, sendo que 1 deles apresentou um Hb "S like" devido a sensibilidade no método por EC em detectar uma HB inderteminada. O outro caso foi detectado a presença da Hb E em ambos os métodos, porém na EC não foi detectado a presença da HB A devido a leitura do software ser específico para TN. Ao analisar os parâmetros dos testes dignósticos para a TN das HBP foi concluído uma alta sensibilidade, especificidade e acurácia pelo método por EC. Além do excelente desempenho no processo de automação para a rotina operacional com redução significativa de tempo de 21h10min para 5h07min para 4 placas. Sendo esse método indicado para TN.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER EM DESTAQUE

PD-35 - NEWBORN SCREENING FOR SPINAL MUSCULAR ATROPHY: A PILOT STUDY IN BRAZIL

ALICE BRINCKMANN OLIVEIRA NETTO (POSTGRADUATE PROGRAM OF GENETICS AND MOLECULAR BIOLOGY, UFRGS), JÚLIA FELTRACO LEMOS (MEDICAL GENETICS SERVICE, HCPA), FERNANDA BENDER PASETTO (MEDICAL GENETICS SERVICE, HCPA), PALOMA WIEST (NEWBORN SCREENING LABORATORY, HMIPV), VIVIAN DE LIMA SPODE COUTINHO (NEWBORN SCREENING LABORATORY, HMIPV), CRISTINA WANG (NOVARTIS), JANAÍNA M. LANA (NOVARTIS), ANA CAROLINA BRUSIUS-FACCHIN (BIODISCOVERY LABORATORY, HCPA), MARCONDES CAVALCANTE FRANÇA JUNIOR (UNICAMP), ROBERTO GIUGLIANI (POSTGRADUATE PROGRAM OF GENETICS AND MOLECULAR BIOLOGY, UFRGS)

Introdução: Spinal muscular atrophy (SMA) is considered one of the most common and devastating inherited neuromuscular autosomal recessive disorders, with an estimated incidence of 1 in 10,000 live births. The SMN1 gene is located on chromosome 5 and encodes the survival motor neuron (SMN) protein. Alterations or subtle mutations of the SMN1 gene cause the disease, and 95% of SMA patients are homozygous for the absence of the exon 7 of the SMN1 gene, due to a deletion of this gene or a conversion to the SMN2 gene. Since there are several therapies available and there is evidence of greater efficacy when introduced in the pre/early symptomatic phases, there is an urgent need for treatment as it could stop the progression of the disease. In this way, testing for SMA has been recommended for inclusion in neonatal screening (NBS) panels. In Brazil, the National Newborn Screening Program (PNTN) currently performs NBS for 6 diseases, using blood impregnated on filter paper. This test is being expanded to incorporate more diseases, including SMA. As the genetic variation spectrum is almost uniform, the most frequent analysis aims at the detection of deletions and conversions in the SMN1 and SMN2 genes.

Objetivos: The aim of this work was to develop a pilot study for NBS for SMA in Brazil, through the analysis of 40,000 newborns from the states of Rio Grande do Sul and Sao Paulo, by real time quantitative polymerase chain reaction (qPCR), with the purpose of validating the methodology and examining the possibility of implementation of this technique for the screening, providing data that would help the planning of public policies.

Metodologia: Samples of the conventional NBS test were collected by the Reference Services in Newborn Screening (SRTNs) of Rio Grande do Sul and São Paulo (Unicamp) states, and an aliquot was delivered at Hospital de Clinicas de Porto Alegre (HCPA). The samples were processed and analyzed with the SALSA MC002 SMA Newborn Screen kit, using the QuantStudio 5 system. Further analyses of abnormal results were performed using Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA), considered the gold standard technique to diagnose SMA. An analysis flow was established in which the 40,000 samples screened were analyzed within a maximum of 24 hours after arriving at the laboratory.

Resultados: This pilot program enabled the identification of 5 cases suspected of having SMA. Four cases were confirmed by MLPA, presenting 2 copies of SMN2 (1), 3 copies of SMN2 (2) and 4 copies of SMN2 (1), the other was identified to be a false positive. Considering our sampling, Brazil seems to have an incidence comparable to that described in most regions (1/10,000). The MC002 kit seems to be a methodology that can be used by neonatal screening laboratories to detect SMA.

Conclusão: This work demonstrated the feasibility of screening for SMA using samples collected for the conventional NBS test, which is extremely important for the successful expansion of the PNTN.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER EM DESTAQUE

PD-36 - TRIAGEM NEONATAL PARA GALACTOSEMIA: AVALIAÇÃO ECONÔMICA DE CUSTO-EFETIVIDADE NO BRASIL
NEY BOA SORTE (SRTN, APAE SALVADOR), FABIANA FLORIANO (MINISTÉRIO DA SAÚDE, BRASIL), JOSÉ SIMON (USP, RIBEIRÃO PRETO), IVAN ZIMMERMANN (UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA, DF), TATIANA AMORIM (SRTN, APAE SALVADOR)

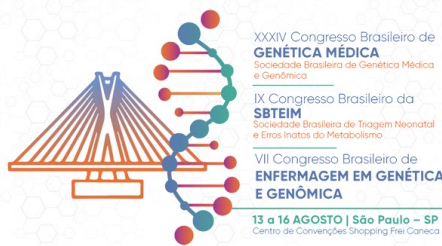
Introdução: A avaliação econômica de tecnologias em saúde pode contribuir para uma decisão mais adequada acerca da utilização da estratégia de triagem neonatal universal para galactosemia no SUS (Sistema Único de Saúde), por meio da ampliação do escopo de patologias do Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), da lei nº14.154/2021.

Objetivos: Avaliar o custo-efetividade da triagem neonatal para a galactosemia comparada a não triagem (diagnóstico clínico).

Metodologia: Estudo de avaliação econômica de custo-efetividade acoplado a estudo populacional de incidência. A tecnologia avaliada foi a triagem neonatal universal para a galactosemia, com dosagem de galactose total em amostras de sangue seco em papel filtro. O comparador corresponde ao diagnóstico por suspeita clínica, baseado em sinais e sintomas apresentados pelas crianças. O horizonte temporal empregado correspondeu ao primeiro ano de vida da criança, pois este é o período de risco para a ocorrência de complicações graves e potencialmente fatais, como a insuficiência hepática e os quadros sépticos, bem como ocorrem a maioria dos óbitos. A perspectiva utilizada no estudo foi a do SUS e foram computados todos os custos diretos, estimados a partir da tabela SIGTAP e de dados de compras governamentais, considerando a expectativa de vida média do brasileiro. Estimativas da razão de custo-efetividade incremental (RCEI) entre as estratégias de triagem neonatal e o diagnóstico clínico foram modeladas. Os desfechos em saúde avaliados foram 'óbito evitado' e 'anos de vida potenciais ganhos' (AVPG), desfecho para o qual foi aplicada uma taxa de desconto de 5% ao ano. Análises de sensibilidade determinística univariada e probabilística foram realizadas. Valor de 1 PIB per capita foi utilizado como limiar de disponibilidade a pagar.

Resultados: A RCEI por óbito evitado foi estimada em R\$ 259.052,37, e de R\$ 4.143,31 para o ganho de um ano de vida em potencial. Considerando o desfecho de efetividade do óbito evitado, ou seja, vida salva, o custo médio por criança não rastreada foi de R\$ 0,49 enquanto o custo por criança rastreada foi de R\$ 4,46. A prevalência ao nascer de galactosemia e a probabilidade de se fazer o diagnóstico clínico foram as variáveis de maior impacto na análise determinística univariada. Maiores prevalências, reduzem a RCEI, enquanto melhor capacidade de diagnóstico clínico aumentam a RCEI. Para o desfecho de anos potenciais de vida ganho (AVPG), a curva de aceitabilidade mostrou que, para valores da RCEI a partir de R\$ 7.034,40, a estratégia de diagnóstico com a triagem neonatal passa a ter maior probabilidade de ser custo-efetiva do que o diagnóstico clínico.

Conclusão: Dado a baixa frequência da doença, a estratégia da triagem neonatal não é custo-efetiva no limiar de disponibilidade a pagar de 1 PIB per capita, para se evitar um óbito. Contudo, considerando anos potenciais de vida ganhos, a partir da disponibilidade a pagar de R\$ 10.561,60/AVPG, a triagem neonatal foi 100% custo efetiva.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER

P-001 - INTERVENÇÃO COMPORTAMENTAL PRECOCE NO AUTISMO

CLEUBER CRISTIANO DE SOUSA (ESMP)

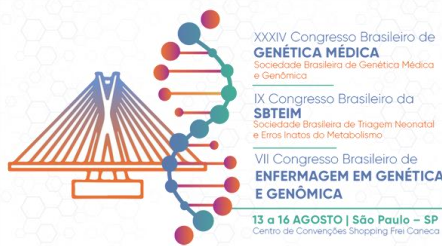
Introdução: Os estudos sobre o behaviorismo de Frederic Burrhus Skinner fundamentam os princípios para empregar o condicionamento operante. A maioria dos comportamentos humanos é sujeito à modelagem e seguindo a história de reforçamento da população com TEA/Autismo é que se aplica a ciência Análise de Comportamento, a partir de um delineamento experimental de sujeito único cotejado em pesquisas e constatado como PEB – Prática Baseada em Evidências.

Objetivos: O objetivo deste trabalho é apresentar os métodos e as metodologias da Análise do Comportamento Aplicada na modelagem de comportamentos adaptativos e socialmente aceitos, assim como confirmar no estudo de caso de R.A. que os comportamentos operantes que são reforçados positivamente aumentam a probabilidade de sua ocorrência no futuro.

Metodologia: A modelagem tem a finalidade de instalar um comportamento socialmente aceito ou desejável, primeiramente, por um processo de discriminação (seleção) e, posteriormente, por generalização, a partir de reforçamento de aproximações sucessivas. Este processo se fundamenta na linha de base/nível operante, identificação do comportamento a ser modelado e o respectivo reforço sucessivo. Para Skinner (2003, p. 101), o condicionamento operante modela o comportamento como o escultor modela a argila. Os correspondentes métodos utilizados nesta pesquisa foram Ensino Incidental, Ensino por Resposta Dinâmica, Ensino por Tentativas Discretas e Comportamento Verbal (Comportamento Verbal Espontâneo) se relacionando às metodologias e às estratégias e aos procedimentos para a intervenção precoce. A coleta informacional como processo foi registrada na avaliação funcional.

Resultados: O comportamento circunscrito, perseverativo e estereotipado do aprendiz R.A. de colocar objetos incomuns na cabeça foi modelado para um comportamento socialmente aceito (desejável e com a mesma função de regulação e busca sensorial) e este comportamento foi instalado a partir do Procedimento de Reforçamento Diferencial Alternativo - PRD/DRA). A partir dos níveis de intervenção proximal, semi-estrurado e livre, houve um reforçamento de uma topografia de comportamento colocando outras respostas em extinção. Superando uma análise meramente topográfica, a função destes movimentos motores (B1/DSM-5/2013) está relacionada à auto-organização, tranquilização (calma), busca sensorial e de sensações e uma multimodalidade de reforçadores.

Conclusão: A modelagem é uma técnica comportamental que a partir do nível operante, identificação do comportamento a ser modificado e reforçamentos sucessivos decorre uma contingência reforçadora. O currículo comportamental adaptado às habilidades desenvolvimentais e acadêmicas assegura ao aprendiz a modelagem de um comportamento desejável e socialmente aceito.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER

P-002 - DEFICIÊNCIA DE BIOTINIDASE PROFUNDA: AVALIAÇÃO COMPARATIVA ENTRE OSPACIENTES DIAGNOSTICADOS COM A DOENÇA A PARTIR DA TRIAGEM NEONATAL

LUCIANA VINHAL DOS SANTOS FERREIRA (HC UFMG), ELAINE ALVARENGA DE ALMEIDA CARVALHO (HC UFMG), RODRIGO REZENDE ARANTES (HC UFMG)

Introdução: A deficiência de Biotinidase (DB) é um erro inato do metabolismo com expressão fenotípica variada com padrão de herança autossômica recessiva. A biotina é uma vitamina do complexo B que está intimamente relacionada a vários processos metabólicos. A DB pode ser classificada em formas profunda e parcial que se caracterizam, respectivamente, por atividade inferior a 10% e 10 a 30% da atividade média normal. Clinicamente, o início do quadro surge quando há depleção dos estoques de biotina acumulados durante a vida intrauterina. As manifestações clínicas são variáveis e, em alguns casos, apesar de raros, os pacientes podem se manter assintomáticos, o que sugere que pode haver suficiente atividade enzimática residual. Os sintomas mais comuns são alopecia, alterações neurológicas e dermatológicas. O diagnóstico é realizado na Triagem Neonatal a partir da dosagem semi-quantitativa da Biotinidase e a confirmação por dosagens quantitativas da enzima. O gene da Biotinidase, *BTD*, consiste em quatro éxons e três íntrons e encontra-se no braço curto do cromossomo 3. O tratamento baseia-se na administração oral da biotina livre com dose diária de 5 a 30 mg/dia.

Objetivos: Descrever a epidemiologia, bem como as dosagens quantitativas e semi-quantitativas, além do teste molecular dos pacientes com Deficiência de Biotinidase Profunda diagnosticadas no Programa de Triagem Neonatal.

Metodologia: Revisão bibliográfica atualizada, e avaliação de prontuários dos pacientes com diagnóstico de deficiência de Biotinidase. Foram triados, de 2013 até março de 2021, 1.805.336 recém nascidos, dos quais 167 estão em tratamento e seguimento ambulatorial. Dos 167 pacientes em tratamento para doença, dez apresentam a forma profunda.

Resultados: Foram avaliados 10 pacientes, dentro os quais, apenas um havia história de consanguinidade e todos inseridos no serviço com até 48 dias de vida. Nenhum dos pacientes apresentou intercorrências perinatais ou dados antropométricos alterados. Os valores médios da dosagem semi-quantitativa foi de 15,27 nmol/min/dL na 1ª amostra e 15,57nmol/min/dL na 2ª, os valores médios quantitativos em 1ª amostra foi de 0,48 nmol/min/dL a 2ª de 0,44nmol/min/dL. A variante mais frequente foi a D444H. A dose média utilizada da biotina em uso é de 20 mg.

Conclusão: A deficiência de Biotinidase profunda é uma doença rara, porém com o manejo adequado bem estabelecido. O diagnóstico precoce, com boa adesão da família e o acompanhamento longitudinal, pode contribuir para uma evolução clínica benigna e sem complicações graves. Apesar de não ter sido possível avaliar a correlação genótipo-fenótipo devido ao número amostral pequeno, o diagnóstico molecular foi importante, o que permitiu conhecer as variantes que podem participar na definição de novos abordagens terapêuticas no futuro.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER

P-003 - INQUÉRITO SOBRE O PERFIL DE DOENÇAS RARAS NO HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UNICAMP

FERNANDA ROCHA ROJAS AYALA (UNICAMP), ANA MONDADORI DOS SANTOS (UNICAMP), CARLOS EDUARDO STEINER (UNICAMP)

Introdução: A Rede Nacional De Doenças Raras (RARAS) é um projeto multicêntrico de vigilância epidemiológica que abrange Serviços de Referência em Doenças Raras, Serviços de Triagem Neonatal e Hospitais Universitários no Brasil que atendem doenças raras, as quais são definidas pela incidência menor que 65:100.000 indivíduos.

Objetivos: Descrever o perfil dos pacientes com doenças raras atendidos durante o ano de 2022 em um centro de referência localizado no Sudeste do Brasil.

Metodologia: Utilizou-se formulários pré-estruturados de caráter retrospectivo e prospectivo sobre doenças raras, com dados coletados de 01/03/22 a 31/12/22, compreendendo as seguintes variáveis: idade do paciente e genitores, sexo, raça, região de nascimento e residência, diagnósticos (classificados de acordo com ORPHA), manifestação dos sinais/sintomas (terminologia HPO), agrupada em precoce (<365 dias ou durante período pré-natal) e tardia (>365 dias ou pós-natal). A coleta foi feita por meio de inquéritos, consentidos por pacientes ou familiar responsável, durante os atendimentos ambulatoriais de rotina.

Resultados: Foram entrevistados 291 indivíduos. Desses, a maioria foi encaminhado de ambulatórios de especialidades (n = 148, 51%), seguidos de Unidades Básicas de Saúde (n = 97, 33,4%), os demais advindos de internações hospitalares (n = 33, 11,4%) e outros (n = 12, 4,1%), havendo ainda um caso com informação desconhecida. A idade mediana dos entrevistados foi de 13 anos (<1 - 69). A maioria foi do gênero feminino (n = 156, 53,6 %) e não prematuros (n = 258, 88,7%). A mediana da idade materna no momento do diagnóstico foi de 27 anos (14-46). A maioria dos diagnósticos era clínico (n = 95, 57,2%). O diagnóstico etiológico foi estabelecido em 67/291 (23%) casos, 224/291 (77%) não tinham diagnóstico. Em relação aos métodos de análise genética, a confirmação molecular foi a mais frequente (n = 47, 70,1%), seguida da citogenética (n = 18, 26,9%) e bioquímica (n = 2, 3%). Na maioria dos casos, o momento da suspeita de doença genética foi no período pós natal (n = 162, 97,6%), com início dos sintomas na primeira infância, mediana de idade de 2 anos. O tratamento, na maioria, foi não curativo, multidisciplinar, sendo a fonoterapia e a fisioterapia as mais frequentes. As comorbidades, quando presentes, manifestaram-se antes de 1 ano de vida (108/291 casos, 37%), com minoria tendo internações (79/291, 27%). A maioria das avaliações genéticas teve o SUS como fonte pagadora, seguido de projeto de pesquisa clínica.

Conclusão: A suspeita clínica foi a mais frequente devido à dificuldade de se obter testes genéticos pelo SUS. Nota-se que a mediana de idade, no primeiro contato com avaliação genética, é relacionada a um diagnóstico tardio. Essa análise reforça a necessidade de criar uma vigilância nacional em doenças raras a fim de encurtar o tempo do diagnóstico por meio de maior conhecimento das condições genéticas.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER

P-004 - REAL-WORLD CLINICAL PROFILES OF PATIENTS WITH ALPHA-MANNOSIDOSIS: BASELINE EVALUATIONS FROM THE SPARKLE REGISTRY

IVO MARGUTI (CHIESI FARMACÊUTICA LTDA, BRAZIL), NICOLE MUSCHOL (EUROPEAN REFERENCE NETWORK FOR HEREDITARY METABOLIC DISORDERS , INTERNATIONAL CENTER FOR LYSOSOMAL DISORDERS, UNIVERSITY MEDICAL CENTER HAMBURG-EPPENDORF, HAMBURG, GERMANY), NATHALIE GUFFON (REFERENCE CENTRE FOR INHERITED METABOLIC DISEASES, CERLYMM, HOSPICES CIVILS DE LYON, LYON, FRANCE), ANDREA BALLABENI (CHIESI FARMACEUTICI S.P.A., PARMA, ITALY), LINE BORGWARDT (CENTRE FOR INHERITED METABOLIC DISEASES, COPENHAGEN UNIVERSITY HOSPITAL, RIGSHOSPITALET , 7CENTER FOR GENOMIC MEDICINE, COPENHAGEN UNIVERSITY HOSPITAL, RIGSHOSPITALET), ALLAN LUND (EUROPEAN REFERENCE NETWORK FOR HEREDITARY METABOLIC DISORDERS , CENTRE FOR INHERITED METABOLIC DISEASES, COPENHAGEN UNIVERSITY HOSPITAL, RIGSHOSPITALET), MERCEDES GIL-CAMPOS (REINA SOFÍA UNIVERSITY HOSPITAL, IMIBIC, UNIVERSITY OF CORDOBA, CIBEROBN, CÓRDOBA, SPAIN), FRANCESCA DONA (CHIESI FARMACEUTICI S.P.A., PARMA, ITALY), JULIA HENNERMANN (EUROPEAN REFERENCE NETWORK FOR HEREDITARY METABOLIC DISORDERS , VILLA METABOLICA, UNIVERSITY MEDICAL CENTER MAINZ, MAINZ, GERMANY)

Introdução: Alpha-mannosidosis is a systemic, ultra-rare disease. Clinical presentation is heterogeneous, with unspecific clinical symptoms including recurrent infections, hearing impairment, facial dysmorphism, cognitive impairment, impaired speech, skeletal abnormalities, diminished motor function, ataxia, and psychiatric symptoms. The variable clinical presentation of alpha-mannosidosis often leads to misdiagnosis or substantial delays in diagnosis. Velmanase alfa is a recombinant human alpha-mannosidase, administered intravenously for enzyme replacement therapy in patients with alpha-mannosidosis in Europe.

Objetivos: To better inform disease recognition, this study aimed to understand the real-world clinical profiles of patients with alpha-mannosidosis in the SPARKLE registry (EUPAS29038), which follows patients on or off velmanase alfa for up to 15 years.

Metodologia: At baseline, 11 symptoms/body systems were clinically evaluated as normal or abnormal based on the treating physician's subjective criteria.

Resultados: Of the 50 patients with evaluable data across 23 European sites, the 3 most frequently impaired clinical symptoms/body systems were mental status, head, eyes, ears, nose, and throat (HEENT), and general appearance, with abnormal scores for 89.4%, 72.3%, and 63.3% of patients, respectively. These observations are consistent with alpha-mannosidosis symptom frequency reported by the National Institutes for Health Genetic and Rare Diseases Information Center. The 3 least commonly affected body systems were the abdominal organs (14.3%), heart (13.0%), and lungs (6.5%). In this analysis of the available baseline clinical evaluations from the SPARKLE registry, patients with alpha-mannosidosis had multiple clinical symptoms/body systems impacted.

Conclusão: While mental status, HEENT, and general appearance abnormalities are frequently reported in alpha-mannosidosis, heart and lung abnormalities are not as commonly associated with alpha-mannosidosis, but may raise suspicion and indicate need for additional evaluation of alpha-mannosidosis. Raised awareness of the clinical symptoms/body systems affected in a patient with alpha-mannosidosis may help aid in earlier diagnosis, better identification of treatable clinical manifestations, and more individualized therapeutic management.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER

P-005 - SÍNDROME DE SNIJDERS BLOK-CAMPEAU: RELATO DE CASO E REVISÃO DE LITERATURA

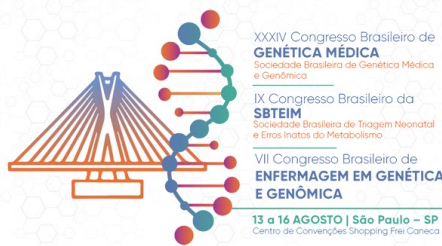
CYNTHIA CRISTINA RODRIGUES NEMÉSIO (CENTRO DE GENÉTICA MÉDICA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO – EPM/UNIFESP), ATMIS MEDEIROS HAIDAR (CENTRO DE GENÉTICA MÉDICA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO – EPM/UNIFESP), MARCO ANTONIO DE PAULA RAMOS (CENTRO DE GENÉTICA MÉDICA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO – EPM/UNIFESP)

Introdução: A Síndrome de Snijders Blok-Campeau foi inicialmente descrita em 2018. Trata-se de uma condição autossômica dominante, causada por variantes em heterozigose no gene CHD3. É caracterizada por atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, com prejuízo principalmente da linguagem, além de dismorfias.

Objetivos: Paciente LFFO, sexo masculino, 18 anos de idade, filho de casal consanguíneo (pais são primos de primeiro grau), mãe G2P1A1 (1 aborto de primeiro trimestre com o mesmo parceiro). Gestação sem intercorrências e com movimentação fetal normal. Nascido de parto normal, idade gestacional de 39 semanas, peso de 3860 g (percentil 84), comprimento de 48 cm (percentil 16), perímetro cefálico de 34,5 cm (percentil 51), adequado para idade gestacional, Apgar 9/10, sem intercorrências neonatais. Ao nascimento, foi evidenciada criptorquidia bilateral e hérnia umbilical (corrigidas cirurgicamente aos 4 anos de idade). Paciente evoluiu com atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, principalmente de linguagem, e deficiência intelectual classificada como leve em avaliação neuropsicológica aos 11 anos de idade. Paciente sempre apresentou dificuldade de aprendizagem e, aos 18 anos, mantém incapacidade de leitura e escrita. Apresenta também dismorfias, comportamento agitado e personalidade amigável. A Ressonância Magnética de Crânio evidenciou discreto alargamento assimétrico dos ventrículos laterais, sendo maior à esquerda, sem sinais hipertensivos. Os resultados de cariótipo e microarray foram normais. O exoma evidenciou uma variante em heterozigose no gene CHD3, classificada como patogênica (c.2954G>A / p.Arg985Gln), levando ao diagnóstico de Síndrome de Snijders Blok-Campeau (OMIM 618205).

Resultados: O gene CHD3 produz proteínas que desempenham papel importante nos processos de remodelação da cromatina e controle da expressão gênica. A presença de variantes patogênicas (principalmente do tipo missense) neste gene já foram associadas a distúrbios do neurodesenvolvimento. A revisão dos casos descritos na literatura (aproximadamente 60 casos) evidenciam que, apesar de nosso paciente não apresentar macrocefalia (geralmente presente nos indivíduos afetados), ele possui a maioria das outras características descritas, como atraso do desenvolvimento neuropsicomotor (com maior prejuízo da linguagem), disfemia, personalidade amigável, deficiência intelectual, alteração estrutural de sistema nervoso central (ventriculomegalia), alteração oftalmológica (estrabismo), além de dismorfias como orelhas incompletamente rodadas, hipoplasia de face média, sobrancelhas esparsas lateralmente, nariz alargado, lábio superior fino e mento proeminente.

Conclusão: O caso relatado apresenta características compatíveis com a Síndrome de Snijders Blok-Campeau, condição descrita recentemente. No entanto, é fundamental o relato de um maior número de casos para o melhor delineamento de fenótipo dos indivíduos afetados.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER

P-006 - CURRENT KNOWLEDGE ABOUT SARS-COV-2 INFECTION AMONG PEOPLE WITH DOWN SYNDROME: AN INTEGRATIVE REVIEW

MARIA VITORIA GOMES DA SILVA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS), LAURA RESENDE GUIMARÃES PEREIRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS), LUCIMAR RETTO DA SILVA DE AVÓ (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS), CARLA MARIA RAMOS GERMANO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS), DÉBORA GUSMÃO MELO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS)

Introdução: Down syndrome (DS) is a non-rare genetic condition associated with comorbidities, anatomical alterations of the respiratory tract, and immunological dysfunctions that make individuals more susceptible to respiratory infections.

Objetivos: To systematize the current scientific knowledge about the SARS-CoV-2 infection among people with DS.

Metodologia: This is an integrative literature review based on the PRISMA and performed in three different databases: the Virtual Health Library (Biblioteca Virtual em Saúde, BVS), PubMed, and Web of Science using descriptors from the Medical Subject Headings (MeSH). This review included papers published in English or Portuguese between January 1st, 2020, and October 14th, 2022. Duplicate studies were identified and excluded using the Rayyan software. Data from the selected studies were extracted using a form and categorized based on the main themes that emerged from the articles' results. The quality of the studies was evaluated by the level of evidence and classified into seven levels.

Resultados: A total of 477 studies were identified in the databases, and after applying the eligibility criteria, 55 manuscripts were selected. These studies were conducted in 24 different countries, with the predominance of the USA (n = 16), Brazil (n = 9), Spain (n = 8), and Italy (n = 6). All selected studies consisted of a case report or case series, cohort, case-control, review, or expert opinion with evidence levels IV, VI, and VII, respectively. We did not find studies with evidence levels I, II, III, or V. The manuscripts were organized in accordance with the similarity of data and themes, grouping them into five categories: (1) Previous comorbidities in people with DS, (2) Clinical features and evolution of COVID-19 in people with DS, (3) Storm of cytokines and interleukins, as well as other laboratory changes, (4) Living in institutions as a risk factor, (5) Behavioral actions as a protection factor against SARS-CoV-2 infection. The categories represent elementary issues related to DS but also changes resulting from the SARS-CoV-2 infection. Some studies were included in more than one category.

Conclusão: Individuals with DS are more susceptible to COVID-19 illness due to a set of predisposing factors such as the existence of previous comorbidities, particularly dementia, immunological dysfunctions, and environmental issues, which may confer a higher risk of infection and an unfavorable clinical course. The precise pathways involved in the pathophysiology of COVID-19 in people with DS are still unclear, and future research with clinical and experimental studies may lead to a better understanding of this issue. Vaccination is currently the most effective strategy to prevent contamination by COVID-19 and its unfavorable outcomes among individuals with DS, likewise in the general population. In addition, it is important to maintain good hygiene.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER

P-007 - OPÇÃO DE TRATAMENTO DA FENDA MANDIBULAR MEDIANA NA SÍNDROME DE RICHIERI-COSTA-PEREIRA- RELATO DE CASO

RYUICHI HOSHI (UNIFTC), ISADORA DOS SANTOS LIMA (UNIFTC), GABRIELA GAYER SHEIBLER (DNA LABORATÓRIO)

Introdução: A síndrome de Richieri-Costa-Pereira (SDCR) é uma disostose acrofacial rara caracterizada por baixa estatura, fenda mandibular, ausência de incisivos centrais inferiores, sequência de Pierre-Robin, anomalias pré-axiais e pós-axiais da mão e pés tortos. Esta síndrome foi descrita por Richieri-Costa e Pereira em 1992 e apenas 49 casos foram publicados, sendo 12 relatados como nascimento de cruzamentos consanguíneos e apenas 01 caso não foi no Brasil. As alterações craniofaciais em pacientes com SDCR são as características mais frequentes. Elas incluem a retromicrognatia, microstomia, mandíbula e palato fissurados, palato ogival, rebordo alveolar inferior fissurado, úvula fissurada e mandíbula hipoplásica. A fissura na linha média do lábio inferior e mandíbula é uma condição extremamente rara. Desde 1819, quando o primeiro caso foi relatado por Couronne, menos de 80 casos foram descritos na literatura mundial até o momento.

Objetivos: Paciente do sexo feminino, 29 anos de idade, primeira filha de casal não consanguíneo, apresentou em seu exame físico baixa estatura, alterações nos membros superiores e inferiores, fenda mandibular, ausência de dentes inferiores, palato atrésico, anquiloglossia, má-oclusão dentária, retrognatismo severo, baixa implantação do pavilhão auricular e fossetas labiais congênicas.

Resultados: Foi realizado o projeto de confecção de uma prótese total mandibular para a paciente portadora da SRCP baseada na tecnologia CAD-CAM para a reconstrução do defeito da fenda mandibular.

Conclusão: Anomalias de desenvolvimento de estruturas derivadas da metade superior do primeiro arco branquial são comuns, dando origem a deformidades como lábio leporino ou fenda palatina. No entanto, o desenvolvimento anormal de estruturas derivadas da metade inferior do primeiro arco branquial são raras. Isso pode se apresentar como uma fenda completa ou incompleta, do lábio inferior, mandíbula e língua com deformidades associadas ocasionais de partes moles no pescoço derivado do arco branquial inferior. Defeitos mandibulares totais são uma das mais questões mais desafiadoras na cirurgia maxilofacial moderna. Isso se deve ao fato de que a perda do maxilar inferior resulta em distúrbios funcionais profundos (dificuldade para mastigar, engolir, respirar e falar), bem como graves deficiências cosméticas, distorção facial, inadaptação social, incapacidade permanente, transtornos mentais e diminuição da qualidade de vida. Os benefícios desta abordagem incluem a máxima conformidade com a forma anatômica do maxilar inferior da paciente e uma alternativa para a transferência de tecido livre em casos complexos. Ao mesmo tempo, quase não há dados na literatura sobre a eficácia da técnica, possíveis riscos e comportamento da estrutura com acompanhamento de longo prazo. Com base nos dados de TC, podemos concluir que a abordagem empregada, a metodologia de design e confecção de endoprótese mandibular de titânio específica para a paciente com o defeito total demonstraram a suficiente eficácia



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER

P-008 - SÍNDROME DE RUBINSTEIN-TAYBI, GENÉTICA E CLÍNICA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

ANA FLÁVIA WENDPAP CHUEIRE (UNICESUMAR), MARCELLE LUPI GASPARINI (UNICESUMAR), CLARISSA TORRESAN (UNICESUMAR)

Introdução: A Síndrome de Rubinstein-Taybi (SRT) é uma doença genética rara autossômica dominante que apresenta mutações nos genes CREBBP ou EP300. Possui um amplo espectro de manifestações clínicas, como atraso intelectual, microcefalia, fâcies típica, hálux alargado e alterações cognitivas, dificultando sua relação genotípica-fenotípica. A SRT pode cursar com anormalidades oculares, cardiopatias congênitas, problemas renais e obesidade, além de haver uma taxa muito alta de neoplasias. A dificuldade diagnóstica encontra-se no baixo reconhecimento da síndrome.

Objetivos: Nesse sentido, esta revisão tem o objetivo de atualizar os achados genéticos e clínicos sobre a SRT, na tentativa de relacionar genótipo e fenótipo e facilitar seu diagnóstico. Ressalta-se a importância de um maior reconhecimento e base teórica para um diagnóstico precoce, possibilitando um melhor tratamento.

Metodologia: Foi realizada uma revisão integrativa, com o método PRISMA, nas bases de dados PubMed, Scielo e LiLacs. Foram incluídos artigos com aspectos clínicos e genéticos da SRT, a partir de 2016.

Resultados: Ao final, 25 artigos foram selecionados para compor essa revisão. Foram encontradas 119 mutações (90 no gene CREBBP e 29 no gene EP300), sendo que grande parte das mutações foi de novo. Há uma variedade de tipos de mutações encontradas nos genes citados. De acordo com a literatura, cerca de 50-60% dos casos de SRT são decorrentes de variantes patogênicas do CREBBP. Ambos os genes expressam proteínas homólogas que pertencem à família KAT3 das lisinas acetiltransferases, que levam a atividades transcricionais e expressão genética por meio de acetilação de histonas e remodelamento de cromatina. Dentre todos os artigos, 207 pacientes foram analisados, com uma variedade ampla de apresentações clínicas. Os fenótipos mais predominantes foram: hálux e/ou polegares largos, microcefalia, grosseria motora fina e global e alterações cognitivas. A análise dos resultados do presente estudo revelou certa prevalência da crista nasal convexa, das alterações oftalmológicas e alterações cerebrais, não muito difundidas no quadro clínico sindrômico visto na literatura. O gene EP300 tem sido relacionado com apresentações mais severas, porém, há uma quantidade muito baixa de mutações neste gene conhecidas em comparação ao gene CREBBP, o que dificulta uma correlação fenotípica fidedigna.

Conclusão: O papel dos genes EP300 e CREBBP no organismo explica a alta variabilidade clínica da SRT. Entretanto, a variabilidade dentro do espectro das mutações dificulta uma correlação direta entre determinado fenótipo com o genótipo. Geralmente, o diagnóstico é feito por teste genético, mas alterações típicas podem auxiliar no diagnóstico clínico. As complicações da SRT podem influir em alta morbidade e mortalidade, tornando o reconhecimento fenotípico muito importante no meio profissional médico.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER

P-009 - A ASSOCIAÇÃO ENTRE MUTAÇÕES NO GENE SCN3A E A EPILEPSIA INFANTIL: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA
LETÍCIA CAMPOS MONTEIRO OELKE (CENTRO UNIVERSITÁRIO DE VÁRZEA GRANDE -UNIVAG), RAUL KONRAD GONZAGA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO -UFMT), PAULO LUIZ BATISTA NOGUEIRA (CENTRO UNIVERSITÁRIO DE VÁRZEA GRANDE - UNIVAG)

Introdução: Canais de sódio dependentes de voltagem iniciam, propagam e regulam os potenciais de ação nas células excitatórias do sistema nervoso central. Sabe-se atualmente que mutações em genes que codificam os canais de sódio dependentes de voltagem podem aumentar o risco de epilepsia. Dentre os genes que codificam esses canais, o SCN1A é o mais estudado e tem correlação com o desenvolvimento de síndromes epiléticas. A associação do gene SCN3A com a epilepsia é recente e ainda apresenta dados limitados.

Objetivos: Analisar as descrições de mutações no gene SCN3A e relacionar com a epileptogênese em crianças.

Metodologia: Revisão sistemática em critérios PRISMA nas bases de dados Pubmed e BIREME utilizando os descritores 'Child', 'Epilepsy', 'SCN3A' e seus correspondentes em português. Foram selecionados 56 artigos abordando mutações restritas ao gene SCN3A e epilepsia em crianças no período de 1993 a 2022 e após análise, foram elegíveis 11 artigos. Foram excluídos os artigos repetidos, cartas ao editor, os que não abordaram o gene SCN3A e aqueles focados em tratamentos.

Resultados: Foram identificadas 24 mutações no gene SCN3A que podem estar relacionadas ao desenvolvimento de epilepsia. De acordo com as descrições dos artigos, as características das crises epiléticas variam de acordo com a mutação. Identificou-se três mutações que estavam presentes em grupos de indivíduos em que nenhum paciente apresentava epilepsia (p.Ile1344Leu, p.Leu850Pro, p.Tyr1669Cys). A mutação p.Phe1759Tyr estava presente em um grupo de cinco indivíduos, com apenas um apresentando epilepsia, portanto provavelmente não sendo a responsável pela epilepsia. A mutação p.Val1280Ile foi identificada como variante de significado incerto.

Conclusão: As evidências dos trabalhos mostram que as mutações no gene SCN3A estão relacionadas a modificações eletrofisiológicas que podem levar ao desenvolvimento da epilepsia na infância.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER

P-010 - REDE NACIONAL DE DOENÇAS RARAS (RARAS) - DADOS DA ETAPA PROSPECTIVA NO ANO DE 2022 DO HOSPITAL SÃO PAULO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO

SANDRA OBIKAWA KYOSEN (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO), TAUANE FRANCA REGO (INSTITUTO DE GENÉTICA E ERROS INATOS DO METABOLISMO), CAMILA GEOVANA GOMES (INSTITUTO DE GENÉTICA E ERROS INATOS DO METABOLISMO), CAMILA STEPHANIE BALBINO SILVA (INSTITUTO DE GENÉTICA E ERROS INATOS DO METABOLISMO), DARA DE ARAÚJO (INSTITUTO DE GENÉTICA E ERROS INATOS DO METABOLISMO), MARINA LEONARDO (INSTITUTO DE GENÉTICA E ERROS INATOS DO METABOLISMO), MARCELO HIDEKI YAMAMOTO (INSTITUTO DE GENÉTICA E ERROS INATOS DO METABOLISMO), RODRIGO AMBROSIO FOCK (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO), ANA MARIA MARTINS (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO), TÊMIS MARIA FÉLIX (SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE, UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL)

Introdução: O projeto Rede Nacional de doenças raras (RARAS) é um estudo multicêntrico que tem como principal objetivo a realização de um inquérito de representatividade nacional acerca da epidemiologia, quadro clínico, recursos diagnósticos e terapêuticos e custos relativos a indivíduos com doenças raras de origem genética e não genética no Brasil, com aprovação ética sob o no CAAE 33970820.0.1001.5327 e com financiamento pelo edital CNPq/MS/SCTIE/DECIT Nº 25/2019.

Objetivos: Descrever os dados epidemiológicos dos participantes do projeto RARAS de uma instituição pública de ensino superior.

Metodologia: Estudo observacional prospectivo de dados clínicos de pacientes que tiveram consulta no ano de 2022 no Centro de Genética Médica (CGM) ou no Centro de Referência em Erros Inatos do Metabolismo (CREIM) da Universidade Federal de São Paulo que foram incluídos no Rede RARAS.

Resultados: Entre maio e dezembro/2022 foram inseridos 98 pacientes no RARAS, 47 feminino e 51 masculino, com média de idade na primeira consulta de 10,8 anos (0,1 - 60,6 anos), média de tempo de acompanhamento de 8,9 anos (0,4 – 29,7 anos) e tempo médio entre o início dos sintomas e o diagnóstico de 7 anos (0,1 - 41,5 anos), 49 participantes eram acompanhados no CGM e 49 no CREIM, 36 participantes do CGM têm diagnóstico confirmado, 7 com suspeita clínica e 6 em investigação, e todos os pacientes do CREIM têm diagnóstico confirmado, sendo que 46 deles comparecem a cada 7 ou 15 dias para realizar terapia de reposição enzimática para doença de depósito lisossômico, Com relação à cidade de residência, são provenientes de 33 municípios do Estado de São Paulo (n=51 eram da capital, n=21 da região metropolitana da capital), e de um município do Estado do Rio de Janeiro. Dentre os participantes que moram fora do município de São Paulo (n=47), a distância média entre o seu domicílio e o nosso serviço é de 170,3 Km (101 - 295 Km) com tempo médio de deslocamento de 2h49m (1h54m - 4h51m) com automóvel. Dos participantes que moram na capital, a distância média entre o seu domicílio e o nosso serviço é de 21,3 Km (2,1 - 45,7 Km) com tempo médio de deslocamento de 1h4m (16m - 1h45m) usando transporte coletivo.

Conclusão: Um estudo europeu com 5.980 pacientes com doenças raras revelou que em 75% dos casos, houve uma demora de 15 meses a 28 anos entre a manifestação dos primeiros sintomas e o diagnóstico, e que entre 2,5 a 5% dos pacientes se mudaram de residência para ficarem mais próximos ao serviço de doença rara. No nosso estudo, houve uma demora média de 7 anos entre o início dos sintomas e o diagnóstico, e chama a atenção a distância que os pacientes têm que percorrer para serem atendidos no nosso centro e o tempo despendido no deslocamento. Importante ressaltar que além do deslocamento, como a maioria dos pacientes é da faixa etária pediátrica, os pais acabam perdendo o dia de serviço quando comparecem à consulta, e em longo prazo isso afeta negativamente a rotina diária da família.

P-011 - DESIGN OF A PHASE 3 STUDY OF AAV-MEDIATED GENE TRANSFER OF ORNITHINE TRANSCARBAMYLASE (OTC) IN PATIENTS WITH LATE-ONSET OTC DEFICIENCY

IDA VANESSA DOEDERLEIN SCHWARTZ (MEDICAL GENETICS SERVICE, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), LAURA KONCZAL (UNIVERSITY HOSPITALS OF CLEVELAND MEDICAL CENTER), MARGREET WAGONMAKERS (UNIVERSITY MEDICAL CENTER ROTTERDAM, DEPARTMENT OF INTERNAL MEDICINE, CENTER FOR LYSOSOMAL AND METABOLIC DISEASES, ERASMUS MEDICAL CENTER), ANDREAS SCHULZE (UNIVERSITY OF TORONTO AND HOSPITAL FOR SICK CHILDREN), JOSHUA BAKER (ANN ROBERT H. LURIE CHILDREN'S HOSPITAL OF CHICAGO), MARIA LUZ COUCE (UNIVERSITY OF SANTIAGO DE COMPOSTELA), MIREIA DEL TORO (HOSPITAL UNIVERSITARI VALL D'HEBRON), SHIRO MATSUMOTO (KUMAMOTO UNIVERSITY HOSPITAL), NORBERTO GUELBERT (METABOLIC DISEASES SERVICE, CLÍNICA UNIVERSITARIA REINA FABIOLA), J LAWRENCE MERRITT (ULTRAGENYX PHARMACEUTICAL INC.)

Introdução: OTC deficiency is an X-linked disorder that leads to acute hyperammonemia, which can result in permanent brain damage, coma, and death. Current standard of care for management of OTC deficiency includes a protein-restricted diet, supplementation with essential amino acids, nitrogen-scavenging agents, and/or supplementation with L-arginine and/or L-citrulline, vitamins, and trace elements. DTX301 is an investigational AAV8 vector designed to deliver the human OTC transgene to hepatocytes.

Objetivos: To perform a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial.

Metodologia: This trial (NCT05345171) will be conducted at ~30 sites worldwide. The study will include ~50 patients 8805,12 years of age with a confirmed diagnosis of symptomatic hyperammonemia from late-onset OTC deficiency. Patients must be on a stable dose of nitrogen-scavenging agents and/or on a stable protein-restricted diet for 8805,4 weeks prior to screening. Exclusion criteria include detectable antibodies to the AAV8 capsid, active liver disease, and liver transplant.

Patients will be randomized 1:1 to receive DTX301 or placebo and will be stratified by sex and screening plasma spot ammonia level (8804,U_{LN} vs >U_{LN}). On Day 1, patients will receive one IV injection of DTX301 or normal saline. At Week 64, patients will crossover. Patients in the DTX301 group will then receive placebo and be followed for up to 260 weeks. Patients in the placebo group will then receive DTX301 and be followed for up to 324 weeks. Patients receiving DTX301 will also receive a prophylactic oral corticosteroid regimen prior to administration, and patients receiving placebo will receive a matched oral placebo prior to administration.

The primary efficacy period is from Day 1 through Week 64. Primary endpoints are 1) plasma ammonia as measured by 24-hour ammonia area under the curve at Week 64 after DTX301 administration, and 2) percentage of patients at Week 64 who have achieved a complete response (discontinuation of all nitrogen-scavenger therapy and liberalization of diet with stabilized or improved plasma ammonia levels compared to baseline). Secondary endpoints include percentage of patients at Week 64 who have achieved a complete response (discontinuation of all nitrogen-scavenger therapy and liberalization of diet) or response (8805, 50% decrease nitrogen-scavenger dose and/or >50% increase in daily protein intake), change from baseline in patient health outcomes, occurrence of hyperammonemic crises, immune response, and safety. Upon completion of the study, patients will be invited to enroll in the disease monitoring program for an additional 5 years.

Resultados: Enrollment has been initiated and continues at present.

Conclusão: DTX301 is a gene therapy that is being developed for the treatment of OTC deficiency. The purpose of this study is to determine the efficacy and confirm the safety of DTX301 in patients with late-onset OTC deficiency, including adults and children 12-18 years of age.

P-012 - GENETIC VARIANTS IN THE MITOCHONDRIAL COMPLEX IV AS POTENTIAL BIOMARKERS FOR LEPROSY

FELIPE GOUVEA DE SOUZA (UFPA), CAIO S. SILVA (UFPA), GILDERLANIO S. DE ARAÚJO (UFPA), ANGÉLICA RITA GOBBO (UFPA), MOISÉS BATISTA DA SILVA (UFPA), PABLO PINTO (UFPA), PATRÍCIA FAGUNDES DA COSTA (UFPA), CLAUDIO GUEDES SALGADO (UFPA), ÂNDREA RIBEIRO-DOS-SANTOS (UFPA), GIOVANNA C. CAVALCANTE (UFPA)

Introdução: Mitochondria are organelles that participate in several important processes in cellular operation and energy generation, mainly by oxidative phosphorylation (OXPHOS). OXPHOS is carried out by five protein complexes, with complex IV being of great importance for establishing the proton gradient necessary for ATP synthesis. Furthermore, mutations in mitochondrial genes of this complex have already been associated with several diseases, but their role in leprosy is still uncertain. Leprosy is a chronic infectious disease mainly caused by *Mycobacterium leprae*, which infects macrophages and Schwann cells, producing a spectrum of clinical phenotypes. According to Ridley-Jopling classification, leprosy is divided into polar groups: Lepromatous (LL) and Tuberculoid (TT), and apolar forms: Borderline Tuberculoid (BT), Borderline Borderline (BB) and Borderline Lepromatous (BL). Due to the erosion of its genome, the provision of energy and nutritional products by the host has become essential for the survival of *M. leprae*. Thus, mitochondrial dysfunction, particularly in OXPHOS, could influence the disease process.

Objetivos: To investigate variants in the three mitochondrial genes encoding OXPHOS Complex IV in search of potential biomarkers of development and progression of leprosy.

Metodologia: In this study the case group is made up of blood samples from individuals affected by leprosy (BL, n= 12, BT, n= 10, LL, n=11) and the control group of healthy household contacts with leprosy patients (n=37). Total DNA extraction was performed with subsequent mtDNA amplification using specific primers to cover the complete mitochondrial genome. Sequencing was performed by Next Generation Sequencing, where libraries were built for sequencing on the MiSeq System. After that, a specified pipeline was followed for bioinformatics analysis and variant prediction, where variants of the mitochondrial genes of interest (MT-CO1, MT-CO2, MT-CO3) were selected.

Resultados: A total of seven variants were found in up to one subtype of leprosy : m.9467T>C (rs878853040), m.9966G>A (rs200809063), m.9804G>A (rs200613617), m.9230T>C (rs879058558), belonging to the MT-CO3 gene, and the m.6473C>T (rs1029294), m.6827T>C (rs1978000), m.6989A>G (rs1978001) of the MT-CO1 gene. Some unique variants of the BL subtype stood out for being missense, presenting relevant prediction of pathogenicity and being related to other diseases: m.9966G>A (benign, Leigh syndrome), m.9804G>A (uncertain significance, Leigh syndrome/Leber hereditary optic neuropathy). As for the other mutations, no previous studies were found in the world literature.

Conclusão: Mitochondrial dysfunction can cause several repercussions on homeostasis of individuals and is closely related to host susceptibility. In this study, we found mitochondrial single nucleotide variants which had not yet been related to leprosy or reported in the literature. Therefore, it is essential to carry out more analyses of mitochondrial variants of to investigate possible biomarkers for leprosy.

P-013 - A IMPORTÂNCIA DE SE AVALIAR O EXOMA CLÍNICO EM INDIVÍDUOS OCUPACIONALMENTE EXPOSTOS A AGROTÓXICOS: A EXPERIÊNCIA DO BRASIL CENTRAL

JULIA GABRIELA TOME OLIVEIRA (FACULDADE DE MEDICINA UNIVERSIDADE DE RIO VERDE - CAMPUS APARECIDA), GISELE DE OLIVEIRA MACHION (FACULDADE DE MEDICINA UNIVERSIDADE DE RIO VERDE - CAMPUS APARECIDA), FERNANDA RIBEIRO GODOY (LABORATORIO BIOVIDA DNA, LABORATORIO DE MUTAGENESE, DEPARTAMENTO DE GENETICA, INSTITUTO DE CIENCIAS BIOLOGICAS, UFG), THAYS MILLENA ALVES PEDROSO (LABORATORIO DE MUTAGENESE, DEPARTAMENTO DE GENETICA, INSTITUTO DE CIENCIAS BIOLOGICAS, UFG), HEMILY GONCALVES RIBEIRO (LABORATORIO DE MUTAGENESE, DEPARTAMENTO DE GENETICA, INSTITUTO DE CIENCIAS BIOLOGICAS, UFG, ASSOCIACAO DE COMBATE AO CANCER DE GOIAS), LAURA LOPES (LABORATORIO DE MUTAGENESE, DEPARTAMENTO DE GENETICA, INSTITUTO DE CIENCIAS BIOLOGICAS, UFG), MILLER CALDAS BARRADAS (LABORATORIO DE MUTAGENESE, DEPARTAMENTO DE GENETICA, INSTITUTO DE CIENCIAS BIOLOGICAS, UFG), LARISSA RESENDE CARVALHO (LABORATORIO BIOVIDA DNA), DANIELA DE MELO E SILVA (LABORATORIO DE MUTAGENESE, DEPARTAMENTO DE GENETICA, INSTITUTO DE CIENCIAS BIOLOGICAS, UFG), IANE DE OLIVEIRA PIRES PORTO (NUCLEO DE PESQUISA DA FACULDADE DE APARECIDA, UNIVERSIDADE DE RIO VERDE, LABORATORIO DE MUTAGENESE, DEPARTAMENTO DE GENETICA, INSTITUTO DE CIENCIAS BIOLOGICAS, UFG)

Introdução: A agricultura é um dos maiores bens de produção e exportação do Brasil, o que o coloca o nosso país como um dos maiores consumidores desses produtos. O uso de agrotóxicos e seus efeitos a longo prazo podem influenciar a saúde do trabalhador, acarretando o aparecimento de doenças. Nesse contexto, a exposição ocupacional aos agrotóxicos é um fator de risco para uma série de distúrbios neurológicos, comportamentais e hormonais e ainda para o desenvolvimento de doenças complexas como o câncer, dentre os quais se destacam os tumores hematológicos, como o mieloma múltiplo (MM). Esse tumor é um câncer de plasmócitos, que atinge em sua maioria pessoas acima de 65 anos, sendo de etiologia desconhecida e associado a exposição aos agrotóxicos.

Objetivos: Esse estudo teve como objetivo avaliar fatores genéticos de suscetibilidade ao MM, em trabalhadores rurais, expostos ocupacionalmente a agrotóxicos. O intuito foi identificar vias moleculares relacionadas ao câncer que poderão melhorar o conhecimento sobre os mecanismos subjacentes à formação de tumores, especialmente em doenças cuja causa ainda é desconhecida.

Metodologia: Foram coletadas amostras de sangue periférico de dois agricultores goianos diagnosticados com MM. O DNA foi extraído com o kit DNeasy Blood and Tissue (Qiagen) e a preparação de bibliotecas de exoma seguiu o protocolo indicado pelo fabricante (Illumina Inc.) para os kits TruSeq DNA Exome. Os arquivos do sequenciamento foram enviados para a plataforma EMEDGENE (Illumina), na qual são selecionadas mutações patogênicas e provavelmente patogênicas associadas ao fenótipo desses pacientes (mieloma). Dessa lista, foram selecionados os genes alvo (contendo as mutações patogênicas), para as análises computacionais. Análises de enriquecimento de vias moleculares e de termos de Ontologia Gênica (GO) foram realizadas usando as plataformas Reactome e DAVID, nas quais se avaliam elementos de reações moleculares que estejam hiper representados na lista em questão.

Resultados: O enriquecimento de vias do Reactome apresentou hiper representatividade de genes associados a expressão gênica, ao reparo de DNA, ao sistema imunológico, à organização da matriz extracelular e à biologia do desenvolvimento. Na análise de enriquecimento de termos de GO foram observadas as presenças marcantes de genes relacionados ao reparo do DNA, adesão e comunicação celular e organização da matriz extracelular. Assim, vias de adesão celular e de reparo do DNA e de sobrevivência celular parecem ser alguns dos principais mecanismos moleculares responsáveis por contribuir para o desenvolvimento do mieloma múltiplo.

Conclusão: Portanto, podemos concluir que polimorfismos de suscetibilidade em genes chave dos pacientes, quando inseridos em um contexto ambiental carcinogênico (exposição ocupacional a agrotóxicos e estilo de vida), podem contribuir para o desenvolvimento tumoral. No entanto, novos estudos funcionais, com ajuda de ferramentas de bioinformática, são necessários para elucidar a etiologia do mieloma múltiplo.

P-014 - ASSOCIAÇÃO NORTE DE SÍNDROME DE WILLIAMS E OUTRAS DOENÇAS RARAS: ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA DE UMA ONG NA AMAZÔNIA

RAFAELA SILVA DE SOUZA (UFPA), LAURENT KETLEN LEÃO VIANA (UFPA), JOSÉ LUCAS GOMES OLIVEIRA (UFPA), FELIPE GOUVÊA DE SOUZA (UFPA), MARCELLA BARROSO VIEIRA MONTENEGRO (UFPA), LÍGIA LOPES (ANSWODR), ISABEL CRISTINA NEVES DE SOUZA (HUBFS/EBSERH/UFPA), LUIZ CARLOS SANTANA DA SILVA (UFPA)

Introdução: As doenças raras (DR) são desordens que afetam 1,3 indivíduos a cada 2000 nascidos vivos e são divididas em DR de origem genética e não genética, sendo às de origem genética 80% destas doenças. Os sintomas são inespecíficos e começam principalmente na fase infantil, o tratamento é geralmente sintomático e para as de origem genética não há cura até o momento. Para um bom prognóstico é necessário um diagnóstico precoce, porém, a maioria dos indivíduos com DR possui um diagnóstico tardio e, conseqüentemente, um tratamento tardio, o que impacta na qualidade de vida. Nesse contexto, associações e familiares buscam o acesso democrático à saúde dessas pessoas. Assim, para um acesso igualitário, deve-se saber o real contingente de pessoas diagnosticadas ou possivelmente com uma DR, para assim ter uma epidemiologia robusta de DR e implantar melhorias nas legislações vigentes.

Objetivos: Realizar uma descrição epidemiológica de pacientes cadastrados na Associação Norte de Síndrome de Williams e outras Doenças Raras (ANSW ODR) entre 2014 a 2022.

Metodologia: Trata-se de estudo observacional e descritivo desenvolvido na ANSW ODR e aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa (CAAE 28234119.6.0000.0018). Todos os indivíduos que foram convidados a participar do estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Os critérios de inclusão abrangeram: a presença de cópias dos documentos de identificação, laudos médicos e/ou exames confirmatórios. Dados de interesse como nome do paciente, data de nascimento, sexo, local de nascimento, local de moradia atual, cadastros e informações médicas foram extraídos dos prontuários e tabulados no programa Excel Microsoft para análise e estatística descritiva.

Resultados: Dos 205 pacientes cadastrados no período de 2014 a 2022, 105 atenderam aos critérios de inclusão do estudo. Destes 105, 56,19% são do sexo masculino, 43,81% feminino, e a média de idade é de 9,05 anos. A maioria é do Estado do Pará, seguidas do Estado do Maranhão e Roraima, sendo 33 pessoas nascidas no município de Belém/PA. 85,71% (90/105) são atendidas pelo Sistema Único de Saúde, 1,9% (2/105) por serviços particulares e 8,5% (9/105) por ambos. A maioria dos profissionais que acompanham pessoas com DR são médicos geneticistas e pediatras. Foram identificadas 15 doenças raras de origem genética, com as de maior frequência sendo Síndrome de Williams com 32,3% (34/105), seguida da Distrofia Muscular de Duchenne em 18% (19/105), Mucopolissacaridoses com 17,1% (18/105) e Atrofia Muscular Espinhal em 8,5% (9/105). 43,1% (49/105) dos indivíduos possuem diagnóstico confirmado por técnicas de biologia molecular.

Conclusão: Este estudo demonstra pela primeira vez dados advindos de uma ONG primordial para a sociedade civil, sendo um lugar de acolhimento e informação dessas doenças negligenciadas, e que demonstra a notoriedade da epidemiologia para o reconhecimento de populações com doenças raras.

P-015 - REDE NACIONAL DE DOENÇAS RARAS: ANÁLISE DOS DADOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DE PACIENTES ATENDIDOS EM UM SERVIÇO DE REFERÊNCIA DE DOENÇAS RARAS NO ESTADO DO PARÁ

ADRYA RAFAELA DA SILVA ROCHA (LABORATÓRIO DE ERROS INATOS DO METABOLISMO, INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS, UFPA, BELÉM / PA), RICARDO CUNHA DE OLIVEIRA (LABORATÓRIO DE ERROS INATOS DO METABOLISMO, INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS, UFPA, BELÉM / PA), ADLYA DE SOUSA MELO (LABORATÓRIO DE ERROS INATOS DO METABOLISMO, INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS, UFPA, BELÉM / PA.), FELIPE GOUVEA DE SOUZA (LIGA ACADÊMICA DE DOENÇAS RARAS, ICB/UFPA, BELÉM/PARÁ), GABRIEL LIMA LÔLA (LABORATÓRIO DE ERROS INATOS DO METABOLISMO, INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS, UFPA, BELÉM / PA.), ELAINE SAMARA PINHEIRO MENDES DA SILVA (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO BETTINA FERRO DE SOUZA, INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE, UFPA, BELÉM / PA), ISABEL CRISTINA NEVES DE SOUZA (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO BETTINA FERRO DE SOUZA, INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE, UFPA, BELÉM / PA), TÊMIS MARIA FÉLIX (SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE, PORTO ALEGRE /RS), ANTONETTE SOUTO EL HUSNY (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO BETTINA FERRO DE SOUZA, INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE, UFPA, BELÉM / PA), LUIZ CARLOS SANTANA DA SILVA (LABORATÓRIO DE ERROS INATOS DO METABOLISMO, INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS, UFPA, BELÉM / PA)

Introdução: As doenças raras (DR) são doenças de baixa prevalência na população, cerca de 8 mil DR são conhecidas, sendo 80% delas de origem genética. O número de pessoas com DR é aproximadamente de 3,5 a 5,9% da população mundial. Os dados epidemiológicos para DR no Brasil são escassos, prejudicando entender as reais demandas que englobam o cuidado com os pacientes durante seu seguimento no Sistema Único de Saúde (SUS). No estado do Pará, além da escassez de dados, a vasta dimensão geográfica e difícil acesso às cidades do interior do estado, afetam a chegada do paciente ao Serviço de Referência em Doenças Raras (SRDR) localizado na capital, prejudicando a adesão ao tratamento e sua qualidade de vida.

Objetivos: Analisar os dados clínicos e epidemiológicos de pacientes com suspeita ou diagnóstico confirmado de DR que participaram da coleta retrospectiva do inquérito da Rede nAcional de doençAs rARAS (RARAS) realizada em um hospital universitário no estado do Pará entre 2018 e 2019.

Metodologia: Foi realizada uma pesquisa epidemiológica transversal de aspecto observacional, feita com dados obtidos na coleta retrospectiva da RARAS (Projeto com financiamento CNPq/DECIT/MS), realizada no Hospital Universitário Bettina Ferro de Souza (HUBFS/UFPA). O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HUBFS/UFPA com o n° do CAAE 33970820.0.1001.5327 e de parecer n°5147289. Os dados foram coletados a partir dos prontuários eletrônicos e físicos dos pacientes com suspeita e diagnósticos confirmados de DR, atendidos entre 2018 e 2019. Todos os dados foram tabulados no Microsoft Excel 2021 para análise estatística descritiva.

Resultados: Foi realizada coleta de 446 pacientes, sendo 47,7% sexo feminino e 52,2% sexo masculino, a maioria residente no município de Belém (40,45%), seguido por: Ananindeua 6,7%, Castanhal 4,5%, Abaetetuba 3,1%, Marituba 2,5% e Marabá 2,2%. A maioria, 48,9% possui suspeita clínica, seguido por 42% com diagnóstico confirmado, sendo os testes moleculares (54,5%) os mais utilizados e o SUS a principal fonte pagadora (35,2%). Foram descritos cerca de 210 sintomas, sendo 21 destes os mais relatados, principalmente relacionados à habilidade de deambular, alterações no comportamento, problemas de desenvolvimento motor, intelectual e malformações. Destes, apenas 22,4% fazem tratamento com uma medicação ou terapia órfã, outros tratamentos com medicamentos, reabilitações e dietéticos também são realizados, assim como acompanhamento com diversas especialidades.

Conclusão: Os dados do presente estudo mostram um aspecto do manejo dos pacientes com DR em um SRDR ainda não vista no Estado do Pará, o manejo adotado no HUBFS/UFPA está de acordo com os estudos semelhantes observados em outros serviços do Brasil. No entanto, a carência de informações no estado do Pará, contribui para que a política das DR encontre dificuldade para penetrar nas instituições de saúde, sendo necessário utilizar os dados epidemiológicos para analisar estratégias, orçamentos e demandas para as DR.

P-016 - REDE NACIONAL DE DOENÇAS RARAS: DADOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DE PACIENTES COM ATROFIA MUSCULAR ESPINHAL ATENDIDOS EM UM SERVIÇO DE REFERÊNCIA EM DOENÇAS RARAS NO ESTADO DO PARÁ
ADLYA DE SOUSA MELO (UFPA), ADRYA RAFAELA DA SILVA ROCHA (UFPA), DANNA KAREN CORRÊA DOS SANTOS (UEPA), RICARDO CUNHA DE OLIVEIRA (UFPA), HISLEN DOS SANTOS PIMENTEL (UNIFAMAZ), ISABEL CRISTINA NEVES DE SOUZA (HUBFS/EBSERH), ARA RÚBIA COSTA GONÇALVES (HUBFS/EBSERH), TÊMIS MARIA FÉLIX (SGM/HCPA), ANTONETTE SOUTO EL HUSNY (HUBFS/EBSERH), LUIZ CARLOS SANTANA DA SILVA (UFPA)

Introdução: Atrofia muscular espinhal (AME) é uma doença genética rara e neurodegenerativa com subtipos 0, 1, 2, 3 e 4. Apresenta herança autossômica recessiva e é causada por variantes patogênicas no gene SMN1, que codifica a proteína SMN. A função prejudicada de SMN gera comprometimento motor devido perda de neurônios motores na medula espinhal, levando à fraqueza e atrofia muscular, insuficiência ventilatória, deglutição prejudicada e escoliose.

Objetivos: Analisar os dados clínicos e epidemiológicos de pacientes com AME que participaram da etapa prospectiva do inquérito da Rede Nacional de doenças raras (RARAS) no Serviço de Referência em Doenças Raras do Hospital Universitário Bettina Ferro de Souza (SRDR/HUBFS/UFPA).

Metodologia: Trata-se de um estudo transversal, descritivo e observacional acerca dos dados da coleta prospectiva do inquérito RARAS, financiado pelo CNPq/DECIT/MS, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, nº CAAE 33970820.0.1001.5327 e parecer nº 5147289. Pacientes raros atendidos entre março a dezembro de 2022 pelas especialidades de genética, neurologia pediátrica, endocrinologia e fisioterapia do SRDR/HUBFS/UFPA foram convidados a participar do estudo. Indivíduos que consentiram participar após explicação do inquérito assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Quando menor de idade, foi solicitada a presença do responsável para assinatura. Após autorização, foi realizada entrevista para preenchimento de formulário com informações do paciente (identificação, diagnóstico e tratamento). Tais dados, de modo padronizado, foram adicionados ao software RedCap. A análise das variáveis foi realizada através de estatística descritiva, obtida através do Microsoft Excel 2021.

Resultados: O total de pacientes atendidos durante o período estudado foi de 14, sendo 57,1% do sexo feminino e 42,9% do sexo masculino. Desses, 100% apresentavam diagnóstico confirmado através de análise molecular. Dos tipos de AME, 71,4% (10/14) apresenta o tipo 2, 14,3% (2/14) o tipo 1 e 14,3% o tipo 3 (2/14). A fonte pagadora responsável pelo diagnóstico de 71,4% (10/14) dos participantes foi o Sistema Único de Saúde (SUS). 21,4% (3/14) residem no município de Belém e 14,3% (2/14) no município de Ananindeua e 64,2% (9/14) em vários municípios do estado do Pará. Destes, 42,9% (6/14) realizam o tratamento específico para AME, sendo 83,3% (5/6) fazendo uso de nusinersena e 16,7% (1/6) ridisplan. Dentre os principais sintomas relatados, 64,3% apresentaram hipotonia, 50% escoliose, 42,9% fraqueza muscular e 50% não atingiram os marcos do desenvolvimento motor.

Conclusão: Os sintomas apresentados pelos pacientes no estudo são correlativos aos descritos na literatura. Todos apresentam diagnóstico confirmado, porém, mais da metade (57,1%) não realiza o tratamento especializado para AME. Ressalta-se a importância do acesso desses pacientes à terapia adequada, de modo a proporcionar aumento na qualidade de vida e reduzir o agravamento dos sintomas.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER

P-017 - PRENATAL DIAGNOSIS OF CONGENITAL HEART DEFECTS: A PILOT PROJECT IN BRAZIL

SIMONE KARAM (FAMED-FURG), JÉSSICA KELLING CARVALHO (FAMED-FURG), MALENA PIVA ALONSO (FAMED-FURG), RAYANE SOUZA (FAMED-FURG), CAROLINE CARVALHO (UFRGS), DIÉSSY BORNIGER (UFRGS), LAVÍNIA SCHULER-FACCINI (DEPARTAMENTO GENÉTICA-UFRGS), LAÉRCIO MOREIRA CARDOSOJR (SGM/HCPA/UFRGS), TAÍS SICA DA ROCHA (DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA-UFRGS)

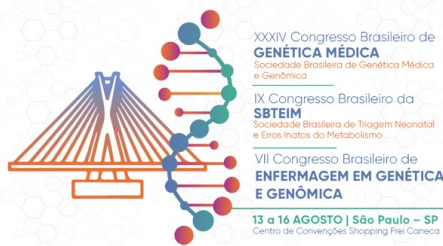
Introdução: Brazil has shown a reduction in infant mortality rate over the last decade, however, rates are still high compared to high-income countries. Among the leading causes are congenital anomalies. Congenital heart defects (CHD) constitute the most frequent group of congenital anomalies, with the highest morbidity and mortality. According to the WHO, CHD incidence is 1.2% in low/middle-income countries. Approximately 29,000 cases per year are born in Brazil. Its early diagnosis, preferably in the prenatal period, is a way to prevent morbi-mortality in perinatal period.

Objetivos: This study aimed to verify the prevalence of congenital heart diseases in selected hospitals in Rio Grande do Sul state, timing, and methods of its diagnosis.

Metodologia: This is part of a pilot project for active surveillance of congenital anomalies, during the period 2021-2023. Information was obtained through maternal interviews, analysis of medical records and physical examination. The heart diseases included in this study included ICDs Q20 to Q28. This study included children born with congenital anomalies in RS, from November 2021 to November 2022, from six hospitals in Rio Grande do Sul State (Brazil).

Resultados: Of 135 cases of congenital anomalies recorded, 75 (55%) were CHD. Only nine (12%) were diagnosed in the prenatal period. Eight (11%) had additional associated major morphological anomalies, namely: Down syndrome, abdominal wall defects, genital malformations, limb defects, neural tube defects and microcephaly.

Conclusão: In conclusion, the small fraction of children with CHD diagnosed prenatally suggests limited access to fetal echocardiography. As a result, many children end up being diagnosed only after birth, through neonatal screening, or due to catastrophic clinical course. It was already observed in Brazil that there are more cases with ICD codes for CHD on death certificates than on livebirth ones. Active surveillance and new studies are crucial to improve early diagnosis, prevention, and treatment.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER

P-018 - CLASSIC AND ATYPICAL LATE INFANTILE NEURONAL CEROID LIPOFUSCINOSIS IN LATIN AMERICA: CLINICAL AND GENETIC ASPECTS AND TREATMENT OUTCOMES

EMÍLIA LEÃO (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR EDGARD SANTOS), NORBERTO GUELBERT (CLÍNICA UNIVERSITARIA REINA FABIOLA), OSCAR MAURICIO ESPITIA-SEGURA (FUNDACIÓN HOSPITAL PEDIÁTRICO LA MISERICORDIA), THE LATIN AMERICAN CLN2 RESEARCH GROUP ()

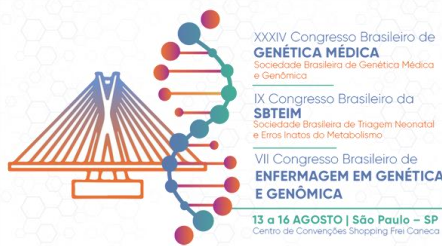
Introdução: Late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 (CLN2), is a neurodegenerative autosomal recessive disease caused by TPP1 gene variants, with a spectrum of classic and atypical phenotypes. Cerliponase alfa, a recombinant proenzyme form of human TPP1, is an enzyme replacement therapy approved for treating CLN2.

Objetivos: This study describes the clinical profile and outcomes of patients with typical or atypical CLN2 treated with cerliponase alfa.

Metodologia: A cross-sectional retrospective study was conducted in five Latin-American countries (Brazil, Colombia, Argentina, Chile and Uruguay), based on medical records from patients with CLN2. Clinical follow-up and treatment variables were described. A descriptive and bivariate statistical analysis was performed.

Resultados: A total of 36 patients (47% male) were enrolled. Patients with the classic phenotype (n=20, mean age of 9.4 years at study enrollment) exhibited regression in language (90%), while the patients with the atypical phenotype (n=16, mean age of 15.5 years at enrollment) had seizures as the predominant symptom (87%). For patients with classical phenotype, the mean age (years) of symptom onset and time to first specialized consultation were 3.5 ± 2.0 and 4.9 ± 3.2 years, respectively. For patients with atypical phenotype, the mean age (years) of symptom onset and time to first specialized consultation were 6.2 ± 1.8 and 7.5 ± 2.4 years, respectively. Meantime intervals between onset of symptoms and treatment initiation were 3.8 years (classical) and 7.4 (atypical). All patients were treated with cerliponase alfa, and either maintained functional stability or had a loss of 1 point on the CLN2 scale, or up to 2 points on the Wells Cornel and Hamburg when compared to pretreatment values.

Conclusão: This study reported the largest number of patients with CLN2 currently on treatment with cerliponase alfa in the world. Data show a higher frequency of patients with atypical phenotypes and a high allelic proportion of intron variants in Latin America. There was evidence of long intervals until the first specialized consultation, diagnosis, and enzyme replacement therapy initiation. Follow-up after the initiation of cerliponase alfa showed slower disease progression or stabilization, associated with adequate clinical outcomes and stable functional scores.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER

P-019 - REAL-WORLD IMPACT OF ENZYME REPLACEMENT THERAPY ON ENDURANCE IN PATIENTS WITH MPS IVA
PASCAL REISEWITZ (BIOMARIN PHARMACEUTICAL INC), DAVID HINDS (BIOMARIN PHARMACEUTICAL INC), SARA DOSENOVIC (BIOMARIN PHARMACEUTICAL INC), YONGHAO MA (BIOMARIN PHARMACEUTICAL INC), ASHOK JHA (BIOMARIN PHARMACEUTICAL INC), ABIGAIL HUNT (BIOMARIN PHARMACEUTICAL INC), AIDA SPILACK (BIOMARIN FARMACÊUTICA DO BRASIL, LTDA), BARBARA BURTON (ANN ROBERT H. LURIE CHILDREN'S HOSPITAL OF CHICAGO), NATHALIE GUFFON (REFERENCE CENTRE OF INHERITED METABOLIC DISEASE, HCL HOSPITAL)

Introdução: Longitudinal comparisons of the impact of enzyme replacement therapy (ERT) in the MPS IVA population have been challenging to describe due to limited natural history data.

Objetivos: Therefore, we conducted a cross-sectional analysis comparing 6-minute walk test (6MWT, as a measure of endurance) in ERT-treated and ERT-naïve patients at different ages using data from the Morquio A Registry Study (MARS) and the MorCAP natural history study.

Metodologia: Patients with a 6MWT measurement at age 10 (± 1 year) or age 15 (± 1 year), in either data set, were included and stratified by ERT exposure (8805,180 days ERT treatment vs no prior ERT exposure). Characteristics of ERT-treated and ERT-naïve patients were described, and univariate and multivariate regression analyses were performed to assess associations between patient characteristics, including ERT exposure, and 6MWT.

Resultados: Among ERT-treated subjects, mean (range) time from initiation of ERT was 4.6 (0.5-9.5) years at age 10 and 5.5 (1.2-10.4) years at age 15. At each age, patient characteristics were similar between exposure groups, including age at assessment and mean height. At 10 years of age, mean (SD) 6MWT distance was 308.0 (153.8) m for ERT-treated and 242.6 (116.8) m for ERT-naïve patients. At 15 years of age, mean (SD) 6MWT distance was 244.5 (200.8) m for ERT-treated and 167.2 (168.7) m for ERT-naïve patients. ERT exposure, race, height, and weight (age 15 only) were significantly associated ($p < 0.1$) with 6MWT in univariate regression analyses, with ERT exposure (age 10 only, $p = 0.01$) and height (both age groups: age 10, $p = 0.006$, age 15, $p < 0.0001$) remaining statistically significantly associated in multivariate analyses.

Conclusão: These results demonstrate a consistent impact of ERT treatment on endurance in a real-world MPS IVA population.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER

P-020 - ATAXIA-TELANGIECTASIA – RELATO DE CASO

GLEYSON DA CRUZ PINTO (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO GAFFRÉE E GUINLE (HUGG)), MARIANA ARAÚJO BEZERRA GOMES (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO GAFFRÉE E GUINLE (HUGG)), GABRIELA DE CASTRO ROSA (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO GAFFRÉE E GUINLE (HUGG)), SUELY RODRIGUES DOS SANTOS (UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO (UNIRIO))

Introdução: A ataxia-telangiectasia (AT) é uma condição rara de herança autossômica recessiva caracterizada por ataxia cerebelar progressiva, telangiectasias oculocutâneas, imunodeficiência primária, sensibilidade à radiação ionizante e risco aumentado para o desenvolvimento de malignidades. Sua incidência é estimada em 1:40.000 a 1:100.000 nascidos vivos. O gene ATM está no locus 11q22–23 e codifica uma proteína quinase responsável pelo reparo às quebras da fita dupla de DNA, estabilidade genômica e regulação do ciclo celular. A disfunção da proteína ATM promove a perda desses pontos de controle do reparo do DNA e consequentemente levando ao quadro fenotípico característico.

Objetivos: LCS, 6 anos de idade. Aos 2 anos foi identificado ataxia de marcha. Aos 4 anos já havia apresentado episódios de pneumonias e piodermites de repetição. Aos 5 anos foi notado piora progressiva do quadro de ataxia de marcha, sendo então referida ao ambulatório de Genética Médica para investigação de ataxia-telangiectasia. Filha única de pais jovens não consanguíneos. Pré-natal completo. Nega exposição a teratógenos durante a gestação. Nega intercorrências gestacionais. Nascida de parto vaginal, no termo, APGAR 9/9, pesando 2.780g (entre -2 e 0 escore Z), medindo 47cm (entre -2 e 0 escore Z), perímetro cefálico de 33 cm (entre -1 e 0 escore Z). Triagens neonatais normais. Desenvolvimento neuropsicomotor dentro do esperado para idade. Exame Físico: A probanda apresenta ataxia de marcha e tronco com inclinação da cabeça, apraxia oculomotora, telangiectasias em conjuntivas e em palato, fala arrastada, disfagia para líquidos, sialorreia e pé torto à esquerda. Cariótipo 46, XX [10]. Sequenciamento do gene ATM por NGS identificou duas variantes patogênicas em heterozigose em c.3894dup, p.(Ala1299Cysfs*3) e c.3802del, p.(Val1268*).

Conclusão: A probanda apresenta o fenótipo típico da AT manifestada clinicamente por ataxia cerebelar progressiva, telangiectasias oculocutâneas e imunodeficiência (em uso de imunoglobulina humana mensalmente). O diagnóstico clínico foi confirmado molecularmente com a presença de duas variantes patogênicas bialélicas no gene ATM em heterozigose composta. Aos 10 anos, a maioria das pessoas com AT ficam confinadas a cadeira de rodas e dependentes para a realização das suas atividades de vida diária. Até o presente momento, ainda não é disponível terapia modificadora de doença na AT. Porém, um estudo de fase 3, está em andamento para o tratamento da AT que consiste em infusões mensais de fosfato sódico de dexametasona (EryDex®) intra-eritrocitária e tem-se mostrado seguro e eficaz, podendo ser uma terapia em potencial para os pacientes com AT. O risco de recorrência é de 25%, mas o casal está separado e a mãe já tem outra filha assintomática de relacionamento posterior.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER

P-021 - SÍNDROME DE PHELAN-MCDERMID – RELATO DE UMA CONDIÇÃO SUBDIAGNOSTICADA

GLEYSON DA CRUZ PINTO (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO GAFFRÉE E GUINLE (HUGG)), MARIANA ARAÚJO BEZERRA GOMES (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO GAFFRÉE E GUINLE (HUGG)), GABRIELA DE CASTRO ROSA (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO GAFFRÉE E GUINLE (HUGG)), SUELY RODRIGUES DOS SANTOS (UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO (UNIRIO))

Introdução: A síndrome de Phelan-Mcdermid (PHMDS), é uma condição genética rara e de prevalência desconhecida, tem padrão de herança autossômica dominante causada por variante patogênica em heterozigose do gene SHANK3 ou por deleção em heterozigose de genes contíguos, incluindo o gene SHANK3, no locus 22q13.33. O fenótipo descrito é caracterizado por hipotonia neonatal, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM), deficiência intelectual (DI), atraso grave ou ausência de fala, transtorno do espectro autista (TEA) e dismorfias que incluem: dolicocefalia, ptose palpebral, orelhas displásicas e/ou proeminentes, mãos grandes e displasia ungueal.

Objetivos: AJS, 30 anos. Foi encaminhado ao ambulatório de Genética Médica aos 10 anos por déficit de aprendizagem e hiperatividade. Pais com 36 anos à época do nascimento, não consanguíneos, saudáveis. Gestação sem intercorrências. Nasceu de parto vaginal, a termo, APGAR 9/9, pesando 2.650g (entre -2 e 0 escore Z) e medindo 49cm (entre -2 e 0 escore Z). Triagens neonatais normais. Hipotonia neonatal, atraso no DNPM, atraso grave de fala, atualmente, averbal, evoluiu com DI, TEA e transtorno psiquiátrico. Exame Físico: O probando apresenta dismorfias menores que são: peso 116kg (p97), estatura 179cm (p90), PC 54cm (p 50), orelhas proeminentes, ginecomastia à esquerda e pés planos. Tomografia computadorizada de crânio, ecocardiograma e ultrassonografia de abdome total normais. Cariótipo 46, XY [30]. FRAXA e FRAXE negativos. Array CGh normal. Sequenciamento completo do exoma detectou variante patogênica em heterozigose no gene SHANK3 em c.3679dup, p.(Ala1227Glyfs*69).

Conclusão: O diagnóstico da PHMDS deve ser considerado em pacientes com hipotonia neonatal, DI, TEA, distúrbio de comportamento, atraso grave da fala ou averbal, com dismorfias menores, estatura normal ou elevada. O diagnóstico etiológico foi estabelecido aos 30 anos de idade após a realização do sequenciamento completo do exoma que detectou variante patogênica em heterozigose no gene SHANK3 que está presente em aproximadamente 8,6% dos casos. Mesmo com os avanços no diagnóstico molecular, esta condição genética continua sendo subdiagnosticada.

P-022 - PERFIL IMUNOGENÉTICO DO MIELOMA MÚLTIPLO: UMA ANÁLISE DE GENES RELACIONADOS AO SISTEMA IMUNE E SUAS VIAS MOLECULARES ASSOCIADAS

ISABELLA ISAAC LOPES (FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE DE RIO VERDE - CAMPUS APARECIDA), MARIA TEREZA TAVARES VALOTTO (FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE DE RIO VERDE - CAMPUS APARECIDA), FLAVIA PEIXOTO DA SILVA GUIMARÃES (FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE DE RIO VERDE - CAMPUS APARECIDA), ELLEN RAISSA BORGHETTI DORIGON (FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE DE RIO VERDE - CAMPUS APARECIDA), ISABELLA MARTINS THOMAZ (FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE DE RIO VERDE - CAMPUS APARECIDA), FERNANDA DIAS TOME (FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE DE RIO VERDE - CAMPUS APARECIDA, LABORATÓRIO DE IMUNORREGULAÇÃO, DEPARTAMENTO DE IMUNOLOGIA, INSTITUTO DE PATOLOGIA TROPICAL E SAÚDE PÚBLICA, UFG), IANE DE OLIVEIRA PIRES PORTO (FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE DE RIO VERDE - CAMPUS APARECIDA, LABORATÓRIO DE MUTAGÊNESE, DEPARTAMENTO DE GENÉTICA, INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS, UFG)

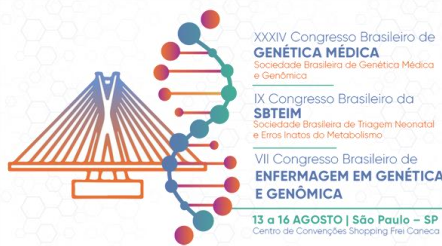
Introdução: O Mieloma Múltiplo (MM) é um câncer hematológico de linfócitos B, caracterizado pela proliferação anormal destas células na medula óssea. Sua etiologia ainda não foi completamente elucidada, mas sabe-se que há influência de fatores imunogenéticos que contribuem para o seu desenvolvimento e prognóstico. A reprogramação imunológica nessas células envolve mecanismos de sobrevivência, proliferação celular e, ainda, ao escape à imunovigilância. Nesse contexto, o entendimento das disfunções imunológicas do MM em nível molecular podem contribuir para o desenvolvimento de novas terapias alvo-específicas.

Objetivos: Identificar os genes do sistema imune mais frequentemente mutados em casos de Mieloma Múltiplo e descrever as vias imunológicas potencialmente associadas à tumorigênese

Metodologia: Neste estudo usamos um conjunto de 1370 genes, resultado da intersecção entre a plataforma IRIS (Immunogenetic Related Information Source), que contabiliza exclusivamente genes associados aos mecanismos de defesa humanos (1562 genes), e os 19482 genes com análises de mutação somática simples em 959 amostras de mieloma múltiplo disponíveis no GDC Data Portal. Com a lista de genes em intersecção, realizamos uma análise de enriquecimento de vias e reações metabólicas em Reactome e KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes) e de termos de Ontologia Gênica (GO) - as duas últimas usando a plataforma DAVID Bioinformatics Resources. Usando o algoritmo ClueGO, implementado no software Cytoscape, realizamos análises de interações de vias imunológicas a nível molecular, e vias metabólicas disponíveis no KEGG.

Resultados: As análises de enriquecimento de vias metabólicas em Reactome e KEGG mostraram hiper-representatividade significativa de genes associados respostas celulares à sinalização de citocinas e ativação da via de NF- κ B, ambas relacionadas à proliferação de leucócitos e sobrevivência celular por inibição da apoptose - processo importante para a formação tumoral - e, ainda das vias JAK-STAT e MAPK, que regulam eventos celulares importantes, incluindo proliferação, sobrevivência e diferenciação. Eventos relacionados a alterações do sistema complemento e da cascata de coagulação também foram observados. A análise de vias imunológicas destaca um enriquecimento de vias associadas ao desenvolvimento linfocitário, proliferação de linfócitos B e regulação de respostas imunes adaptativas.

Conclusão: Genes associados a respostas imunes estão relacionados com o fenótipo de mieloma múltiplo e, muito provavelmente, ao seu desenvolvimento e progressão. A desregulação do sistema imune, a partir de mutações somáticas e/ou epigenéticas deve contribuir para evasão imunológica de células transformadas, bem como na progressão tumoral, ao alterar o funcionamento de vias proliferativas, e suas possíveis complicações, como as disfunções do sistema complemento. Além disso, conhecer o perfil das células tumorais pode direcionar imunoterapias, de forma a orientar para não utilização de citocinas que possam estimular o crescimento tumoral.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER

P-023 - MICRORNAS ASSOCIATED WITH METASTATIC POTENTIAL IN SALIVARY GLAND MUCOEPIDERMOID CARCINOMA

MARIA EDUARDA SALLES TREVIZANI (INTERNATIONAL RESEARCH CENTER, A.C.CAMARGO CANCER CENTER), KATIA KLUG OLIVEIRA (INTERNATIONAL RESEARCH CENTER, A.C.CAMARGO CANCER CENTER), FABIO ALBUQUERQUE MARCHI (INTERNATIONAL RESEARCH CENTER, A.C.CAMARGO CANCER CENTER), DANIELA BIZINELLI (INTERNATIONAL RESEARCH CENTER, A.C.CAMARGO CANCER CENTER), FERNANDA VIVIANE MARIANO (DEPARTMENT OF PATHOLOGY, FACULTY OF MEDICAL SCIENCES, UNIVERSITY OF CAMPINAS (UNICAMP)), CIBELE PIDORODESKI NAGANO (DEPARTMENT OF GENERAL PATHOLOGY, DENTAL SCHOOL, UNIVERSITY OF SÃO PAULO), FELIPE D'ALMEIDA COSTA (DEPARTMENT OF ANATOMIC PATHOLOGY, A.C.CAMARGO CANCER CENTER), CLÓVIS ANTÔNIO LOPES PINTO (DEPARTMENT OF ANATOMIC PATHOLOGY, A.C.CAMARGO CANCER CENTER), SILVIA VANESSA LOURENÇO (DEPARTMENT OF GENERAL PATHOLOGY, DENTAL SCHOOL, UNIVERSITY OF SÃO PAULO), CLÁUDIA MALHEIROS COUTINHO CAMILLO (INTERNATIONAL RESEARCH CENTER, A.C.CAMARGO CANCER CENTER)

Introdução: Salivary gland tumors are a heterogeneous group of lesions, being the mucoepidermoid carcinoma (MEC) the most frequent malignant neoplasm, it is present mainly in the parotid gland and characterized according to its histological grade. The metastasis can occur at distance or in the lymph nodes, usually related to cases of high histological grade with a worse prognosis.

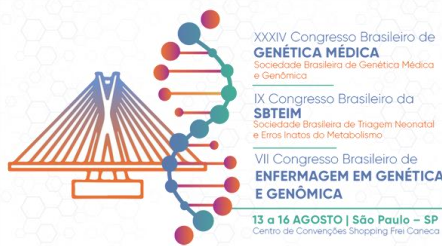
In order to improve the diagnosis and treatment of the disease, it is necessary to know the predictors involved. MicroRNAs (miRNAs), small non-coding RNAs involved in post-transcriptional regulation of target messenger RNAs, have been described as possible genetic markers used in tumor diagnosis, classification, and prognosis.

Objetivos: The aim of this study was to investigate the microRNA profile in metastatic versus non-metastatic MECs.

Metodologia: Using Real Time RT-PCR (qPCR) we have analyzed the expression of 384 miRNAs and controls in 4 non-metastatic MECs, 3 MECs with lymph node metastasis, 3 MECs with distant metastasis, and 2 non-neoplastic human salivary gland samples using the real time RT-PCR (qPCR) technique.

Resultados: The microRNA profile was able to discriminate between non-neoplastic and tumor samples and between metastatic and non-metastatic tumors. Considering non-neoplastic samples and non-metastatic MECs, 12 microRNAs were differentially expressed. The non-neoplastic versus lymph node metastasis MEC analysis demonstrated that 10 microRNAs were differentially expressed. Among non-neoplastic versus distant metastasis MECs, 3 microRNAs were differentially expressed. Comparing non-metastatic MECs versus lymph node metastasis MECs we observed 17 up-regulated microRNAs. Considering non-metastatic MECs versus distant metastasis MECs, 2 microRNAs were up-regulated. Only one microRNA is differentially expressed between lymph node metastasis MECs and distant metastasis MECs.

Conclusão: Our results suggest that microRNA profiles could discriminate the metastatic potential of salivary MECs and might be helpful in diagnostic and prognostic evaluation of patients.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER

P-024 - A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL OF VOSORITIDE IN INFANTS AND TODDLERS WITH ACHONDROPLASIA

RAVI SAVARIRAYAN (MURDOCH CHILDREN'S RESEARCH INSTITUTE, ROYAL CHILDREN'S HOSPITAL, AND UNIVERSITY OF MELBOURNE), WILLIAM W. WILCOX (EMORY UNIVERSITY), PAUL HARMATZ (UCSF BENIOFF CHILDREN'S HOSPITAL OAKLAND), JOHN PHILLIPS III (VANDERBILT UNIVERSITY MEDICAL CENTER), LYNDA E. POLGREEN (LUNDQUIST INSTITUTE FOR BIOMEDICAL INNOVATION AT HARBOR-UCLA MEDICAL CENTER), LOUISE TOFTS (KIDS REHAB, THE CHILDREN'S HOSPITAL AT WESTMEAD), WILSON KUWABARA (BIOMARIN FARMACÊUTICA DO BRASIL), ELENA FISHELEVA (BIOMARIN (U.K.) LIMITED), ALICE HUNTSMAN-LABED (BIOMARIN (U.K.) LIMITED), JONATHAN DAY (BIOMARIN (U.K.) LIMITED)

Introdução: Vosoritide increases annualized growth velocity (AGV) in children with achondroplasia aged 5 to 18 years.

Objetivos: This global, phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluated the safety and efficacy of vosoritide on growth in children with achondroplasia aged 3 months to <5 years.

Metodologia: This study compared once-daily subcutaneous administration of vosoritide, at doses of 15 or 30 956,g/kg of body weight, with placebo. Eligible patients had participated, for up to 6 months, in an observational growth study to calculate their baseline AGV. The primary objective was to evaluate the safety and tolerability of vosoritide in children with achondroplasia. The primary efficacy evaluation was the change from baseline in height Z-score versus placebo at week 52 using an ANCOVA model. Secondary efficacy analyses included change from baseline in AGV and upper-to-lower body segment ratio versus placebo at Week 52 using an ANCOVA model.

Resultados: A total of 75 patients were enrolled in three sequential cohorts based on age at screening, with 11 sentinel subjects who received vosoritide to establish PK and safety. A further 32 were randomized to receive vosoritide and 32 to receive placebo. A total of 73 patients completed the 52-week trial. All patients reported at least one adverse event. Four serious adverse events occurred with vosoritide and 8 with placebo, none were treatment related. Two participants discontinued, one on vosoritide with pre-existing respiratory morbidity who had a fatal respiratory arrest and one on placebo who withdrew consent. In the full analysis population, vosoritide (n=43) compared to placebo (n=32) increased height Z-score by 0.30 SD (95% CI 0.07, 0.54), increased AGV by 0.92cm/year (95% CI 0.24, 1.59), and did not worsen upper-to-lower body segment ratio which changed by -0.06 (95% CI -0.15, 0.03). The increases in height Z-score and AGV were consistent across all age cohorts.

Conclusão: Daily, subcutaneous administration of vosoritide to young children with achondroplasia was safe and resulted in increases in height Z-score and AGV.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER

P-025 - CENTRO DE REFERÊNCIA EM DOENÇAS RARAS NO DISTRITO FEDERAL: UMA AMOSTRAGEM DE SEU ATENDIMENTO.

MARIA TERESINHA DE OLIVEIRA CARDOSO (HOSPITAL DE APOIO DE BRASÍLIA), BEATRIZ BRASIL BRAGA (UNIVERSIDADE CATÓLICA DE BRASÍLIA), MARIA TERESA AIRES CABRAL DIAS (UNIVERSIDADE CATÓLICA DE BRASÍLIA), HENRIQUE DE CASTRO VEIGA (CENTRO UNIVERSITÁRIO DO PLANALTO CENTRAL APPARECIDO DOS SANTOS), VITÓRIA LUÍSA SILVEIRA ROCHA (CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA), FERNANDA SOUSA NASCIMENTO CHIANG (HOSPITAL DE APOIO DE BRASÍLIA), JANINE BARBOZA RANGEL (HOSPITAL DE APOIO DE BRASÍLIA)

Introdução: O atendimento a pacientes com Doenças Raras no DF teve início em 1989, por meio da implementação de ambulatorios de Genética no Sistema Único de Saúde. Em 2016, foram estabelecidos o Centro de Referência em Doenças Raras e a Unidade de Genética do Hospital de Apoio de Brasília como Serviços de Referência nesse campo. Em 2019, o Hospital Materno Infantil também foi credenciado como Serviço de Referência para crianças e recém-nascidos. Desde então, esses centros fazem parte do Projeto Rede Nacional de Doenças Raras, uma pesquisa multicêntrica cujos resultados são analisados neste estudo.

Objetivos: Analisar os dados coletados de entrevistas com pacientes atendidos nos Centros de Referência que apresentassem diagnóstico confirmado no período de julho a dezembro de 2022.

Metodologia: Este estudo faz parte do Projeto REDE NACIONAL DE DOENÇAS RARAS, SBGM/CNPQ. Foram entrevistados 53 pacientes com doenças raras, divididos por faixa etária, origem geográfica e tipo de doença (erro inato do metabolismo, deficiência intelectual e malformação congênita).

Resultados: Estima-se que no Brasil, 13 milhões de pessoas tenham algum tipo de doença rara, e no Distrito Federal, esse número seja de aproximadamente 150 mil pessoas. Dos 53 pacientes analisados, observou-se uma distribuição por faixa etária, sendo 5 neonatos, 9 lactentes, 17 infantes, 7 pré-escolares, 13 escolares, 1 adolescente e 1 adulto. Quanto à procedência, um paciente era da região Norte, um da região Sudeste e 51 do Centro-Oeste, distribuídos entre as 7 regiões administrativas do Distrito Federal. Em relação ao diagnóstico, 9 pacientes apresentaram malformações congênitas, enquanto os outros 44 foram classificados como erros inatos do metabolismo. A análise dos dados revelou uma predominância de casos com diagnóstico confirmado, indicando que a maioria dos pacientes teve uma condição específica identificada. No entanto, também foram identificados 7 casos com diagnóstico suspeito, onde os pacientes apresentam sintomas ou características sugestivas de doença rara, mas ainda não receberam um diagnóstico definitivo. Durante a análise, foram identificados 18 casos com diagnóstico molecular, 30 com diagnóstico bioquímico e 5 casos utilizando outras formas diagnósticas. Esses números destacam a relevância da abordagem bioquímica no Distrito Federal e a importância dos testes moleculares na genética médica.

Conclusão: Este estudo evidenciou o predomínio de casos relacionados a erros inatos do metabolismo decorrente do perfil dos Centros de Referência do DF, com maior demanda de diagnóstico nas faixas etárias infantil e escolar. Além disso, ressaltou a relevância da abordagem bioquímica e dos testes moleculares na identificação e caracterização de doenças raras. No entanto, ainda existem limitações e desafios no diagnóstico dessas condições, enfatizando a complexidade das doenças raras e a necessidade contínua de avanços científicos e colaboração entre os profissionais de saúde para aprimorar o manejo dessas condições.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER

P-026 - CENTRO DE REFERÊNCIA EM DOENÇAS RARAS NO DISTRITO FEDERAL: UMA ANÁLISE RETROSPECTIVA DE SEU ATENDIMENTO.

MARIA TERESINHA DE OLIVEIRA CARDOSO (HOSPITAL DE APOIO DE BRASÍLIA), BEATRIZ BRASIL BRAGA (UNIVERSIDADE CATÓLICA DE BRASÍLIA), MARIA TERESA AIRES CABRAL DIAS (UNIVERSIDADE CATÓLICA DE BRASÍLIA), HENRIQUE DE CASTRO VEIGA (CENTRO UNIVERSITÁRIO DO PLANALTO CENTRAL APPARECIDO DOS SANTOS), VITÓRIA LUÍSA SILVEIRA ROCHA (CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA), FERNANDA SOUSA NASCIMENTO CHIANG (HOSPITAL DE APOIO DE BRASÍLIA), JANINE BARBOZA RANGEL (HOSPITAL DE APOIO DE BRASÍLIA)

Introdução: O atendimento a pacientes com Doenças Raras (DR) teve início em 1989, por meio da Rede Hospitalar/SES-DF, sendo oficialmente estabelecido em 2016 com o Centro de Referência em Doenças Raras (CRDR) no Distrito Federal (DF). A Unidade de Genética do Hospital de Apoio de Brasília (HAB) estabeleceu um fluxo de atendimento abrangendo os três eixos das Doenças Raras, principalmente os Erros Inatos do metabolismo. Em 2019, o Hospital Materno Infantil foi credenciado como Serviço de Referência em Doenças Raras. Em 2020, os Centros de Referência do DF passaram a participar do Projeto Rede Nacional de Doenças Raras (RNDR).

Objetivos: Realizar análise de dados de pacientes atendidos nos CRDR entre maio de 2021 e março de 2022. Contribuir para a construção de um banco de dados que possa fornecer percepções para pesquisas futuras e o aprimoramento dos serviços de saúde oferecidos aos pacientes com DR. Observar os padrões de prevalência e distribuição geográfica das DR

Metodologia: Estudo retrospectivo realizado com base no Projeto RNDR, promovido pela parceria entre SBGM e CNPQ, com análise de prontuários registrados no sistema TrakCare da rede hospitalar SES/DF. Foram incluídos 427 pacientes, estratificados por faixa etária, origem geográfica, idade materna e paterna, e tipo de DR

Resultados: Estima-se que existam entre 6.000 e 8.000 tipos diferentes de DR, afetando um percentual significativo da população. No Brasil, cerca de 13 milhões de pessoas têm algum tipo de doença rara, e no DF, aproximadamente 150 mil pessoas. Dentre os pacientes analisados, das seguintes faixas etárias: 27,1% < de 1 ano, 19,9% entre 2 e 4 anos, 16,9% entre 11 e 20 anos e 36,1% acima de 21 anos. As doenças mais frequentes dos pacientes atendidos nos CRDR do DF no período foram: Neurofibromatose (6,1%), Doença de Fabry (4,8%), Síndrome de Turner (3,2%), Doença de Gaucher (2,9%) e Síndrome de Marfan (2,9%), dentre outras. Quanto à procedência, a maioria dos pacientes atendidos foi de Ceilândia, seguida por Samambaia, Brasília e Taguatinga. A idade média materna e paterna foi semelhante nos dois centros de referência, idade materna média HAB (28,16), idade materna média no HMIB (28,69), idade paterna média no HAB (32,11) e idade paterna média no HMIB (32,45). As ferramentas diagnósticas mais utilizadas foram diagnósticos moleculares e citogenéticos. Sob a ótica do tempo decorrido do nascimento dos pacientes avaliados até a confirmação diagnóstica, foi observado que, 47,7%, a maioria dos pacientes, obteve diagnóstico de certeza com menos de 1 ano de idade, 16,0% de 2 a 4 anos, 21,8% de 5 a 10 anos e 14,5% de 11 a 20 anos.

Conclusão: Este estudo evidencia a complexidade e a diversidade das doenças raras no DF, afetando pacientes de diferentes faixas etárias. A identificação precoce, acesso a serviços especializados, diagnóstico preciso e tratamentos adequados são aspectos fundamentais para lidar com esse problema de saúde e melhorar a qualidade de vida dos pacientes com doenças raras.

P-027 - PANORAMA DE ENCAMINHAMENTOS PARA O EXAME DE CARIÓTIPO NO SERVIÇO DE ACONSELHAMENTO GENÉTICO DA UNIVERSIDADE ESTADUAL DE LONDRINA (SAG-UEL). A IMPORTÂNCIA DA ANÁLISE CROMOSSÔMICA NO PROCESSO DE INVESTIGAÇÃO DIAGNÓSTICA

ANA PAULA DOS SANTOS ALVES (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE LONDRINA), MILENA GABRIELE TORREZAN (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE LONDRINA), LUIZA MAGOSSO OLIVEIRA ROCHA (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE LONDRINA), ISABELLA CRISTINA OLIVEIRA CARVALHO (CENTRO UNIVERSITÁRIO DA FILADÉLFIA), DULCE MARIA DE PAULA (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE LONDRINA), JULIA PLACIDELI (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE LONDRINA), TATIANA MOZER JOAQUIM (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE LONDRINA)

Introdução: Segundo a sociedade americana de genética humana, define-se por aconselhamento genético, o processo de comunicação que lida com problemas humanos associados com a ocorrência, ou possibilidade de ocorrência, de uma doença genética em determinada família. Neste contexto, o Serviço de Aconselhamento Genético da Universidade Estadual de Londrina (SAG-UEL) visa, por meio da participação sinérgica de colaboradores advindos de diversas áreas do conhecimento, auxiliar a comunidade no tocante ao diagnóstico citogenético e acompanhamento psicológico dos pacientes. O estudo dos cromossomos e suas alterações é uma ferramenta indispensável na investigação diagnóstica de muitas doenças com etiologia genética. As indicações para o exame do cariótipo incluem: confirmação ou exclusão de diagnóstico de síndromes conhecidas, anormalidades na diferenciação sexual, atraso de desenvolvimento neuropsicomotor (ADNPM), deficiência intelectual, abortamento de repetição, infertilidade, entre outras causas.

Objetivos: Diante de tanta heterogeneidade, o presente estudo buscou traçar o panorama dos encaminhamentos para o exame de cariótipo nos pacientes atendidos pelo SAG-UEL entre Fevereiro de 2022 e Maio de 2023.

Metodologia: Para tanto, foram consultadas fichas de atendimento abertas neste período. Os principais motivos e hipóteses diagnósticas foram contabilizados e agrupados, aqueles que apresentaram maior número de ocorrência foram inter-relacionados de acordo com os sinais clínicos apresentados.

Resultados: Foi observado que, das 116 fichas abertas neste intervalo, 23 (20%) foram referentes à investigação de ADNPM, 16 (13,4%) por investigação de transtorno do espectro autista (TEA). Esses dois motivos de encaminhamento aparecem juntos em 10,4% dos pacientes e também estão relacionados com outros sinais clínicos como fácies síndromicas, hipotonia e déficit cognitivo. Malformações congênitas e distúrbios de diferenciação sexual representaram 10 (8,6%) e 6 (5,2%) dos encaminhamentos respectivamente. Dentre os casos encaminhados para confirmação diagnóstica de síndromes conhecidas figuram a investigação por síndrome de Down 10 (8,6%) e Turner 7 (6%), além das síndromes de microdeleção como Cri-du-chat e Angelman ambas com 1 caso (0,8%). Entre os adultos, os principais motivos foram: perdas neonatais 4 (3,4%), aborto de repetição 2 (1,7%) e infertilidade 1 (0,8%). Achados dismórficos menos específicos e síndrome genética a esclarecer constituíram 21 (18,1%) casos da amostra avaliada. Os dados aqui apresentados encontram-se em conformidade com os divulgados por outros serviços de genética do país, demonstrando que a investigação citogenética por bandamento G ainda é uma ferramenta importante para o diagnóstico de várias doenças com etiologia genética.

Conclusão: Assim, ressalta-se não apenas a necessidade de expansão desta atividade, mas também sua importância para adequada orientação clínica dos afetados, além de informações sobre o risco de recorrência na família.

P-028 - LATE DIAGNOSIS OF MULTIPLE ENDOCRINE NEOPLASIA TYPE 2B (MEN2B): A CASE REPORT

ANA BEATRIZ DELEAME MEDEIROS (A.C CAMARGO CANCER CENTER), SOPHIA MASCAGNI SILVA (A.C CAMARGO CANCER CENTER), DIOGO CORDEIRO DE QUEIROZ SOARES (A.C CAMARGO CANCER CENTER), GRAZIELLA CHAGAS JAGUAR (A.C CAMARGO CANCER CENTER), MATHEUS HENRIQUE ALVES DE LIMA (A.C CAMARGO CANCER CENTER), FÁBIO DE ABREU ALVES (A.C CAMARGO CANCER CENTER), DIRCE MARIA CARRARO (A.C CAMARGO CANCER CENTER), GIOVANA TARDIN TORREZAN (A.C CAMARGO CANCER CENTER)

Introdução: Multiple endocrine neoplasia type 2 (MEN2), caused by the activation of the RET oncogene, is an autosomal dominant genetic syndrome characterized by the occurrence of medullary thyroid carcinoma (MTC) and other endocrine tumors. MEN2 is classified into two subtypes, MEN type 2A (MEN2A) and MEN type 2B (MEN2B), the last one is a very rare and aggressive disease, occurring in 0.9-1.6 per million individuals. Although patients present some peculiar phenotypic features, such as mucosal neuromas, constipation and early onset MTC with pheochromocytoma (PHEO), the diagnosis is commonly made too late, when the MTC is already advanced and presents lymph node/distant metastases. Here, we present a case report describing a patient who had a late diagnosis of MEN2B.

Objetivos: A Brazilian 17-year-old female was diagnosed with MTC (pT3 pN1b M0) after an investigation of a cervical bulge with progressive growth. The anatomopathological evaluation indicated MTC with lymph nodes macrometastasis. She performed a total thyroidectomy in Cuiabá (MT), coming in the same year at A.C Camargo Cancer Center (SP) to continue the treatment and to ask for a second opinion after the suggestion of radiotherapy. In the clinical evaluation, it was noticed marfanoid habits, tumors on the eyelids suggesting neuromas, thick lips compatible with multiple mucous neuromas, significant gingival hypertrophy, joint hypermobility and scoliosis. No relevant family history of cancer was reported. The clinical diagnosis of the patient suggested MEN2B.

Resultados: Genetic testing was performed with a multigene panel containing RET gene and the classic pathogenic variant NM_020975.6(RET):c.2753T>C (p.Met918Thr) was detected in heterozygosis. The case was discussed in a Tumor Board and was decided that the best treatment option was a neck dissection followed by adjuvant radiotherapy, in addition to the administration of sodium levothyroxine 125 mcg/day. In a new clinical evaluation, the patient was asymptomatic and returned with her exams, which showed absence of lymph node enlargement, adequate healing in the neck, no palpation of suspicious nodules and a good general clinical status. Current imaging exams showed stable disease. At the last evaluation with an oncogeneticist the patient was progressing well, with fluctuating calcitonin levels and normal plasma free metanephrines. A tracheostomy was decannulated and the patient is being followed up.

Conclusão: The diagnosis of MEN2B is frequently late, especially when there is no family history of MEN2B or classical signs and symptoms, such as mucosal neuromas, PHEO and MTC. Even in the absence of a classical phenotype, the presence of mucosal neuromas and intestinal ganglioneuromatosis at an early age should motivate a MEN2B investigation, since the complete syndrome occurs in only 50% of the cases and, when present, is already too late for a prophylactic approach, that includes a total thyroidectomy that must be performed ideally in the first year of life.

P-029 - MITOCHONDRIAL VARIANTS OF THE RNR2 GENE (16S RRNA) AS POTENTIAL BIOMARKERS FOR LEPROSY SUSCEPTIBILITY

FELIPE GOUVEA DE SOUZA (UFPA), CAIO S. SILVA (UFPA), GILDERLANIO S. DE ARAÚJO (UFPA), MAYARA N. SANTANA-DA-SILVA (UFPA), ANGÉLICA RITA GOBBO (UFPA), MOISÉS BATISTA DA SILVA (UFPA), PATRÍCIA FAGUNDES DA COSTA (UFPA), CLAUDIO GUEDES SALGADO (UFPA), ÂNDREA RIBEIRO-DOS-SANTOS (UFPA), GIOVANNA C. CAVALCANTE (UFPA)

Introdução: Leprosy is a chronic infectious disease caused by *Mycobacterium leprae*, an intracellular pathogen that infects macrophages and Schwann cells, producing a spectrum of clinical phenotypes. During the long evolutionary erosion of its genome, *M. leprae* developed a dependence on energy production and nutritional products from the host. Thus, mitochondrial dysfunction and changes in host mitochondrial DNA (mtDNA) could influence pathogenicity and susceptibility to the disease. In this sense, mtDNA encodes several components of the machinery necessary to synthesize polypeptides, having two rRNA genes: RNR1 (12S) and RNR2 (16S). The rRNAs encode the RNA components of mitochondrial ribosomes, playing a central role in the expression of mitochondrial genes, and mutations in 16S rRNA have already been related as causing several diseases, but their role in leprosy is still uncertain.

Objetivos: To investigate variants in the RNR2 gene in search of potential biomarkers of development and progression of leprosy.

Metodologia: This is a case/control study in which the case group is composed by blood samples from individuals affected by leprosy (Borderline Lepromatous - BL, n= 12, Borderline Tuberculoid - BT, n= 10, Lepromatous - LL, n=11) and the control group by household contacts with leprosy patients with negative results for leprosy (n=37). Total DNA extraction was performed with subsequent mtDNA amplification using specific primers to cover the complete mitochondrial genome. Genomic libraries were built for sequencing on the MiSeq System (Illumina). After that, a specific pipeline for the preparation and analysis of bioinformatics was followed, where the variants of the RNR2 gene were selected.

Resultados: Two variants (m.2707A>G - rs879008512 and m.1888G>A - rs2897260) were found only in the BL subtype and one variant (m.2706A>G - rs2854128) in both groups. It should be noted that the m.2706A>G variant has already been associated to a predisposition to linezolid-associated lactic acidosis and it is involved in mitochondrial toxicity, in addition to inducing substantial alterations in the secondary structure of the mitochondrial 16S rRNA, weakening the binding of 16S rRNA and its nucleic acid targets, being involved in different diseases such as Leber's hereditary optic neuropathy, type 2 diabetes mellitus and Parkinson's disease. It is noteworthy that no previous studies were found in the world literature on the involvement of this variant with leprosy and the two variants found only in the BL subtype.

Conclusão: The structure of MT-rRNAs is critical for human mitochondrial ribosome assembly, and modifications to the 16S rRNA can affect energy metabolism, RNA regulation, protein synthesis, and consequently lead to mitochondrial dysfunction. In this study, we identified important variants for the formation of 16S rRNA and mutations not yet described in the literature that have never been associated with leprosy.

P-030 - PERFIL GENÉTICO E METABÓLICO DO MIELOMA MÚLTIPLO: A BIOINFORMÁTICA COMO FERRAMENTA DE ESTUDO EM DOENÇAS DE ETIOLOGIA DESCONHECIDA

FLAVIA PEIXOTO DA SILVA GUIMARAES (FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE DE RIO VERDE-CAMPUS APARECIDA), ISABELLA ISAAC LOPES (FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE DE RIO VERDE-CAMPUS APARECIDA), MARIA TEREZA TAVARES VALOTTO (FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE DE RIO VERDE-CAMPUS APARECIDA), ELLEN RAISSA BORGHETTI DORIGON (FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE DE RIO VERDE-CAMPUS APARECIDA), ISABELLA MARTINS THOMAZ (FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE DE RIO VERDE-CAMPUS APARECIDA), IANE DE OLIVEIRA PIRES PORTO (NUCLEO DE PESQUISA DA FACULDADE DE MEDICINA DE APARECIDA, UNIVERSIDADE DE RIO VERDE- CAMPUS APARECIDA, LABORATORIO DE MUTAGENESE, DEPARTAMENTO DE GENETICA, ICB, UFG)

Introdução: O Mieloma Múltiplo (MM) é uma neoplasia hematológica caracterizada pela infiltração na medula óssea por plasmócitos clonais e pela produção de imunoglobulinas monoclonais. Os sintomas clínicos são ocasionados pela infiltração de plasmócitos neoplásicos nos ossos, aumento na produção de imunoglobulinas e da viscosidade sanguínea, lesão glomerular, diminuição da resposta imunológica humoral, diminuição das demais células sanguíneas pela medula óssea, maior susceptibilidade a infecções, septicemia e óbito. Uma vez que a etiologia da doença ainda é desconhecida, estudos genéticos e moleculares podem fornecer informações importantes sobre a transformação celular.

Objetivos: Identificar os genes mais frequentemente mutados em casos de MM e detalhar de forma meticulosa o contexto metabólico da doença.

Metodologia: Usando dados de 959 indivíduos diagnosticados com MM, disponibilizados pela plataforma CGD Data Portal, identificamos os 1000 genes mais frequentemente mutados em MM. A partir dessa lista de genes, realizamos uma análise de enriquecimento de vias e reações metabólicas em Reactome e KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes) e de termos de Ontologia Gênica (GO) - as duas últimas usando a plataforma DAVID Bioinformatics Resources e g:Profiler. E, usando o algoritmo ClueGO, implementado no software Cytoscape, realizamos análises de interações de Processos Biológicos e vias metabólicas disponíveis no KEGG.

Resultados: Considerando as 959 amostras do GDC Data Portal, o gene mais frequentemente mutado em MM é o IGHV2-70, que codifica uma cadeia pesada de imunoglobulina (Ig), e, aparentemente relacionado à discrasia plasmocitária e ao prognóstico da doença. Mas processos relacionados à produção de Ig e sinalização de receptores de células B não apresentaram papel de destaque nas nossas análises. As análises de enriquecimento de vias metabólicas em Reactome e KEGG mostraram hiper-representatividade significativa de genes associados a adesão focal, a vias de sinalização de cálcio, a vias relacionadas à excitabilidade neuronal, como a via glutaminérgica, e vias de proliferação, motilidade, sobrevivência e diferenciação celular – i.e.: MAPK e PI3K-Akt. Já os termos de processos biológicos mais significativos remetem a mecanismos associados ao desenvolvimento neuronal e sinapse, o que nos faz correlacionar esse achado com a presença marcada de neuropatia periférica em pacientes com MM.

Conclusão: Apesar da hipermutabilidade de genes associados às cadeias de Ig em MM, este não parece ser o principal fator associado à tumorigênese. Em contrapartida, elementos associados à proliferação, motilidade e sobrevivência celulares são condizentes com as modificações adaptativas que acompanham a transformação tumoral e devem ser considerados como potenciais alvos terapêuticos. Por fim, sugerimos as alterações em elementos genéticos da via glutaminérgica como possíveis responsáveis pela neuropatia periférica em pacientes como MM. No entanto, estudos funcionais são necessários para comprovar esta relação.

P-031 - PREVALENCE OF G1/G2 VARIANTS RISK OF APOLIPOPROTEIN (APOL1) AND ASSOCIATION WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE IN AFRODESCENDANTS IN SOUTHERN BRAZIL

BIBIANA SAMPAIO DE OLIVEIRA FAM (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL/HCPA), CELIA MARIANA BARBOSA DE SOUZA (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), GIOVANNA CÂMARA GIUDICELLI (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), MARILEA FURTADO FEIRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL/HCPA), THAYNE KOWALSKI (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), RENAN LEMES (UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), LYGIA DA VEIGA PEREIRA (UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), TÁBITA HÜNEMEIER (UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), FRANCISCO VERONESE (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), FERNANDA SALES LUIZ VIANNA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL/HCPA)

Introdução: Chronic kidney disease (CKD) is a worldwide concern in public health, with a prevalence that reaches 10% in the Brazilian population. A higher risk of developing CKD and End-stage CKD (ESKD) is associated with presence of two risk alleles, G1 (rs73885319 e rs60910145) and G2 (rs71785313), of the Apolipoprotein L1 gene (APOL1), that are more frequent in Afrodescendant individuals and rare in Eurodescendant individuals. Although not all carriers develop the disease, the presence of the G1+G2 risk genotype leads to cell toxicity and kidney damage.

Objetivos: Here, we evaluated the clinical profile and genomic ancestry of Brazilian individuals from CKD non-diabetic and a control group of self-declared Afrodescendants individuals from southern Brazil.

Metodologia: Clinical data were retrieved through medical records. From the blood sample, the whole genome sequencing (WGS) of 157 CKD cases and 161 controls were obtained in partnership with the DNA do Brasil Project. Genetic data were analyzed using bioinformatics tools with the GATK, VCFTOOLS and PLINK packages. Global ancestry was estimated using the ADMIXTURE program. The SPSS program was used for the descriptive analysis of clinical data, observing absolute frequencies, measures of central tendency and dispersion. The sample groups, cases and controls, were compared in relation to G1 and G2 alleles, and clinical characteristics. A multivariate binary logistic regression analysis was used to investigate the frequency of risk alleles in the APOL1 and the role of low-risk G0/G0, moderate G1/G0, G0/G2 genotypes, and of high-risk G1/G2 at risk of developing CKD

Resultados: A total of 345 individuals were analyzed, of which 175 cases and 161 controls, 7.9% are carriers of risk alleles (G1/G1, G1/G2, G2/G2) and 92.1% without risk genotypes (G0). The allele frequency was estimated at 11% for G1 (rs73885319, A:0.88/G:0.12, and rs60910145, T:0.89/G:0.11) and 5% for G2 (rs14383830837, AATAATT: 0.95/INDEL:0.05). Multivariate analysis considering sex and age estimated an OR = 4.717 (95% CI 1.53 - 14.53, p= 0.007) for the development of CKD in APOL1 risk alleles carrier. In the analysis of global ancestry, the African component stands out with (49%), followed by European (33%) and Native American (18%).

Conclusão: These data corroborate the literature and point to the need for public health guidelines and primary attention for the Brazilian Afrodescendant population. The study was approved by the Research Ethics Committee of Hospital de Clínicas de Porto Alegre (CAAE: 36976820.5.0000.5327).

P-032 - CARACTERIZAÇÃO MOLECULAR DE CONDROSSARCOMAS

MARIANA AMÉLIA SILVA DE SOUZA (A.C.CAMARGO CANCER CENTER), NATHÁLIA DE ANGELIS DE CARVALHO (A.C.CAMARGO CANCER CENTER), FELIPE D'ALMEIDA COSTA (A.C.CAMARGO CANCER CENTER), CELSO ABDON LOPES DE MELLO (A.C.CAMARGO CANCER CENTER), DIRCE MARIA CARRARO (A.C.CAMARGO CANCER CENTER), GIOVANA TARDIN TORREZAN (A.C.CAMARGO CANCER CENTER)

Introdução: Os condrossarcomas são tumores raros e heterogêneos, caracterizados pela formação de tecido neoplásico cartilaginoso hialino, e representam cerca de 30% dos tumores ósseos malignos. Cerca de 90% dos condrossarcomas são convencionais e os outros 10% são subtipos mais raros. As mutações pontuais mais comuns nesses tumores ocorrem nos genes IDH1 e IDH2, presentes em cerca de 52-59% dos casos, e no promotor do gene TERT. As mutações nesses genes foram relacionadas a tumores de alto grau ou metastáticos, assim como a um pior prognóstico e sobrevida.

Objetivos: Avaliar mutações nos hotspots dos genes IDH1, IDH2 e TERT em condrossarcomas e sua correlação com características clínicas e histopatológicas, realizar o sequenciamento de exoma de um subgrupo de casos sem mutações nesses genes e com subtipos histológicos raros.

Metodologia: Para isso, foram selecionados retrospectivamente 50 pacientes diagnosticados com condrossarcoma e com tumor congelado a fresco disponível no Biobanco do A.C.Camargo Cancer Center. Para a avaliação de IDH1, IDH2 e TERT foi realizada PCR multiplex do DNA tumoral, seguida por sequenciamento de nova geração (NGS) na plataforma Ion S5 e análise dos dados no software IGV. O sequenciamento de Exoma somático foi realizado utilizando o kit xGen® Exome Research Panel no equipamento NextSeq500, e as análises das variantes foram feitas nos softwares Varsseq e Franklin Genoox.

Resultados: A média de idade dos 50 pacientes foi de 44 anos, a maioria apresentou tumor de grau histológico 1 (25/50), seguido de grau 2 (19/50), grau 3 (3/50) e 3 metastáticos. Os subtipos histológicos foram: convencional (44/50), mixóide (4/50), mesenquimal (1/50) e desdiferenciado (1/50). Até o momento, foi realizada a avaliação somática de variantes em IDH1, IDH2 e TERT em 7 pacientes, sendo que 5 pacientes foram negativos para os 3 genes. Um paciente apresentou a mutação IDH1 R132C e um apresentou a mutação TERT c.-124C>T – ambos condrossarcomas convencionais grau 1. Foi realizado o sequenciamento de Exoma somático de 5 pacientes e 2 deles apresentaram mutações drivers em genes já descritos em condrossarcoma ou sarcomas: 1 caso apresentou mutações nos genes TP53 (p.Pro151Ser – Tier 1/patogênica) e PTCH1 (p.His634Thrfs*58 – Tier 1/provavelmente patogênica). Um caso apresentou uma mutação no gene CREBBP (p.Gln2317Leu - Tier 3/VUS). No geral, a taxa de mutações somáticas de ponto foi baixa para os tumores avaliados, sendo que 4/5 dos pacientes apresentaram carga mutacional tumoral (TMB) menor que 5. O caso com as mutações somáticas em TP53 e PTCH1 apresentou um TMB de 46, sendo considerado um tumor hipermutado. A análise de alterações de número de cópias (CNVs) está em andamento.

Conclusão: Pretendemos com os resultados finais desse estudo colaborar com a caracterização das alterações genéticas de condrossarcomas e suas associações clínicas, podendo contribuir com a identificação de potenciais alvos terapêuticos e marcadores de prognóstico.

P-033 - DEFICIÊNCIA DE SEMIALDEÍDO SUCCINO DESIDROGENASE, UMA DOENÇA ULTRARRARA: RELATO DE CASO
SIMONE KARAM (FAMED-FURG), MARLON LUIZ MADERS (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), KAUNY CAMPOS TRIQUES (FAMED-FURG), DIULINA MARINA SOARES (FAMED-FURG), MILENE PINTO COSTA (FAMED-FURG)

Introdução: Os erros inatos do metabolismo (EIM) são distúrbios genéticos que correspondem a um defeito enzimático, acarretando interrupção de uma via metabólica. Ocasionalmente causam falha de síntese, degradação, armazenamento ou transporte de moléculas. Os EIM representam cerca de 10% das doenças genéticas. Por isso, são tardiamente considerados como hipótese diagnóstica. Neste relato, demonstramos a importância da investigação genética desde o início da internação e o trabalho conjunto com equipe pediátrica, possibilitando o diagnóstico antes da alta e com medidas terapêuticas adequadas.

Objetivos: H sexo feminino, 27 meses de idade, quarta filha de um casal hígido e não consanguíneo. Internada na UTI pediátrica, transferida do interior, aonde chegou em coma, após mal convulsivo. Antecedentes pré-natais, perinatais e familiares: nada digno de nota. Puericultura adequada. Marcos do desenvolvimento atrasados. Logo após a internação foi solicitada avaliação genética e encaminhados exames para acidúrias orgânicas e, pela não resposta ao tratamento proposto, logo após, painel para epilepsias.

Resultados: Variante patogênica bi-alélica em ALDH5A1

Conclusão: A Deficiência de Semialdeido Succinico Desidrogenase (SSADH) encontrada em nosso paciente, é extremamente rara com apenas 450 casos descritos na literatura até o momento. A SSADH (OMIM 271980) afeta o metabolismo gabaérgico, principal neurotransmissor inibitório, fazendo com que o mesmo não seja degradado, provocando o acúmulo um metabólito tóxico, o Ácido Gama-Hidroxiúterico, nocivo para o sistema nervoso central. Os sintomas iniciam por volta dos 11 meses de idade cursando, principalmente, com déficit cognitivo, epilepsia com crises tônico-clônicas generalizadas e de ausência atípica, além de transtornos comportamentais. Pode ser diagnosticada por pesquisa em fluidos corporais como a urina e o líquido, os quais mostrarão aumento do Ácido Gama-Hidroxiúterico. Além disso, tal qual ocorreu com nosso paciente, atualmente, pode ser realizada investigação genética por sequenciamento de nova geração, quer por painel (caso desse estudo), quer por sequenciamento de exoma, que mostrará variante patogênica bi-alélica no gene ALDH5A1. Vale ressaltar que esse EIM é de herança autossômica recessiva, sendo imprescindível o aconselhamento genético. Com relação ao tratamento, não há terapêutica específica. É indicado controle da Epilepsia e dos transtornos comportamentais, fisio e fonoterapia. A paciente em questão está evoluindo bem, seguindo a terapêutica indicada acima. Apresenta ADNPM, mas as crises estão controladas. O AG esclareceu às irmãs mais velhas que não há RR para sua prole. A conclusão diagnóstica foi extremamente importante para a condução do tratamento. Ressalta-se a importância do trabalho conjunto entre pediatra e geneticista.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER

P-034 - MAPEAMENTO ÓPTICO DO GENOMA REVELA NOVOS ACHADOS CLONAIIS E FUSÕES GÊNICAS EM DOENÇA ONCO-HEMATOLÓGICA

ANDRÉ RODRIGUEIRO C. P. DE OLIVEIRA (UNISCIENCE MOLECULAR), JOÃO FERNANDO BORTOLETO (UNISCIENCE MOLECULAR), GABRIELE REDÜ BENTOS (UNISCIENCE MOLECULAR), GABRIEL JOELSONS (UNISCIENCE MOLECULAR)

Introdução: Doenças onco-hematológicas são provenientes de clones induzidos por variantes genéticas e estruturais (VEs) somáticas que podem levar a imortalização, proliferação descontrolada e crescimento, podendo causar a morte dos pacientes. Diversas técnicas, incluindo citogenética e citogenômica, são usadas para identificar VEs para o diagnóstico, prognóstico, tratamento e monitoramento de doenças onco-hematológicas. O cariótipo e os microarrays têm limitações, como baixa resolução, baixo crescimento em cultivo celular, baixa qualidade e quantidade reduzida de metáfases, necessidade de sondas específicas, detecção de apenas ganhos e perdas, entre outras, o que pode comprometer sua performance. A metodologia de Mapeamento Óptico do Genoma (OGM) pode detectar todo tipo de rearranjos, como perdas e ganhos, translocações balanceadas ou não balanceadas, inserções e inversões em nível molecular.

Objetivos: Neste estudo, comparamos os resultados do cariótipo com os resultados de OGM, com objetivo de mostrar o poder da ferramenta.

Metodologia: Foi utilizada uma amostra de sangue periférico de paciente com linfoma cutâneo raro, a Síndrome de Sézary. Foi realizada a extração de DNA de ultra alto peso molecular e marcação utilizando os kits fornecidos pela Bionano (San Diego, CA, USA), seguindo as orientações do fabricante. Após carregamento e corrida do chip por eletroforese, as fitas de DNA foram analisadas por algoritmo para montagem do genoma utilizando a Rare Variant Pipeline em comparação com a referência GRCh38 e os resultados obtidos foram analisados.

Resultados: O cariótipo revelou um clone composto de 43 a 45 cromossomos caracterizado por deleção nos braços longos do 1, 2, 4 e 13, inversão pericêntrica no 6, material adicional no braço curto de 8, 9 e 17, e no braço longo de 10 e 11, monossomia de 9 e 10 e presença de cromossomo marcador e marcador em anel. O OGM revelou cromplexia envolvendo 8, 9, 10, 11 e 17, inversão pericêntrica em 4 e 6, translocação envolvendo 1 e 13, 4 e 9, 8 e 10, 9 e 11, 10 e 17, trissomia do 8 e monossomia de 9 e 10. A origem dos cromossomos marcadores encontrados no cariótipo pode ser mais bem entendida por meio dos rearranjos detectados por essa nova metodologia, devido ao ganho do cromossomo 8 e os eventos ocorridos nos cromossomos 8 e 10, principalmente. Foram observadas também as seguintes fusões gênicas: TTC39B-UNC13B, FAM107B-MMS19, e SLC16A12-COX10. Segundo o Atlas de Genética e Citogenética em Oncologia e Hematologia, é comum encontrar rearranjos clonais envolvendo o cromossomo 10 e o braço curto do 17 em Síndrome de Sézary, como observado neste caso.

Conclusão: O mapeamento óptico pode oferecer vantagens em relação às técnicas tradicionais, provendo alta resolução e melhores entendimentos sobre as VEs em doenças onco-hematológicas, sem necessidade de cultivo celular e com tempo de trabalho reduzido. Outros estudos de validação da metodologia são necessários para estabelecer a utilidade clínica no diagnóstico, prognóstico, tratamento e monitoramento destas doenças.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER

P-035 - PREVALENCE OF PATHOGENIC VARIANTS ASSOCIATED TO SUDDEN DEATH IN INFANCY IN GLYCOGEN STORAGE DISEASES TYPE IA, IB AND II IN RIO GRANDE DO SUL.

ELIANA MARÍA DE GUADALUPE MARTÍNEZ BAZÁN (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), DÉVORA NATALIA RANDON (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), MARIANA LOPES DOS SANTOS (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), IDA VANESSA DOEDERLEIN SCHWARTZ (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE)

Introdução: Glycogen Storage Disease Ia, the result of a mutation affecting the catalytic subunit of G6Pase-alpha (or G6PC), and Glycogen Storage Disease Ib, caused by a defect in G6P translocase (or G6PT). Glycogen Storage Disease II is caused by a partial or total deficiency of acid alpha-glucosidase (GAA). They are part of a group of IEM associated with sudden unexpected death in infancy (SUDI) and are not included in the Brazilian Neonatal Screening Program. The most common pathogenic variants, associated with these disorders are: c.1039C>T (GSDIa – gene G6PC), c.1042_1043delCT (GSDIb – gene SLC37A4), c.2560C>T (GSDII – gene GAA). They were selected based on data available about their relative prevalence of IEM associated with SUDI. The prevalence for these disorders in Brazil hasn't been established yet.

Objetivos: Estimate the minimum prevalence of GSDIa, GSDIb and GSDII in Rio Grande do Sul.

Metodologia: The studied variants were: G6PC (GSDIa, c.247C>T, c.1039C>T), SLC37A4 (GSDIb, c.1042_1043delCT), (GSDII, c.2560C>T p.Arg854Ter). Sample size is 1000 individuals, voluntary blood donors of the HCPA blood bank. Genotyping was done by real time-PCR. Allelic and genotyping frequencies were calculated by Hardy-Weinberg equilibrium.

Resultados: No subjects were found to be heterozygous for the c.2560C>T variant. Samples for the c.1039C>T variant are still being analyzed, so far no heterozygous subjects were found. A heterozygous subject was found for the c.1042_1043del variant, resulting in a frequency of 1:2000 individuals and an allelic frequency of 0,0005. The minimum expected prevalence of GSDIb in the state, in result of this variant, was estimated in 1:4.000.000 individuals.

Conclusão: This is the first study to evaluate the prevalence of the most frequent pathogenic variants in the genes implicated in the GSDs Ia, Ib and II, associated with SUDI, in a healthy population in RS. The low estimated prevalence of the variants indicates the rarity of these disorders in RS. Also, we must take into consideration the influence of sample size, and the allele heterogeneity associated with the genes studied. The findings of this study will increase the understanding of these diseases as more epidemiological data will be available regarding their prevalence in the country.

P-036 - CRIANÇA COM DOENÇA DA URINA DO XAROPE DO BORDO E SÍNDROME DE DOWN

SOFIA PANATO RIBEIRO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL (UFRGS)), IDA VANESSA DOEDERLEIN SCHWARTZ (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE (HCPA)), UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL (UFRGS)), SILVANI HERBER (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE (HCPA) , UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL (UFRGS)), ELIANA MARÍA DE GUADALUPE MARTÍNEZ BAZÁN (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE (HCPA))

Introdução: Paciente diagnosticada com síndrome de down (SD) durante o pré-natal. Ao nascer, apresentou dificuldade de sugar o seio materno, sendo necessário realizar ordenha manual e oferta do leite materno por mamadeira. As alterações foram associadas à SD, visto que a doença possui como características a micrognatia, assim como língua protusa e diminuição de tônus muscular na região mandibular.

Objetivos: Após o nascimento, ficou internada nos primeiros nove dias, período em que foi coletado teste do pezinho ampliado, o qual apresentou resultado negativo para as doenças testadas. A partir de dez dias de vida, ocorreu piora da irritabilidade e hipotonia, associada à sonolência, momento em que foi procurado atendimento em Unidade Básica de Saúde, mas a familiar foi orientada novamente que as alterações apresentadas estariam relacionadas à SD, sendo estimulada a seguir ofertando o leite materno com a criança mais alerta. Apresentou episódio convulsivo, associado à broncoaspiração, com doze dias de vida, a qual foi encaminhada ao hospital em estado crítico, necessitando de ventilação mecânica. Ao realizar exame de ressonância magnética de crânio, evidenciou-se edema intra-mielínico difuso, alteração sugestiva de Erros Inatos do Metabolismo (EIM). Assim, foram coletados exames, os quais foram encaminhados ao hospital de referência da região para análise da concentração plasmática de aminoácidos. O resultado do exame constatou alterações na concentração dos aminoácidos leucina (3034,9 mcmol/L), valina(273,3 mcmol/L) e isoleucina (366,1 mcmol/L), sendo diagnosticada com Doença da Urina do Xarope do Bordo (DXB). Iniciou com fórmula metabólica para DXB e apresentou melhora clínica significativa.

Resultados: Quais os problemas identificados?

1. As alterações apresentadas foram associadas ao diagnóstico de síndrome de down, sem a realização de investigações adicionais.
2. Falso negativo no teste de triagem neonatal, o qual é um método auxiliar importante para um rápido diagnóstico.

Conclusão: O que se pode aprender com o caso?

1. Doenças genéticas ainda são pouco investigadas pelas equipes médicas, apesar de necessitarem de rápido diagnóstico para diminuição do desenvolvimento de sequelas graves, pois são desconhecidas pelos profissionais e desconsideradas como opção de diagnóstico.
2. Não há descrição de paciente com SD e DXB, o que dificultou o diagnóstico, quando associado à falta de conhecimento dos profissionais sobre doenças raras.

P-037 - ADHERENCE TO PHENYLKETONURIA DISEASE MANAGEMENT GUIDELINES: AN AD HOC ANALYSIS FROM A CROSS-SECTIONAL STUDY IN BRAZIL

IDA SCHWARTZ (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), MONIQUE POUBEL (CENTRO DE REFERÊNCIA EM DOENÇAS RARAS DO HOSPITAL DE BASE DE BRASÍLIA), DÉBORA MESOJEDOVAS (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), TATIANA AMORIM (ASSOCIAÇÃO DE PAIS E AMIGOS DOS EXCEPCIONAIS SALVADOR), ELAINA JURECKI (GENETIC PHARMACEUTICAL CONSULTING)

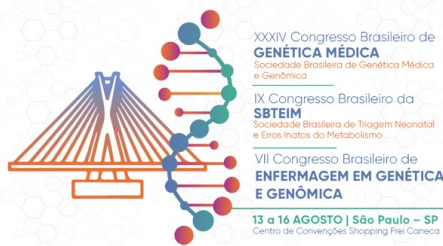
Introdução: Phenylketonuria (PKU) is an autosomal recessive inborn error that causes the accumulation of phenylalanine (Phe). Untreated, Phe accumulation in the brain leads to neurophysiological alterations and poor outcomes. While dietary Phe restriction is central to management, sustained adherence is challenging given the extremely restrictive nature of the diet. Although clinical recommendations and treatment guidelines are globally available and there are MOH Brazilian guidelines, they are not uniformly followed across the country, leading to key issues as target blood Phe concentrations, frequency of blood testing, and number of annual consultations.

Objetivos: This study aimed to address questions pertaining to the adoption of PKU management practices at reference sites in Brazil.

Metodologia: A multinational, regional, survey-based cross-sectional study with retrospective data collection was designed to characterize patient adherence to PKU management practices in Argentina, Brazil, and Mexico. Only data from Brazil are reported here. Data were collected through an online survey from clinicians working at PKU reference sites. The inclusion criteria required clinicians to be affiliated with a site managing at least 5 PKU patients actively, have a minimum of 3 years of experience in the disease management, and have access to patient records. Clinicians who did not consider themselves specialists in PKU treatment were excluded. The survey was conducted between April and October 2021.

Resultados: Thirteen centers from Brazil were included (with regional distribution, as follows: 5 in the Northeast, 4 in the Southeast, 2 in Midwest, 1 in the South, and 1 in the North). Among the responders, dietitians accounted for almost half (46%, n=6), followed by geneticists and pediatric endocrinologists (23%, n=3 each). Of note, 767 patients were followed in the enrolled sites, with 83% (n=641) actively participating as the population. The highest number of patients fell within the 5-12 age group (29%, n=183). Patients 8805,30 years of age (30+) represented 9% (n=59) of those actively managed. All sites recommended maintaining blood Phe levels between 120 and 360 $\mu\text{Mol/L}$ for patients up to 4 years of age. For all other groups, the lower blood Phe target was set at 120 $\mu\text{Mol/L}$. Among patients aged 5 to 12 years, two-thirds of the sites (n=10) recommended blood Phe levels up to 360 $\mu\text{Mol/L}$. Most sites suggested an ideal upper target 600 $\mu\text{Mol/L}$ for patients older than 13 years. Regarding adherence to recommended Phe levels, the proportion of patients classified as 'above target range' by the sites progressively increased across all age groups (<1y: 17%, n=6, 1-4y: 29%, n=53, 5-12y:45%, n=120, 18-29y: 44%, n=96, 30+: 51%, n=37).

Conclusão: Our results suggest that the adherence to blood Phe level recommendations in Brazil is lower than desirable, becoming more challenging for adolescents and adults, in which dietary restrictions can likely impact psychosocial outcomes.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER

P-038 - LONG-TERM OUTCOMES IN ADULTS WITH MPS IVA TREATED WITH ELOSULFASE ALFA: FINDINGS FROM THE MORQUIO A REGISTRY STUDY

KAROLINA STEPIEN (SALFORD ROYAL NHS FOUNDATION TRUST), JOHN MITCHELL (MCGILL UNIVERSITY HEALTH CENTRE), LARISSA LOUREIRO (BIOMARIN FARMACÊUTICA DO BRASIL, LTDA), ON BEHALF OF ()

Introdução: MPS IVA is a rare, progressive lysosomal storage disorder with multisystemic clinical manifestations. The safety and efficacy of elosulfase alfa enzyme replacement therapy (ERT) was investigated in a phase 3 clinical trial that included both pediatric and adult patients with MPS IVA.

Objetivos: Understanding the long-term benefits of initiating ERT in adult patients with pre-existing disease burden remains an important clinical question.

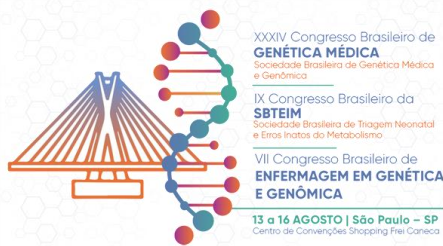
Metodologia: Safety and key clinical outcomes (urinary keratan sulfate [uKS], 6-minute walk test [6MWT], respiratory parameters [FEV1, FVC]) were assessed among subjects enrolled in the Morquio A Registry Study (MARS) who initiated ERT at 8805,18 years. MARS is an ongoing observational study of patients with MPS IVA, key objectives are to characterize disease natural history and evaluate long-term effectiveness and safety of elosulfase alfa.

Resultados: As of Feb 2021, 82 subjects were enrolled in MARS who initiated ERT at 8805,18 years, with mean ERT exposure of 5.1 years and median age at first ERT of 27.7 years. Among these patients, uKS levels declined from pre-ERT baseline to last follow-up on treatment (mean % change [95% CI]: -51.0% [63.7%, 38.3%] over 5.3 years, n=24). 6MWT distance remained stable from baseline to last follow-up (mean change: +11.1 [-26.4, 48.5] m over 4.9 years, n=37). FEV1 and FVC showed no change from baseline (mean change: 0.0 [0.0, 0.1] L and 0.0 [0.1, 0.1] L over 4.6 years, n=38). Overall, 29 (37.2%) subjects experienced 8805,1 adverse event (AE), 19 (24.4%) reported 8805,1 serious AE (n=78). A total of 11 drug-related AEs were reported in 6 (7.7%) subjects.

Conclusão: MPS IVA patients enrolled in MARS who initiated ERT as adults show a sustained reduction in uKS and long-term stabilization of clinical outcomes relative to expected declines due to disease progression, with no new safety concerns. These results, from a real-world population with pre-existing disease burden, support the findings from clinical trials.

Barbara Burton⁴, Michael B. Bober⁵, Philippe M Campeau⁶, Shelda Cohen⁷, Sara Dosenovic⁷, Carolyn Ellaway⁸, Kaustuv Bhattacharya⁸, Nathalie Guffon⁹, David Hinds⁷, Abigail Hunt⁷, Alice Lail⁷, Shuan-Pei Lin¹⁰, Martin Magner¹¹, Elaine Murphy¹², Julian Raiman¹³

⁴Ann Robert H. Lurie Children's Hospital of Chicago, Chicago, IL, USA, ⁵Nemours /Alfred I. DuPont Hospital for Children, Wilmington, DE, USA, ⁶CHU Sainte-Justine Research Center, Montreal, QC, Canada, ⁷BioMarin Pharmaceutical Inc., Novato, CA, USA, ⁸Sydney Children's Hospital Network, Sydney, NSW, Australia, ⁹Reference Centre of Inherited Metabolic Disease, HCL Hospital, Lyon, France, ¹⁰MacKay Children's Hospital, Taipei, Taiwan, ¹¹General University Hospital and First Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Czech Republic, ¹²National Hospital for Neurology and Neurosurgery, London, UK, ¹³Birmingham Children's Hospital, Birmingham, UK.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER

P-039 - SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW OF THE PREVALENCE AND SEVERITY OF SOMATIC COMORBIDITIES IN ADULTS WITH PHENYLKETONURIA

KALEIGH BULLOCH WHITEHALL (BIOMARIN PHARMACEUTICAL INC), GILLIAN SIBBRING (PRIME GLOBAL), THALIS BOLZAN (BIOMARIN FARMACÊUTICA DO BRASIL, LTDA), ON BEHALF OF ALL AUTHORS ()

Introdução: Phenylketonuria (PKU) is an autosomal recessive inborn error that causes accumulation of phenylalanine (Phe). Untreated, Phe accumulation in the brain leads to neurophysiological alterations and poor outcomes. Historically, dietary Phe restriction was central to management. Sapropterin dihydrochloride is indicated for responsive individuals, pegvaliase is an option for adults with uncontrolled Phe levels despite intervention. Lifelong treatment to maintain metabolic control through adulthood, while recommended, proves unachievable for many patients. Furthermore, dietary adherence is challenging, and restricting intact protein may be detrimental across organ systems. This might lead to comorbidities beyond neuropsychological involvement.

Objetivos: A systematic literature review (SLR) was conducted to characterize the non-neuropsychological comorbidities in adults with Phenylketonuria (PKU).

Metodologia: Studies reporting prevalence and/or severity of somatic comorbidities, in PKU patients 8805,16 years receiving a phenylalanine (Phe)-restricted diet, and/or pharmacologic treatment compared to healthy controls. MEDLINE was searched via PubMed using pre-defined free text and Medical Subject Headings and were evaluated for eligibility following the PICOS framework. In the absence of sufficient and homogenous data for meta-analysis of effect estimates, votes were allocated to individual studies according to the direction of higher comorbidity burden, regardless of statistical significance of differences between groups, and then counted to determine the direction of effect.

Resultados: 1,127 unique records were screened, 70 studies across 10,879 patients were extracted and included in the data synthesis. Many comorbidity types were reported, the most common being white matter and bone-related abnormalities. Studies were grouped by PKU population and comparator: Of 38 studies included in the vote counting of Phe-restricted diet versus healthy controls, a higher burden of 8805,1 comorbidity on a Phe-restricted diet was indicated by all 38 studies, versus a higher burden in healthy controls in only 6 studies. Vote counting of treatment-adherent versus non-adherent populations was inconclusive due to low study numbers.

Conclusão: This SLR provides evidence for an unmet need in the current treatment landscape, highlighting the higher somatic comorbidity burden of adults with PKU versus a non-PKU population. Optimized approaches to Phe control are necessary.

P-040 - SÍNDROME DE COWDEN - RELATO DE CASO

MARIANA ARAÚJO BEZERRA GOMES (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO GAFFRÉE E GUINLE), GLEYSON DA CRUZ PINTO (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO GAFFRÉE E GUINLE), GABRIELA DE CASTRO ROSA (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO GAFFRÉE E GUINLE), FERNANDO REGLA VARGAS (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO GAFFRÉE E GUINLE), ANA CAROLINA ESPOSITO (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO GAFFRÉE E GUINLE), MARIA ANGÉLICA DE FARIA DOMINGUES DE LIMA (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO GAFFRÉE E GUINLE)

Introdução: A síndrome de predisposição ao câncer relacionada ao PTEN inclui quatro fenótipos: síndrome de Cowden (SC), síndrome de Bananayan-Riley-Ruvalcaba, síndrome de Proteus relacionada ao PTEN e Síndrome de Proteus-like. É herdada de forma autossômica dominante, com diagnóstico confirmado pela identificação de uma variante patogênica no gene PTEN. Relatamos o caso de diagnóstico de SC em uma criança.

Objetivos: Adolescente feminina de 12 anos, referenciada por macrocrania. Filha de casal jovem, não consanguíneo, sem história familiar de câncer. Na gestação, a mãe evoluiu com doença hipertensiva ao 6º mês, sem uso de medicação. Nasceu de parto cesáreo por desproporção cefalopélvica, a termo, peso 3980g, comprimento 51 cm, perímetro cefálico 35 cm, Apgar 8/9. Evoluiu com desconforto respiratório e icterícia neonatal, com necessidade de fototerapia. Teve alta da maternidade com mais de 10 dias de vida (sem relato preciso segundo genitora). O desenvolvimento neuropsicomotor foi adequado, com cognição preservada. Ao exame físico, notavam-se sobrancelhas arqueadas, discreta assimetria facial, fronte ampla e proeminente, ponte nasal alta, hálucos largos, macrocrania e pápulas orais. A ressonância magnética de crânio evidenciou hiperostose frontal direita com aparente coleção hemorrágica subgaleal crônica. Sequenciamento NGS do gene PTEN com análise de CNV evidenciou variante patogênica em heterozigose (c.802-1G>C,p. (?)).

Resultados: A SC é uma condição genética rara, caracterizada por múltiplas lesões cutâneas e mucocutâneas, com envolvimento de diferentes órgãos, levando a um aumento do risco de manifestações malignas e benignas em comparação com as pessoas não afetadas. Indivíduos com SC têm alto risco de câncer de mama, tireoide, colon, renal, de endométrio e melanoma. A expressividade altamente variável dos sinais e sintomas, além da raridade da doença, torna difícil o diagnóstico precoce, que é essencial devido à associação com neoplasias malignas. Alguns escores sistêmicos foram desenvolvidos nesse sentido, inclusive com critérios pediátricos. Na criança, a macrocefalia associada ao transtorno do espectro autista ou atraso no desenvolvimento, características dermatológicas (lipomas, triquilemomas, papilomas orais ou sardas penianas), características vasculares (malformações arteriovenosas ou hemangiomas), pólipos gastrointestinais ou câncer de tireoide na infância ou tumores de células germinativas são indicativos dessa condição. As manifestações extramucocutâneas, além da macrocefalia, são palato ogival e escoliose.

Conclusão: Diante da variedade fenotípica e do envolvimento de múltiplos órgãos, a síndrome de Cowden deve ser tratada por uma equipe multidisciplinar. E, embora esteja associada a hamartomas benignos, o manejo clínico visa à melhora do aspecto estético das lesões e à busca ativa de neoplasias associadas, que pode reduzir a morbidade e mortalidade presentes nesta condição.

P-041 - DISPLASIA CAMPOMÉLICA - RELATO DE CASO

MARIANA ARAÚJO BEZERRA GOMES (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO GAFFRÉE E GUINLE), GLEYSON DA CRUZ PINTO (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO GAFFRÉE E GUINLE), GABRIELA DE CASTRO ROSA (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO GAFFRÉE E GUINLE), FERNANDO REGLA VARGAS (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO GAFFRÉE E GUINLE), MARIA ANGÉLICA DE FARIA DOMINGUES DE LIMA (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO GAFFRÉE E GUINLE), ANA CAROLINA ESPOSITO (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO GAFFRÉE E GUINLE/HOSPITAL MUNICIPAL NOSSA SENHORA DO LORETO)

Introdução: A displasia campomélica (DC) é uma grave osteocondrodisplasia com alta letalidade neonatal, caracterizada por curvatura anormal dos ossos longos, particularmente do fêmur e da tíbia. Está associada a variantes patogênicas no gene *SOX9*, com padrão de herança autossômica dominante. A letalidade precoce é secundária à insuficiência respiratória, sendo que 77% dos óbitos ocorrem no período neonatal. Descrevemos o caso de um paciente com DC aos 6 anos de idade.

Objetivos: Segundo filho de casal não consanguíneo avaliado aos 3 meses por displasia óssea e fenda palatina. Ultrassonografia (USG) obstétrica mostrou translucência nucal aumentada, alteração óssea, hidrocefalia e hidronefrose. Amniocentese com resultado 46,XY. Nasceu a termo, parto cesáreo, medidas antropométricas adequadas, exceto pelo perímetro cefálico acima do percentil 98. Apresentou desconforto respiratório e ficou 2 dias em CPAP, submetido à ureterostomia por hidronefrose bilateral. Alta com 3 meses. USG transfontanela normal. Apresentava encurtamento de membros com tíbias curvas e dimple pré-tibial bilateral, pés tortos congênitos, fenda palatina submucosa, macrocrania, tórax estreito, micrognatia, genitália masculina com testículos tópicos. Radiografia com 11 pares de costelas e encurvamento de fêmures e tíbias. Ecocardiograma normal. Ressonância de coluna identificou compressão medular em região cervical, não corrigida até o momento. Com 18 meses andava com apoio e falava dissílabos. Aos 6 anos fala apenas 2 palavras, parou de andar aos 5 anos, senta sem apoio em posição de japonês, movimentos pendulares com o tronco. Recebeu diagnóstico de transtorno do espectro autista, iniciou crises convulsivas aos 5 anos. Usa CPAP noturno. Aguarda cirurgia para correção de deformidade tóraco-lombar e escoliose grave. Sequenciamento do exoma com variante patogênica em heterozigose no gene *SOX9* (c.1320C>G,p.Tyr440*).

Resultados: A DC é caracterizada por tórax estreito, ossos longos curtos e curvos, dimple pré-tibial, macrocrania, pés tortos, escápulas hipoplásicas, 11 pares de costelas, fenda palatina, micrognatia, disgenesia gonadal no sexo masculino e intelecto normal. Ademais, laringotraqueomalácia, malformação cardíaca, SNC e genitourinárias. Diferente de outras displasias esqueléticas letais, a mortalidade na DC não está relacionada à hipoplasia da caixa torácica, mas sim à instabilidade das vias aéreas ou da coluna cervical. Porém, com a melhoria dos cuidados neonatais e manejo multidisciplinar, observa-se um aumento na sobrevida desses pacientes. O diagnóstico pode ser estabelecido com base em achados clínicos e radiográficos.

Conclusão: A DC é uma condição rara com alto índice de mortalidade neonatal precoce. Neste caso, demonstra-se a importância do diagnóstico precoce, associado a cuidados neonatais e multidisciplinares para melhor qualidade e sobrevida desses pacientes.

P-042 - ASSOCIATION OF IL1B -31 VARIANT WITH HOSPITALIZATION AND INTENSIVE CARE IN COVID-19 PATIENTS: A STUDY IN SOUTHERN BRAZIL

MARILÉA FEIRA (PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR (UFRGS)), RENAN SBRUZZI (PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR (UFRGS)), MIRIÃN FERRÃO (PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR (UFRGS)), VITÓRIA GRIEBELER (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL (UFRGS)), THAYNE KOWALSKI (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE (HCPA)), TATIANA GREGIANINI (LABORATÓRIO CENTRAL DE SAÚDE PÚBLICA DO RIO GRANDE DO SUL (LACEN/RS)), JOSÉ ARTUR CHIES (PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR (UFRGS)), FERNANDA VIANNA (PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR (UFRGS))

Introdução: Cytokine Storm Syndrome (CSS) is a significant risk factor in the pathogenesis of Covid-19. It is triggered by high levels of inflammatory cytokines, including IL-1946,, and high levels of IL-1946, have been associated with severe outcomes of Covid-19, such as pulmonary fibrosis and the need for invasive mechanical ventilation. The IL1B -31 variant (C>T), located in the IL1B gene (2q14.1) promoter region, has been identified as capable of increasing (-31T) or decreasing (-31C) gene expression. This variant has been associated with a higher risk of developing severe Covid-19 and has been considered a potential risk factor for ICU admission (-31C).

Objetivos: This study aimed to investigate whether there is an association between IL1B -31 with Covid-19 outcomes.

Metodologia: We evaluated 500 patients diagnosed with Covid-19 from April 2020 to March 2021 diagnosed by RT-qPCR by the Central Laboratory of Rio Grande do Sul. Clinical data were collected from SIVEP-GRIPE. Genotyping was performed using TaqMan probe assay by Real-Time PCR. The chi-square test was used to compare genotypic and allelic frequencies between the groups, with a significance level of $p < 0.05$. This study was approved by the Ethics Committee in Research (CAAE 36974620300005327).

Resultados: Women were 52.8% (246 patients) of the total sample. The median age was 52 years. Filtering of clinical data, the individuals were categorized into two groups: Non-Hospitalized (50.4%, $n = 235$) and Hospitalized (49.6%, $n = 231$). In the Hospitalized group, 213 patients (45.7%) necessitated ventilatory support, 108 (23.2%) were admitted to intensive care units (ICU), and 125 died due to Covid-19. The IL1B -31 was in Hardy-Weinberg equilibrium. The TT genotype was more frequent in the Hospitalized group (52.7%, $p = 0.113$). In the case of patients who needed ICU, 29.2% had the TT genotype, 18.4% had the CT genotype, and 27.8% had the CC genotype ($p = 0.045$). The logistic regression analysis identified the presence of the -31CT genotype as a protective factor against ICU admission (RR = 0.627, 95% CI = 0.410-0.961, $p = 0.032$) and hospitalization (RR = 0.766, 95% CI = 0.628-0.934, $p = 0.008$). There was no statistically significant difference in allele distribution between patients who required ICU admission and those who did not ($p = 0.999$).

Conclusão: Although there are studies investigating the association between the -31C variant and the severity of Covid-19, this study did not find similar results for this specific association. In summary, our study revealed that the IL1B -31CT genotype is associated with protection against hospitalization and intensive care in patients with Covid-19. These findings contribute to a better understanding of the role of cytokines, such as IL-1946,, in the prognosis of Covid-19. Future studies addressing other cytokines related to CSS are necessary to deepen our understanding of the impact of these cytokines on the severity outcomes of Covid-19.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER

P-043 - DESENVOLVIMENTO DE UM TESTE RÁPIDO PARA PREDISPOSIÇÃO À TROMBOFILIA

FERNANDA ALVES-COSTA (GENOTYPING), NATHÁLIA JACOMIN (GENOTYPING), LUCAS GUERCHI BELO (GENOTYPING), DÉBORA COLOMBI (GENOTYPING)

Introdução: A trombofilia é uma doença que pode ocorrer por mutações ou deficiências na produção dos fatores de coagulação e pode ser hereditária ou adquirida. As hereditárias constituem um grupo heterogêneo de alterações na coagulação sanguínea, que aumentam a predisposição ao desenvolvimento de fenômenos tromboembólicos e manifestam-se, em geral, na presença de outros fatores de risco. Através do exame genético é possível detectar uma predisposição genética para trombose e tomar medidas preventivas. Entre as mutações mais comuns, relacionadas a trombose, destacam-se as localizadas nos genes codificantes para o fator V de Leiden (F5), a protrombina (F2) e a metilenotetrahidrofolato redutase (MTHFR).

Objetivos: Este trabalho objetivou avaliar a aplicação de tecnologias de menor custo, maior simplicidade e rapidez para o diagnóstico genético associado à predisposição trombofílica.

Metodologia: Duas metodologias, TETRA-ARMS-PCR e G-quadruplex seguido por ensaio colorimétrico, foram utilizadas para amplificação diferencial de SNPs (Single Nuclotide Polymorphisms) nos genes F5 (R506Q), F2 (G20210A) e MTHFR (C.665C>T e C1286A>C). Os resultados foram analisados por imagens geradas de eletroforese em gel de agarose 3% e ensaios colorimétricos.

Resultados: Tais metodologias mostraram eficiência na detecção dos alelos mutados e, conseqüentemente na genotipagem dos indivíduos homocigotos e heterocigotos para os alelos relativos à presença e ausência de SNPs específicos nos genes F5, F2 e MTHFR, os quais foram confirmados por comparações com respectivos resultados de sequenciamento Sanger.

Conclusão: Potencialmente estes testes poderão ser aplicados na detecção rápida de alelos de risco a trombofilia, relacionados aos genes alvo desse estudo. Além disso, como tais análises foram realizadas por visualização de fragmentos em géis de agarose ou por visualizações colorimétricas, houve uma diminuição significativa dos custos e tempo das análises, em comparação com a metodologia de sequenciamento Sanger, usualmente aplicada para fins de genotipagens.

P-044 - SÍNDROME DE PALLISTER KILLIAN, UM RELATO DE CASO

DÉBORA DE'NADAI DALVI (GENOMA - LABORATÓRIO DE GENÉTICA DO ESPÍRITO SANTO), AMANDA FREITAS HAASE (GENOMA - LABORATÓRIO DE GENÉTICA DO ESPÍRITO SANTO), ANGELA MARIA SPAGNOL PERRONE (GENOMA - LABORATÓRIO DE GENÉTICA DO ESPÍRITO SANTO), WÉLIDA SALLES PORTELA CASSA (HOSPITAL INFANTIL NOSSA SENHORA DA GLÓRIA), TEREZINHA SARQUIS CINTRA (GENOMA - LABORATÓRIO DE GENÉTICA DO ESPÍRITO SANTO)

Introdução: A síndrome Pallister-Killian (OMIM 601803) é uma condição rara com incidência de 1 a cada 5.1 milhões de nascidos vivos, com apenas 116 casos descritos na literatura. É causada pela tetrassomia do braço curto do cromossomo 12 em mosaico. A síndrome é caracterizada por atraso global do desenvolvimento neuropsicomotor, evoluindo com deficiência intelectual e dismorfias cranifaciais que incluem base nasal larga e achatada, nariz curto com narinas antevertidas, filtro longo, lábio superior fino e em formato de tenda, lábio inferior protruso e orelhas displásicas e de implantação baixa, além de hipotonia, convulsões, erupção dentária tardia, alopecia fronto-temporal, cardiopatia congênita e alterações do sistema nervoso central entre outras.

Objetivos: Feto masculino, filho de casal não-consanguíneo, apresentando ao exame ultrassonográfico de 15 semanas e 5 dias, translucência nucal elevada (10,3 mm) e diminuição do átrio direito em relação ao esquerdo.

Resultados: Cariótipo em líquido amniótico identificou um cromossomo marcador extranumerário que se assemelhava a um isocromossomo do braço longo do cromossomo 21. Ao nascimento, o exame morfológico identificou malformações múltiplas: uretrohidronefrose bilateral, disgenesia de corpo caloso, hipoplasia de nervo óptico, malformação anorretal e dismorfias crânio faciais. Para confirmação do achado pré-natal, realizou-se cariótipo em sangue periférico, que evidenciou cariótipo masculino normal (46,XY) em vinte metáfases avaliadas. Como seguimento da investigação citogenética foi realizado o cariótipo de fibroblasto em amostra de pele, que identificou cariótipo masculino com isocromossomo adicional do braço curto do cromossomo 12, em 50 metáfases, (47,XY,+i(12)(p10). Em concomitância foi realizado análise de SNP array em sangue periférico que evidenciou uma duplicação de 33Mb do segmento 12p13.33p11.1, correspondente a todo o braço curto do cromossomo 12, em mosaico estimado de 39% na amostra analisada (arr[GRCh38] 12p13.33p11.1 (1-33,477,488) x2~3), indicando ainda a possibilidade de se tratar de uma tetrassomia de 12p em mosaico, alteração compatível com a Síndrome de Pallister-Killian.

Conclusão: O presente relato demonstra a importância da análise criteriosa entre achados clínicos, citogenéticos e/ou moleculares em diferentes tecidos, considerando a complexidade genética observada em determinadas síndromes, a fim de se obter um diagnóstico assertivo, e uso terapêutico adequado.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER

P-045 - GENERATIVE ARTIFICIAL INTELLIGENCE AS A TOOL FOR LEARNING GENETIC SYNDROME FACIAL GESTALT FABIANO POSWAR (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE)

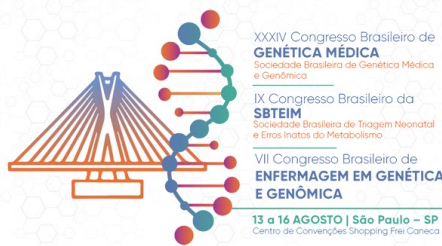
Introdução: A clear pattern of facial features is well-established for many Genetic Syndromes (GS), allowing Medical Geneticists and other healthcare practitioners to quickly hypothesize a GS based on specific facial dysmorphisms, even with incomplete information. Generative artificial intelligence (AI) has emerged as a powerful technology capable of generating new content, such as text, images, and music. Unlike AI models focused on classification or prediction, generative AI models utilize existing data to create content. One such model is Stable Diffusion, an open-source generative AI model.

Objetivos: To assess the ability of Stable Diffusion to generate representative images of people with selected recognizable syndromes.

Metodologia: A total of 20 syndromes with a recognizable facial gestalt were selected for this study. All syndromes are classical conditions included in the textbook Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation. Images were generated using the Stable Diffusion model using an internet resource, without providing an additional training set. Accuracy of the generated photographs was assessed using Face2Gene (FDNA INC), regarding both the position of the syndrome among the suggested syndromes (top 1, top 10 or top 30) and the Gestalt score (high, medium or low).

Resultados: Stable Diffusion model was able to generate high quality images for Down and Rubinstein-Taybi syndromes (both top 1, with a high and medium gestalt score, respectively). For other 6 generated images, the syndrome in the text was either in the top 10 (n=4) or top 30 (n=2), with either medium (n=1) or low (n=5) gestalt score. The syndrome suggested in the text was out of the top 30 suggested diagnoses by Face2Gene for the other 12 syndromes (60%).

Conclusão: The ability to recognize Genetic Syndrome gestalt is an expected competence for doctors specializing in Medical Genetics and Genomics. It saves time and reduces costs by optimizing clinical assessments and minimizing the need for expensive genetic testing. Traditionally, residents rely on illustrations, published photographs, and online databases to supplement their training. However, there is a scarcity of available material, particularly for ultra rare conditions. Generative AI has the potential to address this issue by generating new content. Similar approaches have been successful in the Radiology field, especially after domain-adaptation of the AI model. While this study found low accuracy in generating images for most syndromes, it already demonstrates the algorithm's ability to generate high-quality images for some selected syndromes. Providing additional training sets, and fine-tuning the model for this purpose is expected to yield improved results.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER

P-046 - AMINOAPP: APLICATIVO PARA MONITORAMENTO DE DIETA HIPOPROTÉICA EM ERROS INATOS DO METABOLISMO

BIANCA FRANCESCHETTO (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), JULIA ORLANDI (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE), LILIA FARRET (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), IDA VD SCHWARTZ (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), SORAIA POLONI (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE)

Introdução: Diversos erros inatos do metabolismo do metabolismo dos aminoácidos possuem como tratamento principal a dieta restrita em proteínas naturais e o uso contínuo de substituto proteico. A adesão à dieta permanece um desafio para o sucesso terapêutico em todo o mundo, e aplicativos para dispositivos móveis podem ser úteis para complementar os métodos tradicionais de educação nutricional

Objetivos: Desenvolver e implementar o aplicativo para dispositivos móveis AminoApp® destinado ao automonitoramento dietético de pacientes com EIM em uso de dieta hipoproteica

Metodologia: Trata-se de pesquisa aplicada à produção tecnológica. O aplicativo foi desenvolvido de acordo com o método Design Centrado no Usuário (DCU). O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética do HCPA, sob o registro CAAE 44023821700005327.

Resultados: O aplicativo foi desenvolvido através das seguintes etapas: 1) Reunião para coleta de requisitos com pacientes, famílias e profissionais, 2) Reunião com desenvolvedores para delineamento das funcionalidades, 3) Criação da identidade visual, 4) Desenvolvimento do banco de dados de alimentos (tabelas: TBCA, USDA e ANVISA) 5) Montagem do protótipo e teste do aplicativo com o intuito de verificar falhas de funcionalidade. A primeira versão do aplicativo está pronta e as funcionalidades contidas nas telas que compõe o aplicativo são: diário alimentar, área para consulta de alimentos e suas respectivas taxas proteicas, cadastro de exames, cálculo da receitas, SAC, relatórios sobre a composição da dieta e controle metabólico e lembrete para a ingestão do substituto proteico. Os próximos passos são corrigir as falhas identificadas e após realizar o teste de usabilidade com usuários que serão auxiliados a usar o aplicativo, e encorajados a fornecer feedbacks sobre as dificuldades experimentadas. Com a versão atualizada após o teste de usabilidade, será feita a validação do impacto da ferramenta no controle metabólico dos pacientes.

Conclusão: O app encontra-se pronto e tem previsão de ser disponibilizado ao público geral em 2023/2, sendo o primeiro no Brasil a dispor do conteúdo de aminoácidos em alimentos. O método DCU mostrou-se valioso neste contexto, pois diversas ideias incorporadas partiram das próprias famílias. A avaliação posterior permitirá avaliar o impacto do aplicativo na adesão à dieta.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER

P-047 - LOOKS LIKE MARFAN BUT IS MALAN SYNDROME: NOVEL PATHOGENIC NFIX SEQUENCE VARIANT IN 23-YEAR-OLD MALE PRESENTING WITH SOTOS-LIKE OVERGROWTH AND SEVERE INTELLECTUAL DEFICIENCY.

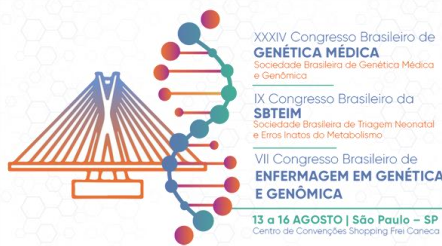
ANDEIA COY-CANGUÇU (PUCCAMPINAS), ISABELA CHENG (PUCCAMPINAS), JOSE FRANCISCO DA SILVA FRANCO (PUCCAMPINAS)

Introdução: Malan syndrome (MIM 614753) is an ultrarare overgrowth syndrome caused by heterozygous mutation in the nuclear factor I X (NFI_X) gene on chromosome 19p13. It is clinically characterized by postnatal overgrowth, macrocephaly, dysmorphic facial features, marfanoid habitus, intellectual deficiency, and behavioral anomalies. The syndrome was first described by Malan et al. in 2010, and since then, less than a hundred cases have been reported.

Objetivos: We present a 23-year-old male referred to the Clinical Genetics with tall stature, dysmorphic features, developmental delay, and severe cognitive impairment. He is the fifth child of healthy unrelated Brazilian parents and was born at term after an uneventful pregnancy by cesarean section delivery due to stalled labor weighing 4.7kg (+3.0 SD) and measuring 53cm (+1.5 SD). Motor milestones were delayed: he sat unsupported at 1 year, walked at around 2 years. At the age of 2, he presented multiple generalized tonic-clonic seizures, which resolved at 11 years old following a 5-year treatment with carbamazepine. At the age of 23, he spoke few words, had no bladder/bowel control, had difficulty in complying with basic instructions, and had insomnia. His height was 210cm, his head circumference 61cm, and his weight 96kg (BMI: 21.8). He had convergent strabismus, scaphocephaly, a prominent forehead, depressed nasal bridge, anteverted ears, and a high-arched palate with dental overcrowding. Marfanoid habitus, slender hands, pectus carinatum, kyphoscoliosis, and pes planus were also observed. On auscultation, the heart sounds were rhythmic and regular, but hypophonic. Cranial magnetic resonance imaging revealed a slight prominence of the adenohypophysis with bulging of its upper aspect.

Resultados: Echocardiogram showed concentric remodeling of the left ventricle with minimal tricuspid regurgitation. No abnormalities were seen on karyotype, CGH+SNP Array and total abdominal ultrasound. Complete exome sequencing allowed the identification of a novel heterozygous frameshift pathogenic variant in exon 2 of the NFI_X gene (c.499_500insACAC: p. Pro167Hisfs*36).

Conclusão: Here, we report case of a young man with a diagnosis of Malan syndrome established later in life compared to most cases reported in the literature. Despite the variable expressivity of Malan syndrome, our case report adds to the growing evidence that this condition is marked by core features such as overgrowth, macrocephaly, developmental delay, and intellectual deficiency. Our findings support the notion that NFI_X analysis should be considered in patients presenting with these features and complications related to Malan syndrome can be promptly identified, management and follow up can be started as early as possible.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER

P-048 - RASTREAMENTO FAMILIAR DE VARIANTE PATÓGENA, NÃO GERMINATIVA NO GENE BRCA

MARIANA MAZZA SANTOS (MERCOLAB DIAGNÓSTICOS), PRICILA BERNARDI (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO POLYDORO ERNANI DE SÃO THIAGO), ANELIZE BARANZELI (MERCOLAB DIAGNÓSTICOS), THAIS ASSIS (MERCOLAB DIAGNÓSTICOS), LARISSA SAMPAIO JACQUES (MERCOLAB DIAGNÓSTICOS), MARISTELA OCAMPOS (MERCOLAB DIAGNÓSTICOS)

Introdução: O câncer de mama e ovariano são os mais incidentes em mulheres no mundo. Cerca de 5% a 10% dos casos de cânceres de mama e ovário são causados por mutações germinativas levando a síndromes de Câncer de Mama e Ovariano Hereditário (HBOC). A identificação de uma mutação BRCA é de suma importância, não apenas para fornecer aconselhamento genético apropriado e discutir intervenções de redução de risco, mas também para determinar opções de tratamento em pacientes com doença metastática.

Objetivos: O objetivo deste estudo foi sequenciar, através de NGS, os genes BRCA1 e BRCA2 em famílias com casos diagnosticados com câncer de mama em pacientes SUS do Hospital Universitário em SC. Os familiares sintomáticos e assintomáticos foram rastreados para futuro aconselhamento genético.

Metodologia: Metodologia: Foram incluídos neste estudo 16 pacientes de ambos os sexos, maiores de 18 anos e pertencentes a 3 famílias diferentes. Foi realizada a coleta de 4 ml de sangue, extração de DNA e sequenciamento por NGS pela plataforma Ion Torrent (ThermoFisher). A chamada de variantes foi realizada utilizando os softwares Ion Reporter e as variantes foram classificadas de acordo com os critérios do ACMG.

Resultados: Das famílias analisadas, foi identificada, em duas delas a variante patogênica p.Ala938ProfsTer21 presente no gene BRCA2. Esta variante é resultado de um códon de terminação prematuro causando uma proteína BRCA2 truncada ou ausente. Estudos relatam que p.Ala938ProfsTer21 é uma das variantes patogênicas mais comuns no Brasil. A presença desta mutação é associada com câncer familiar e precoce de mama e/ou ovário, casos de câncer de mama masculino e em indivíduos com câncer de próstata.

Conclusão: Do total de pacientes analisados por NGS foi observado 2 pacientes assintomáticos portadores de mutações patogênicas nos genes BRCA. Os resultados reforçam a necessidade da triagem molecular e aconselhamento genético para as famílias com casos de câncer recorrente delineando estratégias para tratamento de pacientes assintomáticos e sintomáticos com redução de riscos, como cirurgias profiláticas e medidas de rastreamento intensivo para diagnóstico do paciente e seus familiares.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER

P-049 - EVALUATION OF GENETIC POLYMORPHISMS RELATED TO OBESITY IN WOMEN WITH POLYCYSTIC OVARIAN SYNDROME

MARIANGELA TORREGLOSA RUIZ CINTRA (UFTM), HELENA KORRES DE PAULA (UFTM), MARLY APARECIDA SPADOTTO BALARIN (UFTM), ROSEANE LOPES SILVA-GRECCO (UFTM), MARCO FÁBIO PRATA LIMA (UFTM), ELISABETE APARECIDA MANTOVANNI RESENDE (UFTM), MARIANA KEFALAS OLIVEIRA GOMES (UFTM)

Introdução: Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) is considered a multifactorial disease and have as clinical consequence obesity. One of the obesity-related proteins is the leptin. Polymorphisms in the leptin gene and its receptor may be associated with alterations in leptin levels, consequently leading to the development of PCOS.

Objetivos: To analyze the association of the genetic variants rs1137101 of the LEPR gene and rs2167270 of the LEP gene, in women with PCOS syndrome and in the control group.

Metodologia: The study group consisted of 112 women with PCOS and the control group of 123 women. For genotyping, PCR-RFLP and Real Time PCR were performed and, statistical analysis with Chi-square test and multiple logistic regression was done.

Resultados: There was no statistically significant difference between the genotypes of rs1137101 of LEPR gene in the study and control groups ($p = 0.87$), and of rs2167270 of the LEP gene ($p = 0.72$). In the multiple logistic regression analysis, there was a significant difference between groups for family history of PCOS (OR:3.54, CI 95%: 1.78 – 7.06, $p < 0.05$).

Conclusão: In the current study there are no association between rs1137101 of LEPR gene and rs2167270 of the LEP gene polymorphisms and PCOS.

P-050 - COMPARAÇÃO ENTRE QF-PCR VS SNP ARRAY PRÉ-NATAL E TAXA DE POSITIVIDADE CONFORME INDICAÇÃO CLÍNICA

TACCYANNA MIKULSKI ALI (DIAGNÓSTICOS DA AMÉRICA S.A., DASA, SÃO PAULO-SP, BRASIL), JULIANA S SCHAUREN (DIAGNÓSTICOS DA AMÉRICA S.A., DASA, SÃO PAULO-SP, BRASIL), PATRÍCIA C MAZZONETTO (DIAGNÓSTICOS DA AMÉRICA S.A., DASA, SÃO PAULO-SP, BRASIL), CARLA ROSENBERG (DIAGNÓSTICOS DA AMÉRICA S.A., DASA, SÃO PAULO-SP, BRASIL / DEPARTAMENTO DE GENÉTICA E BIOLOGIA EVOLUTIVA, INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS, UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO, SÃO PAULO-SP, BRASIL), PRISCILLA M MONFREDINI (DIAGNÓSTICOS DA AMÉRICA S.A., DASA, SÃO PAULO-SP, BRASIL), KEITTY RB PEREIRA (DIAGNÓSTICOS DA AMÉRICA S.A., DASA, SÃO PAULO-SP, BRASIL), NATALIA JN GONÇALVES (DIAGNÓSTICOS DA AMÉRICA S.A., DASA, SÃO PAULO-SP, BRASIL)

Introdução: A reação em cadeia da polimerase fluorescente quantitativa (QF-PCR) é uma técnica amplamente difundida que permite um diagnóstico rápido para a detecção de aneuploidias específicas e mais comuns que podem ocorrer durante a gravidez. Porém, dependendo dos achados na ultrassonografia (US)/história familiar, pode ser necessária uma abordagem diagnóstica conjunta para chegar a uma conclusão, aumentando os custos.

Objetivos: Avaliar a taxa de positividade da QF-PCR vs SNP-array no diagnóstico de alterações cromossômicas durante o pré-natal de acordo com a indicação clínica.

Metodologia: No total, foram avaliadas 108 amostras de líquido amniótico ou vilosidades coriônicas de gestações únicas, submetidas simultaneamente a QF-PCR e SNP array na DASA Genômica, no período de janeiro de 2021 a dezembro de 2022. Os casos foram separados em quatro grupos, conforme a indicação clínica, a saber: grupo 1 (translucência nucal (NT) >3,5 mm), grupo 2 (presença de 1 anormalidade na US), grupo 3 (presença de 8805,2 ou mais anormalidades na US) e grupo 4 (motivos não especificados para realização do exame, como “síndrome genética suspeita”, “idade materna avançada” ou “anormalidades ultrassonográficas sem descrição clara”). O kit ChromoQuant SuperSTaR Optima QF-PCR (Cybergene AB, Suécia) foi usado para detectar aneuploidias de cinco cromossomos (21, 18, 13, X e Y) e as plataformas Illumina GDACyto e 850K para o SNP-array.

Resultados: A idade materna dos casos positivos variou de 21 a 44 anos (média = 34,33 anos). As principais indicações clínicas para encaminhamento foram US anormal com dois achados ou mais (grupo 3, 35,18%) e TN aumentada (grupo 1, 23,14%). Entre os 108 casos, 28 (25,92%) eram positivos, enquanto os demais casos não resultaram positivos por ambas as metodologias aplicadas. A trissomia 21 foi o diagnóstico mais frequente (n=7), seguido de trissomia 18 (n=4) e monossomia X (n=2). Foi observada maior positividade (36,84%) no grupo 2. Adicionalmente, em 10 (9,25%) foi possível a detecção de regiões com perda de heterozigosidade edeleções/duplicações em cromossomos não contemplados na QF-PCR.

Conclusão: O trabalho mostra maior taxa de positividade na utilização do SNP-array quando a QF-PCR é negativa em resultado de US pré-natal com 2 ou mais anormalidades detectadas.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER

P-051 - IMPACTO DA INFECÇÃO POR SARS-COV-2 EM INDIVÍDUOS COM DOENÇA FALCIFORME: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Laura Resende Guimarães Pereira (Universidade Federal de São Carlos), Maria Vitória Gomes da Silva (Universidade Federal de São Carlos), Carla Maria Ramos Germano (Universidade Federal de São Carlos), Isabeth da Fonseca Estevão (Universidade Federal de São Carlos), Débora Gusmão Mele (Universidade Federal de São Carlos)

Introdução: A doença falciforme é a hemoglobinopatia mais frequente na espécie humana. Estima-se que a cada ano cerca de 300.000 crianças nasçam com essa condição que promove suscetibilidade a infecções, inflamação crônica e distúrbios de hipercoagulabilidade. Diversas agências internacionais, como o Centers for Disease Control and Prevention (CDC), incluíram pessoas com doença falciforme no grupo de risco para desfechos graves da COVID-19, contudo, as informações disponíveis sobre o impacto da infecção nesses indivíduos não estão devidamente sistematizadas.

Objetivos: Essa revisão objetivou compreender e sistematizar o conhecimento científico sobre o comportamento da infecção por SARS-CoV-2 em pessoas com doença falciforme.

Metodologia: Trata-se de uma revisão integrativa conduzida de acordo com as recomendações PRISMA e com protocolo de pesquisa registrado no Open Science Framework (<https://osf.io/3y649/>). As buscas foram realizadas em três bases de dados - Biblioteca Virtual da Saúde, PubMed e Web of Science - usando descritores extraídos do “Medical Subject Headings” e incluiu trabalhos desenvolvidos com metodologia qualitativa, quantitativa ou mista, publicados em inglês, português ou espanhol, entre 2020 e outubro de 2022. Os estudos selecionados foram classificados de acordo com seu nível de evidência e alocados em categorias temáticas.

Resultados: O processo final de busca e análise resultou em 90 artigos organizados em seis categorias: (1) doença falciforme como fator de risco para desfechos desfavoráveis e/ou apresentações atípicas da COVID-19, (2) doença falciforme como fator sem impacto significativo nos desfechos da COVID-19, (3) doença falciforme como fator protetivo na evolução clínica da COVID-19, (4) COVID-19 como gatilho para complicações da doença falciforme, (5) papel do genótipo da doença falciforme na gravidade da COVID-19 e (6) possibilidades terapêuticas. Cabe destacar que alguns artigos foram enquadrados em mais de uma categoria.

Conclusão: Há divergências sobre como diferentes aspectos relacionados à doença falciforme, como estado de inflamação crônica, hipercoagulabilidade, anemia hemolítica, uso de hidroxiureia e acesso à assistência médica, interferem no curso clínico da COVID-19, sendo estes temas que merecerão maiores investigações no futuro. Evidencia-se, contudo, que a infecção pode se manifestar de forma atípica nesse grupo e atuar como gatilho para o desenvolvimento de complicações falciformes características, como síndrome torácica aguda e crises vaso-oclusivas, associadas a grande morbimortalidade. Recomenda-se, portanto, que profissionais da área da saúde estejam atentos às diferentes formas de apresentação da COVID-19 entre indivíduos com doença falciforme e que políticas públicas e protocolos terapêuticos específicos sejam considerados para essa população.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER

P-052 - 30 ANOS DE GENÉTICA MÉDICA EM HOSPITAL PÚBLICO E UNIVERSITÁRIO NO RIO DE JANEIRO

MARINA KOSSMANN FERRAZ (INSTITUTO D'OR DE PESQUISA E ENSINO), ALICE SALGUEIRO DO NASCIMENTO MARINHO (), LEDA MARIA NEUMANN KEIM (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO GAFFRÉE E GUINLE (HUGG - UNIRIO / EBSEH)), FERNANDO REGLA VARGAS (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO GAFFRÉE E GUINLE (HUGG - UNIRIO / EBSEH)), LABORATÓRIO DE EPIDEMIOLOGIA E MALFORMAÇÕES CONGÊNITAS (LEMC), IOC/FIOCRUZ)

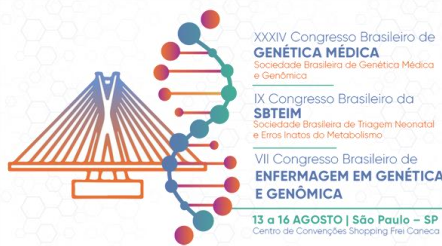
Introdução: O município do Rio de Janeiro possui várias instituições públicas com Serviço de Genética Médica atendendo pacientes provenientes da cidade e do Estado do Rio de Janeiro. Cada serviço possui um perfil particular docente e discente e complementam-se pelas referências em diferentes condições de causa genética.

Objetivos: Este estudo é uma análise descritiva de 30 anos de um serviço de genética médica em Hospital público e universitário no Rio de Janeiro.

Metodologia: Foi realizado um levantamento das atividades do Serviço nos últimos 30 anos através de publicações, atas, certificados e registros fotográficos. A análise descritiva dos atendimentos ambulatoriais foi realizada no período de 27 anos (Junho 1994 à Novembro 2021) através de registros extraídos do banco de dados do próprio Serviço. Os dados incluem faixa etária na época da primeira consulta, naturalidade e as informações do encaminhamento foram utilizadas para classificação em 16 grandes grupos de condições.

Resultados: O Serviço integra uma equipe multiprofissional que conta com psicologia, serviço social e fisioterapia. As atividades ambulatoriais, de ensino e pesquisa podem ser desenvolvidas de forma translacional com participação de alunos de graduação e pós-graduação de diferentes áreas da saúde. No período foram atendidos mais de 3000 pacientes, naturais de quatro regiões diferentes do país. A população adulta compõe mais da metade dos atendimentos, seguidas de pré-escolares e escolares. Os grupos de condições com maior volume de atendimento e acompanhamento são pacientes que vêm encaminhados para investigação de síndromes malformativas ou que possuem sinais clínicos de síndrome genética (14.9%), distúrbios de movimento (12.6%), atraso do desenvolvimento neuropsicomotor (12.4%), cromossomopatias ou síndromes de microdeleção e microduplicação (9.8%), deficiência intelectual (8%), oncogenética (6.4%), doenças neuromusculares (6.1%), erro inato do metabolismo e doenças metabólicas (5.9%), defeitos congênitos isolados (5.3%) e dismorfias (5.1%). Em menor frequência (<5%), são aconselhamento genético, genodermatoses, baixa estatura com ou sem dismorfias, deficiências sensoriais, epilepsia isolada e imunogenética. Durante este período a coorte do Serviço contribuiu para elaboração de vários mestrados e doutorados e foram publicados mais de 30 artigos científicos em revistas indexadas.

Conclusão: O Serviço realiza diagnóstico, acompanhamento, apoio psicológico e social de pacientes com condições de etiologia genética e seus familiares, bem como, disponibiliza o protocolo necessário para realização de teste preditivo. É uma importante referência para condições como ataxias espinocerebelares, doença de Huntington, câncer hereditário e síndrome de Rett. O Serviço ainda atua junto às associações de seguimento de pacientes, familiares e amigos organizando eventos e mutirões de avaliações médicas com participação de equipe multiprofissional.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER

P-053 - INVESTIGATING GENOME-WIDE METHYLATION PROFILE IN BRAZILIAN MALE PATIENTS WITH COVID-19: IMPLICATIONS FOR DISEASE SEVERITY AND PROGRESSION

LUCAS LIRO VIEIRA (LABORATÓRIO DE CITOGENÔMICA DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), GLEYSON FRANCISCO SILVA CARVALHO (LABORATÓRIO DE CITOGENÔMICA DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), BEATRIZ WOLFF (LABORATÓRIO DE CITOGENÔMICA DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), AMANDA SILVA JANUÁRIO (LABORATÓRIO DE CITOGENÔMICA DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), LESLIE DOMENICI KULIKOWSKI (LABORATÓRIO DE CITOGENÔMICA DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO)

Introdução: COVID-19 (Coronavirus Disease-2019) is a respiratory disease caused by (SARS-CoV-2) a novel single-stranded RNA virus of the Coronaviridae family. Although caused by the same virus, the disease can be milder or be associated with severe respiratory manifestations leading to acute respiratory distress syndrome and death. Additionally, elderly individuals and patients with pre-existing chronic illnesses are at an increased risk for COVID-19. Thus, the susceptibility and clinical variability observed in patients with this disease may not be limited only to variations in the genomic structure of individuals, it being possible that other mechanisms related to the activation or inactivation of promoters and/or exons of actively transcribed genes, such as DNA methylation, which occurs mainly in “CpG islands”, are involved.

Objetivos: We propose to study the genome-wide methylation status profile of Brazilian patients with COVID-19 and verify the differentially methylated regions.

Metodologia: 30 samples of male patients with COVID-19, who did not have comorbidities and/or risk factors, and aged less than 50 years, were studied. Of these, 15 samples came from patients treated at the ward and classified as having mild symptoms and 15 samples from patients admitted to the Intensive Care Unit (ICU) with severe symptoms for COVID-19. The samples were submitted to the Infinium MethylationEPIC BeadChip experiment (Illumina, Inc., San Diego, CA). The data obtained were analyzed using the R programming language (Rstudio v4.0.2) following the pipeline proposed by Maksimovic et al. (2016), with modifications.

Resultados: With the data obtained, a differential analysis was performed (ICU x WARD). From a dissimilarity matrix, we observed a significant disparity in the methylation status of each group, generating approximately 25,000 differentially methylated regions (DMRs). In the analysis of ontological pathways, it was possible to visualize the main biological processes related to genes affected by DMRs, with inflammatory processes and defense pathways against bacterial infections being the most affected by DMRs.

Conclusão: Our study was able to uniquely chart the global methylation status among patients with severe and mild COVID-19 which suggests that epigenetic modulations contribute to the course and progression of the disease.

P-054 - HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA E O DESENVOLVIMENTO DO TRANSTORNO DO ESPECTRO AUSTISTA: RELATO DE CASO

LETÍCIA SANTIAGO (FACULDADE TÉCNICO-EDUCACIONAL SOUZA MARQUES), GABRIELA FALCOEIRAS (FACULDADE TÉCNICO-EDUCACIONAL SOUZA MARQUES), LAILA ERTHAL (FACULDADE TÉCNICO-EDUCACIONAL SOUZA MARQUES), GABRIELLA MAGULIES (FACULDADE TÉCNICO-EDUCACIONAL SOUZA MARQUES), CATHARINA MACHADO (FACULDADE TÉCNICO-EDUCACIONAL SOUZA MARQUES), MARIA FERNANDA NÓBREGA (FACULDADE TÉCNICO-EDUCACIONAL SOUZA MARQUES), LETÍCIA GABBAY (FACULDADE TÉCNICO-EDUCACIONAL SOUZA MARQUES), LAURA KELAB (FACULDADE TÉCNICO-EDUCACIONAL SOUZA MARQUES), SABRINA FRAJTAG (FACULDADE TÉCNICO-EDUCACIONAL SOUZA MARQUES), LUCIANA DOLINSKY (FACULDADE TÉCNICO-EDUCACIONAL SOUZA MARQUES)

Introdução: A hiperplasia adrenal congênita (HAC) é um grupo de doenças autossômicas recessivas caracterizadas pela deficiência em enzimas da síntese de hormônios adrenais. A mais comum é a 21-hidroxilase. Nessa condição tem-se a redução da síntese de cortisol e aldosterona, ocasionando a hiponatremia e hiperpotassemia. Outros sintomas são a hipotensão devida à desidratação, a virilização da genitália externa e puberdade precoce em pacientes do sexo feminino devido ao aumento de testosterona. O Transtorno do Espectro Autista (TEA) pode ocorrer com a exposição excessiva aos hormônios adrenais. Neste trabalho será discutido um caso de HAC da forma clássica em uma criança autista.

Objetivos: Paciente de 9 anos, sexo feminino, estudante, branca, natural de Minas Gerais parto vaginal a termo. No 2º dia de vida, o pediatra identificou genitália ambígua e solicitou dosagem de hormônios e ultrassonografia para confirmar o aparelho genital feminino. No 3º dia, iniciou-se hidrocortisona manipulada para possível HAC, ainda sem confirmação diagnóstica. Durante a internação, foi realizado o uso de hidrocortisona e fludrocortisona. Após 29 dias do nascimento, foi confirmado o diagnóstico de HAC com o teste do pezinho. Condutas medicamentosas adotadas: Hidrocortisona (2,5mg manhã e noite), Fludrocortisona 0,5mg, Ciproterona 25mg e Leuprorrelina via IM a cada 26 dias. Foi orientado suplementação de cloreto de sódio junto à ingesta de leite, que foi suspensa quando a paciente aos 6 meses deu início a dieta com alimentos pastosos. Após 3 meses de idas à assistência médica foi verificada hiponatremia, e para evitar outro quadro de crise adrenal, retornou à suplementação de cloreto de sódio até os 2 anos de idade. Com 2 anos e 6 meses, iniciou acompanhamento em hospital, onde realizou cirurgia para genitália ambígua sem intercorrências. Aos 3 anos, paciente foi diagnosticada com Transtorno do Espectro Autista. Atualmente, utiliza medicamentos para bloqueio da puberdade, devido à idade óssea de 12 anos, avançada em relação à sua idade.

Resultados: O relato da HAC clássica é evidenciado por genitália atípica, associada a crise na adrenal em função da perda de sal. Essa patologia relaciona-se à exposição excessiva a esteroides androgênicos. Estudos mostram que o TEA ocorre 3 vezes mais em meninos que em meninas. É comprovado que o desenvolvimento neurológico do feto é moldado por andrógenos durante a gravidez. A teoria é que o aumento de exposição à testosterona, por exemplo, cause mudança histológica nas áreas CA1 e CA3 do hipocampo e apontando para a conexão com o TEA. Assim, fetos de mulheres com HAC possuem grande risco de desenvolverem TEA.

Conclusão: Dessa forma, a exposição excessiva à andrógenos durante o desenvolvimento fetal da paciente pode ter levado ao diagnóstico de autismo aos 3 anos de idade. Por ser uma doença rara, a relação entre HAC e o autismo tem poucos estudos, portanto esse trabalho revela-se como uma forma de contribuição e incentivo para pesquisas futuras sobre esse tema.

P-055 - PAINEL DE TRIAGEM DE PORTADOR E VARIANTES ASSOCIADAS A RISCO DE SAÚDE AO PORTADOR: UM ESTUDO RETROSPECTIVO DE PREVALÊNCIA PARA CONDUTA GENÉTICA

TACCYANNA MIKULSKI ALI (DIAGNÓSTICOS DA AMÉRICA S.A., DASA, SÃO PAULO-SP, BRASIL), KALINA RN ENDO (DIAGNÓSTICOS DA AMÉRICA S.A., DASA, SÃO PAULO-SP, BRASIL), KEITTY RB PEREIRA (DIAGNÓSTICOS DA AMÉRICA S.A., DASA, SÃO PAULO-SP, BRASIL), FERNANDA G MILANEZI (DIAGNÓSTICOS DA AMÉRICA S.A., DASA, SÃO PAULO-SP, BRASIL), NATALIA JN GONÇALVES (DIAGNÓSTICOS DA AMÉRICA S.A., DASA, SÃO PAULO-SP, BRASIL)

Introdução: Painéis de triagem de portadores normalmente não incluem nenhum distúrbio autossômico dominante (AD), embora alguns portadores heterozigotos de certos distúrbios de autossômicos recessivos (AR) possam manifestar sintomas. Há uma série de genes que aparecem nos painéis de portadores que transmitem riscos à saúde do paciente além daqueles relevantes para o aumento de risco de descendentes afetados. Identificar variantes nesses genes levanta dilemas adicionais de aconselhamento genético familiar.

Objetivos: Avaliar a porcentagem de casos com variantes em genes que causam condições genéticas de herança AR ou ligada ao cromossomo X (LX) que poderiam levar à risco de saúde para os portadores.

Metodologia: Estudo retrospectivo de testes genéticos de portador (Horizon 4 ou 274 genes), para planejamento familiar antes de tratamento de reprodução assistida, entre 2021 e 2022 (24 meses). Avaliamos se os pacientes com resultado positivo no teste apresentaram alguma variante patogênica ou provavelmente patogênica nos seguintes genes reportados na literatura e/ou banco de dados associados à risco de saúde: ATM (risco aumentado de câncer, principalmente mama), NBN (risco aumentado de câncer, principalmente mama), GBA (doença de Parkinson), COL4A4 (hematúria), GJB2 (surdez com herança AD), CFTR (pancreatite), FMR1 (insuficiência ovariana), DMD (cardiomiopatia), GLA (doença cardíaca e hipertensão). A metodologia empregada nos painéis foi o sequenciamento de nova geração (NGS) e genes como FMR1 e DMD foram avaliados por técnicas complementares. A casuística foi composta de 167 pacientes (77,84% mulheres e 22,16% homens), com idade igual ou superior a 18 anos, sem relato ou conhecimento de doenças genéticas na família.

Resultados: 68 pacientes apresentaram pelo menos uma variante patogênica ou provavelmente patogênica detectada de todos os genes analisados (4 ou 274 genes, dependendo do painel). Observamos 5 pacientes com variante em GJB2 (surdez neurossensorial), 5 com variantes em CFTR (um dos casos com variantes em heterozigose composta), 2 pacientes com variante em GBA e uma paciente com 70 repetições CGG em FMR1.

Conclusão: Este levantamento demonstra que cerca de 8% dos pacientes apresentaram variantes em genes que podem aumentar risco de saúde ao indivíduo e não apenas para a prole. Tais distúrbios merecem atenção especial e aconselhamento genético direcionado não apenas para o planejamento familiar mas também para o acompanhamento do indivíduo com o objetivo de estratificar e reduzir o risco de desenvolvimento de alterações genéticas ao longo da vida, demonstrando mais uma vez a importância dos painéis de portador e do correto acompanhamento multidisciplinar incluindo sempre o direcionamento com um geneticista.

P-056 - SÍNDROME DE LABRUNE ASSOCIADA A VARIANTES PATOGENICAS NO GENE SNORD118: ASPECTOS CLÍNICOS E RADIOLÓGICOS

TACIANA SEIXAS MAIA DA SILVA (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), LAÉRCIO MOREIRA CARDOSO-JÚNIOR (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), EMILLY DE JESUS GARCIA ATAIDE (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), CLARA CAMACHO DOS REIS (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), RODRIGO ROSA DE STEFANI (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), AMARO FREIRE DE QUEIROZ JUNIOR (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), GABRIEL DE LELLIS NETO (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), FABIANO DE OLIVEIRA POSWAR (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), KARINA CARVALHO DONIS (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), LAURA BANNACH JARDIM (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE)

Introdução: O gene SNORD118 foi recentemente associado com a tríade radiológica de cistos, calcificações e encefalopatia cerebral [1], também conhecido como síndrome de Labrune. Neste relato apresentamos o caso de uma criança com variantes patogênicas em heterozigose composta no gene SNORD118 que permite a expansão do fenótipo e reconhecimento da condição.

Objetivos: Paciente feminina, pais não consanguíneos, nascida prematura e com atraso do desenvolvimento motor e verbal de partida. Iniciou com 5 anos quadro de regressão neurológica progressiva, não sendo mais capaz de formar frases e se comunicando apenas com gestos e dissílabos, bradipsiquia, estrabismo divergente em olho direito, crises epiléticas tônico-clônicas generalizadas e redução de força em hemisfério esquerdo. Foi encaminhada para o Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre para investigação, sendo identificado adicionalmente ataxia e marcha ceifante com componente espástico em hemisfério esquerdo, associada a movimento de bacia de quadril, reflexos vivos em hemisfério esquerdo e hipotonia axial. Ressonância magnética de encéfalo identificou extensas calcificações comprometendo predominantemente substância branca subcortical difusa, núcleos da base e hemisférios cerebelares, lesão cística na substância branca encefálica à direita, medindo cerca de 4,4 x 3,9 x 3,9 cm, com compressão do ventrículo lateral direito e III ventrículo, desvio da linha média, extensas áreas de hipersinal em T2 e FLAIR na substância branca dos hemisférios cerebrais e cerebelares.

Conclusão: Discussão: Devido à suspeita clínica e radiológica de síndrome de Labrune foi realizado sequenciamento de painel que incluía 698 genes associados a leucoencefalopatias, identificando duas variantes patogênicas, em trans, no gene SNORD118 [NR_033294.1]: n.72A>G (RNA change) e n.8G>C (RNA change). Trata-se de uma condição autossômica recessiva caracterizada por afetar de modo progressivo os núcleos cerebelares e gânglios da base. A tríade radiológica clássica no encéfalo é leucoencefalopatia, cistos e calcificações. Suas manifestações em geral envolvem crises epiléticas, sinais piramidais, sinais extrapiramidais e declínio cognitivo, com variação fenotípica frequente devido ao tamanho das lesões e seu posicionamento. Conclusão: A presente descrição amplia o conhecimento clínico relacionado ao SNORD118, uma condição neurológica com manifestações variáveis e sem relatos de variantes frequentes na população brasileira.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER

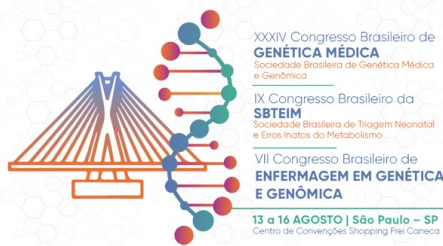
P-057 - ATRASO DO DESENVOLVIMENTO, RESTRIÇÃO DE CRESCIMENTO, DISMORFIAS E NEUROPATIA RELACIONADO AO GENE MORC2.

TACIANA SEIXAS MAIA DA SILVA (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), LAÉRCIO MOREIRA CARDOSO-JÚNIOR (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), EMILLY DE JESUS GARCIA ATAIDE (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), CLARA CAMACHO DOS REIS (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), RODRIGO ROSA DE STEFANI (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), AMARO FREIRE DE QUEIROZ JUNIOR (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), CAROLINA FISCHINGER MOURA DE SOUZA (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), KARINA CARVALHO DONIS (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), JONAS ALEX MORALES SAUTE (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE)

Introdução: O gene MORC2, associado à doença de Charcot-Marie-Tooth axonal tipo 2Z, foi recentemente associado com um segundo fenótipo clínico, com alterações dismorfológicas e de desenvolvimento. Neste relato apresentamos o caso de uma criança com variante de novo no gene MORC2 que permite a expansão do fenótipo da condição.

Objetivos: Paciente masculino, pais não consanguíneos, iniciou com quadro de regressão do desenvolvimento neuropsicomotor e microcefalia após 01 ano de idade, além de hipotrofismo generalizado. Foi avaliado em nosso serviço aos 5 anos de idade sendo identificado adicionalmente desnutrição grave, tetraplegia, nariz proeminente, anquilose de cotovelo e joelhos, camptodactilia distal em mãos, microcefalia com estreitamento bitemporal e padrão de acometimento neurológico sugestivo de neuropatia motora. Ressonância magnética de encéfalo com redução volumétrica dos hemisférios cerebelares e verticalização do esplênio do corpo caloso e em eletroneuromiografia achados sugestivos de disfunção do neurônio motor inferior.

Conclusão: Discussão: Devido à suspeita de doença neurológica e regressão do desenvolvimento, foi realizado sequenciamento de exoma, tendo sido identificada variante patogênica em heterozigose no gene MORC2 [NM_001303257.2]: c.1271C>G (p.Thr424Arg). A associação de atraso do desenvolvimento, restrição de crescimento, dismorfias e neuropatia relacionadas com o gene MORC2 é uma condição genética autossômica dominante com quadro clínico variável. Os principais achados são: atraso do desenvolvimento, podendo ser motor ou com alteração cognitiva, ambos em graus variáveis, baixa estatura e dificuldades alimentares como refluxo, dismorfias, como palato alto, face alongada e microcefalia, atrofia e fraqueza muscular devido a neuropatia. Conclusão: A presente descrição amplia o fenótipo clínico das doenças relacionadas ao MORC2, uma condição previamente apenas associada à doença de Charcot-Marie-Tooth, com sobreposição de sinais e sintomas em seus fenótipos descritos.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER

P-058 - SCREENING FOR GENETIC VARIANTS ASSOCIATED WITH INNER EAR MALFORMATIONS

ALLAN ANJOS-MONTEIRO (HOSPITAL DAS CLÍNICAS- FMUSP), VINICIUS MELLO (HOSPITAL DAS CLÍNICAS- FMUSP), DANILLO ALENCAR-COUTINHO (HOSPITAL DAS CLÍNICAS- FMUSP), JEANNE OITICICA (HOSPITAL DAS CLÍNICAS- FMUSP), RICARDO BENTO (HOSPITAL DAS CLÍNICAS- FMUSP), ANA BATISSOCO (HOSPITAL DAS CLÍNICAS- FMUSP), KARINA LEZIROVITZ (HOSPITAL DAS CLÍNICAS- FMUSP)

Introdução: Hearing loss is the most common sensory defect in humans, about 50% of cases have a genetic etiology. The SLC26A4 gene is the second most frequent cause of autosomal recessive hearing loss, with syndromic and non-syndromic forms. Both forms show inner ear malformations (IEM), and enlarged vestibular aqueduct (EVA). Patients screened for SLC26A4 are classified according to the presence of genetic variants, namely: Biallelic pathogenic variants (M2), the monoallelic variants (M1), and absence of variants (M0). Recently, the presence of a haplotype entitled CEVA (Caucasian EVA) has been described by different research groups with high frequency in subjects classified as M1 or M0. The CEVA is composed of 12 single nucleotide polymorphism (SNPs) located upstream to the SLC26A4 gene and is believed to carry another recessive pathogenic allele of SLC26A4. Given the great miscegenation of the Brazilian population that has an important Caucasian European contribution, which is also observed in the diversity of genes and variants associated with hearing loss, determining the frequency of this haplotype among a Brazilian cohort can support its association with EVA and provides new insights into the genotype-phenotype correlations in the IEM.

Objetivos: The objective of this project is to contribute to the elucidation of the genetic cause in patients with inner ear malformations, as routine screening did not identify a biallelic pathogenic variants. The strategy was to search for the CEVA haplotype by genotyping 12 SNPs through Sanger Sequencing in patients with IEM. In cases with only one recessive allele (identified genetic variant or CEVA haplotype), search for CNVs by qPCR and confirmation of breakpoints by Sanger sequencing.

Metodologia: The chromosomal regions flanking each one of the 12 CEVA haplotype SNPs was amplified by PCR, with primers designed using the Primer-Blast tool. After exosap purification of the PCR product, Sanger sequencing was performed using one of the primers used in the PCR reaction and the ABI BigDye® Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit. Ethanol, sodium acetate, EDTA was used for precipitation of the sequencing products, which were run on the ABI3500 sequencing device.

Resultados: Among 582 hearing-impaired subjects, fifteen were selected for SLC26A4 investigation. Biallelic pathogenic variants were found in three, whereas one had only one variant of unknown significance. Of the twelve remaining probands (M1 and M0), the CEVA haplotype was observed in two M0 probands in heterozygosis (2/24 alleles – 8%), in one of them, a recombinant haplotype with only nine SNPs was found, the other had the complete haplotype. This frequency of 8% is much higher than the observed in the general Brazilian population (AbraOM, mean of 2,6%.)

Conclusão: Our study is in line with the previous one that associated this haplotype with IEM. Subsequent evaluation by qPCR of possible may shed more light in this association.

P-059 - SÍNDROME DE TURNER: UMA CONDIÇÃO DE MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS PRECOSES FREQUENTEMENTE DIAGNOSTICADA APENAS NA IDADE ADULTA

MAURÍCIO ROUVEL NUNES (UFCSPA), TIAGO GODOI PEREIRA (UFCSPA), HENRY DUTRA CORREIA (UFCSPA), LÍVIA POLISSENI COTTA NASCIMENTO (UFCSPA), VICTÓRIA FEITOSA MUNIZ (UFCSPA), MARCELA RODRIGUES NUNES (UFCSPA), BRUNA BAIERLE GUARANÁ (UFCSPA), CARLA GRAZIADIO (UFCSPA), PAULO RICARDO GAZZOLA ZEN (UFCSPA), RAFAEL FABIANO MACHADO ROSA (UFCSPA)

Introdução: A síndrome de Turner (ST) é uma condição genética observada em 1 para cada 2.500-3.000 nascidos vivos do sexo feminino. Ela se caracteriza pela falta de um segundo cromossomo sexual normal. Clinicamente, as pacientes apresentam um fenótipo variável, que em certas situações se limita a baixa estatura.

Objetivos: Verificar a frequência, o motivo do encaminhamento e os achados do cariotipo de pacientes diagnosticadas com ST em nosso Serviço.

Metodologia: A amostra foi constituída de pacientes diagnosticadas no Serviço de Genética Clínica da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA)/Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (SCMPA), no período de janeiro de 1975 a junho de 2008. Realizou-se uma análise através da revisão dos seus prontuários, com coleta de dados clínicos e do cariotipo.

Resultados: Dos 9.773 pacientes avaliados pelo Serviço neste período, 117 (1%) foram diagnosticadas com ST. A idade no momento da primeira avaliação variou de 1 dia a 59 anos. Dezesesseis delas (14%) encontravam-se no primeiro ano de vida, 20 (17%) possuíam entre 1 e 10 anos, 39 (33%) entre 10 e 16 anos e 42 (36%) acima dos 16 anos. A maior parte já veio encaminhada por suspeita de ST (63%). Cerca de metade delas (54%) foi encaminhada pela Endocrinologia, 25% pela Pediatria, 9% pela Ginecologia e 12% por outras especialidades. A constituição 45,X foi a preponderante (N=55). As demais pacientes apresentavam mosaicismos (N=43) e/ou alterações estruturais envolvendo o braço curto do cromossomo X (N=48).

Conclusão: O percentual de pacientes com ST encontrado reforça a importância do reconhecimento desta condição na prática clínica diária. A frequência dos achados cariotípicos foi concordante com os da literatura. Talvez devido à variabilidade fenotípica, um percentual significativo das pacientes foi identificado tardiamente, em especial na idade adulta, o que apresenta importantes implicações sobre o seu manejo e tratamento. Isso se torna bastante grave e preocupante diante das diferentes terapias e benefícios que elas poderiam ter recebido, caso o diagnóstico tivesse sido precoce.

P-060 - ALTERAÇÕES CARDÍACAS EM PACIENTES COM SÍNDROME DE DOWN

MAURÍCIO ROUVEL NUNES (UFCSPA), TIAGO GODOI PEREIRA (UFCSPA), MARINA DA ROCHA BESSON (UFCSPA), ERNANI BOHRER DA ROSA (UFCSPA), DANIELLE BERNARDI SILVEIRA (UFCSPA), JAMILE DUTRA CORREIA (UFCSPA), SIMONE TRAVI CANABARRO (UFCSPA), ANA PAULA VANZ (FACCAT), RAFAEL FABIANO MACHADO ROSA (UFCSPA), PAULO RICARDO GAZZOLA ZEN (UFCSPA)

Introdução: A síndrome de Down (SD) é uma doença genética comum que frequentemente cursa com cardiopatia congênita (CC). A frequência destes defeitos é variável, contudo, destacam-se o defeito do septo atrioventricular e as comunicações interatrial e interventricular. Os avanços, principalmente no manejo e no tratamento das CCs, ocorridos nas últimas décadas têm proporcionado uma melhora tanto na expectativa como na qualidade de vida desses pacientes.

Objetivos: Verificar os achados cardiológicos de uma amostra de indivíduos com SD.

Metodologia: A amostra foi composta por pacientes atendidos em um Serviço de Genética Clínica, no período entre 1994 e 2008. Coletaram-se dados clínicos, de forma retrospectiva, a partir dos seu prontuários, dando-se ênfase à avaliação cardiológica e ao resultado do cariotipo.

Resultados: Duzentos e noventa e nove pacientes compuseram a amostra, sendo 166 deles (55,5%) do sexo masculino. A sua idade média na primeira avaliação foi de 23,4 dias. A alteração cariotípica predominante foi a trissomia livre do cromossomo 21, observada em 288 pacientes (96%). Alterações estruturais foram verificadas em 3% e mosaicismo em 1%. Do total, 232 pacientes foram submetidos à avaliação cardíaca, sendo que em 160 (69%) foram identificadas alterações ao exame físico. Daqueles com descrição de ausculta cardíaca normal (32%), 41 foram submetidos à ecocardiografia e anormalidades foram observadas em 3 casos (7,3%) . Dos pacientes com exame físico anormal (68%), 151 foram submetidos à ecocardiografia, sendo que todos apresentavam alguma alteração (100%). Assim, do total de pacientes avaliados, 154 (66%) apresentavam CCs. Os principais defeitos observados foram: defeito de septo atrioventricular (26,3%), comunicação interatrial (25,9%), comunicação interventricular (n=38) e persistência do canal arterial (16,4%). A tetralogia de Fallot foi verificada também em 16,4% dos casos, a estenose pulmonar em 3%, a atresia pulmonar em 0,4% e a anomalia de Ebstein em 0,4%.

Conclusão: a frequência de alterações encontrada em nosso estudo (66%) foi superior à usualmente descrita na literatura (40-50%). Isso pode ter relação com o fato do estudo ter sido realizado em um centro terciário, ou mesmo por termos incluído somente os pacientes com avaliação cardiológica na análise. De qualquer forma, nossos resultados reforçam a importância da avaliação cardíaca em indivíduos com SD. Chamou-nos atenção que um número significativo de pacientes (22% em nossa amostra) não havia sido ainda avaliado, o que pode ter consequências importantes sobre a sua evolução e o seu prognóstico.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER

P-061 - WHOLE-EXOME SEQUENCING FOR DIAGNOSTIC INVESTIGATION IN 247 PROBANDS FROM THE BRAZILIAN PUBLIC HEALTH SYSTEM (SUS)

BRUNO DE OLIVEIRA STEPHAN (ICR - HC/FMUSP), MATHEUS CASTRO ARAÚJO (ICR - HC/FMUSP), VITÓRIA PELEGRINO DO VAL (ICR - HC/FMUSP), JÚLIA ABRAHÃO (ICR - HC/FMUSP), JULIANA DUQUE LEÃO (ICR - HC/FMUSP), DÉBORA SOTYRIOS SOUZA PEGOS (ICR - HC/FMUSP), RACHEL SAYURI HONJO (ICR - HC/FMUSP), DÉBORA BERTOLA (ICR - HC/FMUSP), NAOMICHI MATSUMOTO (YOKOHAMA UNIVERSITY), CHONG KIM (ICR - HC/FMUSP)

Introdução: Etiologic confirmation of unknown genetic disorders is essential for genetic counseling, especially for children with intellectual disability and/or congenital anomalies. As a broad range test, whole-exome sequencing (WES) has revolutionized the diagnosis of such rare diseases. Unfortunately, this method remains overall absent inside the Brazilian Public Health System (SUS), with families often depending on the uncertainty of small research projects.

Objetivos: This study aims to describe the major clinical and molecular findings within a sample of Brazilian children with suspicion of rare genetic disorders.

Metodologia: We selected families from our Genetics unit at ICr – HC/FMUSP, all of them with at least one child with multiple congenital anomalies and/or intellectual disability due to unknown genetic etiology, despite coming from various regions of Brazil, they were all evaluated and followed-up at our service in São Paulo. Blood samples were collected from the probands and their parents, then submitted to whole-exome sequencing (WES), which were analyzed by our partners at Yokohama University in Japan. Genetic counseling was performed by our clinical geneticists both before and after receiving the results of exams, whenever necessary, additional testing of the relatives was realized, either through Sanger sequencing or WES.

Resultados: Between February 2017 and April 2022, from a total of 247 probands, we detected 115 positive cases (46,5%) of genetic rare disorders, most of them with dysmorphic features and variable degree of intellectual disability. The majority of mutations were found in over a hundred different genes, with de novo occurrence confirmed in 38 families, we point out some of these variants had never been described before in the literature, such as the cases related to the genes BRF1 and SLC35A3. Though autosomal dominant was the most frequent pattern of inheritance, autosomal recessive disorders were present in 27 families, as well as X-linked disorders in other 6 ones, another 7 cases were secondary to copy number variants (CNVs). Furthermore, at least seven families there had more than one sibling affected with the same genetic disorder. Additionally, inconclusive results, including variants of uncertain significance (VUS), were present in at least 5 families. Nevertheless, we could not find any relevant variant in the remaining 127 families (51,4%), which received a negative result and will be considered for reanalysis.

Conclusão: Our data corroborates the importance of WES whenever there is suspicion of rare genetic disorder. In this scenario, our positivity rate was near 50%, in concordance with main diagnostic yield observed in various studies around the world (usually between 20-50%, a recent meta-analysis from Manickam et al. in 2021 estimated a general positivity rate of 34%). Finally, to our knowledge, this cohort of children submitted to WES without previous diagnostic confirmation is the first focused in patients from the Brazilian Public Health System (SUS).



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER

P-062 - A FAMILIAL CASE OF VASCULAR EHLERS-DANLOS SYNDROME WITH NONCOMPACTION CARDIOMYOPATHY: A RARE ASSOCIATION

BRUNO DE OLIVEIRA STEPHAN (INCOR - HC/FMUSP), LUCAS VIEIRA PIRES LACERDA (INCOR - HC/FMUSP), BIANCA DOMIT WERNER LINNENKAMP (INCOR - HC/FMUSP), SIMEI NHIME (INCOR - HC/FMUSP), MARCELO SZEMERETA (INCOR - HC/FMUSP), FERNANDA ALMEIDA ANDRADE (INCOR - HC/FMUSP), RACHEL SAYURI HONJO (INCOR - HC/FMUSP), EMANUELLE LEONÍLIA MARQUES (INCOR - HC/FMUSP), MARIANA LOMBARDI PERES DE CARVALHO (INCOR - HC/FMUSP), JOSÉ EDUARDO KRIEGER (INCOR - HC/FMUSP)

Introdução: Vascular Ehlers-Danlos syndrome (or type IV EDS) is a well-known connective tissue disorder associated with an increased risk of vascular or organ rupture. While primary heart-related complications such as cardiomyopathies are uncommon in these patients, we present an unusual case of a familial type IV EDS with noncompaction cardiomyopathy (NCM), affecting multiple relatives.

Objetivos: We report the case of a 9-year-old boy with a personal suspicion and family history of NCM who was referred for genetic investigation.

Metodologia: Whole-exome sequencing (WES) was performed at our Precision Medicine center (CardioGen) at INCOR - HC/FMUSP. Environmental causes of cardiomyopathy were ruled out, including negative testing for Chagas disease. The analysis was conducted by clinical geneticists and reviewed by our team of cardiologists. Following the availability of results and genetic counseling, Sanger sequencing of the identified familial variant was offered to at-risk relatives.

Resultados: Despite regular follow-up and echocardiograms indicating increased trabeculation in the apical region since the age of two, the child remained asymptomatic until the age of 8 when he started experiencing unspecific chronic thoracic pain. Molecular investigation revealed a rare heterozygous missense variant in exon 16 of the COL3A1 gene, located within a functional domain. This variant was not found in major population databases and in silico predictors suggested its deleterious effect (REVEL = 0.97), with a previously reported likely pathogenic variant in the same codon. The patient's parents and sister did not exhibit signs of the disease, but two maternal uncles had been diagnosed with NCM, one of whom passed away at age 34. The patient's maternal grandmother also died from cardiac congestive failure.

Conclusão: Type IV EDS typically manifests with a significant personal or family history of vascular dissection and organ rupture, along with minor features such as joint hypermobility, easy bruising, thin translucent skin, and characteristic facial dysmorphism. Although screening protocols for type IV EDS are not standardized, noninvasive imaging such as ultrasound examination and angiogram, as well as regular blood pressure monitoring, are commonly used for aortic surveillance. Consequently, performing an echocardiogram in these patients is crucial. However, as previously described by Lan et al. in 2018, mutations in the COL3A1 gene can also lead to severe cardiac lesions, including left ventricular noncompaction. Our familial case of type IV EDS with NCM supports the notion that this cardiac finding can have lethal consequences similar to arterial rupture and may even present before adulthood. Therefore, we strongly recommend that cardiologists carefully assess cardiac findings in echocardiograms of patients diagnosed with type IV EDS and urge geneticists to pay special attention to variants in the COL3A1 gene in patients with cardiomyopathy.

P-063 - BASES GENÉTICAS DA EPIDERMÓLISE BOLHOSA EM UM SERVIÇO DE REFERÊNCIA EM DOENÇAS RARAS NA BAHIA - IDENTIFICAÇÃO DE UM CLUSTER

MARCELE FONTENELLE BASTOS (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR EDGARD SANTOS (HUPES/UFBA)), ANA CAMILA MENDES ANDRADE (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR EDGARD SANTOS (HUPES/UFBA)), PAULA BRITO (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR EDGARD SANTOS (HUPES/UFBA)), VINICIUS LIMA FERRAZ (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR EDGARD SANTOS (HUPES/UFBA)), MARIA EFIGÊNIA LEITE (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR EDGARD SANTOS (HUPES/UFBA)), NEY BOA-SORTE (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR EDGARD SANTOS (HUPES/UFBA)), ANGELINA XAVIER ACOSTA (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR EDGARD SANTOS (HUPES/UFBA))

Introdução: A epidermólise bolhosa (EB) hereditária engloba um grupo de doenças raras de origem genética, clinicamente e geneticamente heterogêneas, caracterizadas por fragilidade cutânea, formação de bolhas na pele e membranas mucosas. Está associada com pelo menos 16 genes que codificam proteínas responsáveis pela integridade estrutural da pele, sendo classificada em quatro tipos principais com base em características clínicas, níveis de gravidade e localização das bolhas na pele.

Objetivos: Estudos genéticos sobre esta doença no Brasil são escassos, sendo assim, este trabalho visa caracterizar as bases genéticas da EB em pacientes atendidos em um serviço de referência em doenças raras (SRDR) de Salvador/BA.

Metodologia: Um total de 37 pacientes participaram desse estudo. Os participantes foram atendidos no SRDR do Hospital Universitário Professor Edgard Santos (HUPES/UFBA) e incluídos no Projeto Genomas Raros (PGR) para sequenciamento do genoma completo (WGS). O WGS dos pacientes foi realizado no Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE), centro coordenador do PGR, utilizando a plataforma NovaSeq® 6000 da illumina®. Os dados provenientes do sequenciamento foram processados para detecção de variantes pontuais (SNV), pequenas inserções e deleções (small indel), alterações de número de cópias (CNV) e variantes estruturais (SV), conforme pipeline de bioinformática validado pelo HIAE.

Resultados: A avaliação das variantes patogênicas e provavelmente patogênicas na amostra estudada encontrou um total de 24 variantes distintas, sendo 6 delas possivelmente novas alterações. As variantes foram identificadas em 6 genes: COL17A1(1), COL7A1(15), LAMB3(4), KRT5 (1), KRT14 (2), KLHL24 (1) e foram do tipo small indel (8) e do tipo SNV (16). A variante mais frequente foi a c.5047C>T(p.Arg1683Ter) no gene COL7A1. Essa alteração representou 40,5% do total de alelos encontrados no estudo, sendo 75% em homozigose. Aproximadamente 87% dos pacientes com esta variante são provenientes de um único núcleo regional de saúde o do Sudoeste da Bahia.

Conclusão: Neste estudo descreve-se pela primeira vez o perfil genético dos pacientes de EB na Bahia, contribuindo para um melhor entendimento dos mecanismos subjacentes à patogênese da doença, auxiliando no diagnóstico e aconselhamento genético precisos. Com a observação da alta frequência do alelo c.5047C>T(p.Arg1683Ter), há forte indicação de se tratar de um cluster na região do núcleo regional de saúde do Sudoeste da Bahia. Desta forma, estes resultados apontam para uma necessidade de se estabelecer uma atenção em saúde de forma regionalizada, de acordo com o perfil de ocorrência dessa condição rara.

P-064 - SÍNDROME DE NOONAN: RELATO DE EXPERIÊNCIA DO SERVIÇO DE REFERÊNCIA EM DOENÇAS RARAS HOSPITAL UNIVERSITÁRIO BETTINA FERRO DE SOUZA – UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ.

HISLEN PIMENTEL (CENTRO UNIVERSITÁRIO METROPOLITANO DA AMAZÔNIA), ISABEL CRISTINA SOUZA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), MADACILINA TEIXEIRA (CENTRO UNIVERSITÁRIO METROPOLITANO DA AMAZÔNIA), LUIZ CARLOS SANTANA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ)

Introdução: A síndrome de Noonan (SN) é uma doença rara de origem genética com padrão de herança autossômica dominante, apresentando uma prevalência de 1/1.000 a 2.500 nascidos vivos. Os indivíduos com SN possuem baixa estatura pós-natal em 50% dos casos, as alterações faciais como hipertelorismo ocular, fendas palpebrais anti-mangólicas, pregas epicêntricas, ptose palpebral, orelhas de baixa implantação e dimórficas, pescoço curto ou alado, anomalias esqueléticas, cardiopatia congênita, hematológicas, atraso no desenvolvimento, desempenho cognitivo variável.

Objetivos: Paciente veio encaminhada por Unidade Básica de Saúde para o ambulatório de genética por apresentar hematêmese, dores ósseas na região distal dos membros inferiores e superiores. É acompanhada desde os 3 anos no ambulatório de genética do HUBFS. O diagnóstico clínico conclusivo de SN, pelas características faciais com face triangular, pescoço curto e alado, hipertelorismo, boca com lábios grossos, fendas palpebrais anti-mongólicas, ptose palpebral, orelhas aladas com rotação posterior e simplificadas, hipertelorismo mamário, anomalias dentárias com palato arqueado e estreito, má oclusão dentária e apinhamento, cabelos finos e encaracolados. Segue em acompanhamento atualmente com a genética, neurologia, otorrinolaringologista, oftalmologista, cardiologia, reumatologista, hematologista, psiquiatra e psicologia por apresentar dores ósseas, hematêmese, fibromialgia e TDAH.

Resultados: Aos 26 anos o diagnóstico clínico foi confirmado com a identificação da variante Chr2:39.023.136 CCAT>CO, gene SOS1, considerada provavelmente patogênica.

Conclusão: Esta variante é bastante rara ocorrendo como um evento mutacional de “novo” associado a SN4. As variantes patogênicas em heterozigose no gene SOS1 está associada clinicamente a outros achados o qual incluem pescoço alado, deformidade esternal com pectus carinatum superior e excavatum inferior, defeitos da coagulação, displasias linfáticas e anormalidades oculares. Aproximadamente 13% dos indivíduos com esta condição, têm mutação em SOS1. A grande variabilidade na apresentação clínica contribui para que o diagnóstico seja estabelecido apenas na vida adulta, assim como ocorre neste ambulatório a dificuldade de acesso a testes moleculares, vários casos de SN continuam apenas com diagnóstico clínico a ser confirmado.

P-065 - O GENE CCR5 E SUA RELAÇÃO COM A COVID-19: EXPLORANDO O RS1799987

MARIANA RIBEIRO DE CARVALHO (UFPA), JOAO RICARDO GUERREIRO DUARTE (UFPA), ANTONIO CARLOS ROSARIO VALLINOTO (UFPA), FERNANDA ANDREZA DE PINHO LOTT FIGUEIREDO (UFPA), JOAO FARIAS GUERREIRO (UFPA)

Introdução: A Pandemia de COVID-19 desencadeada pelo SARS-COV-2 demonstrou ser um dos grandes problemas enfrentados atualmente pelo sistema de saúde, principalmente quanto às diferentes respostas imunológicas na população. É conhecida a importância dos receptores de quimiocinas nas respostas inflamatórias, entretanto, ainda sabe-se pouco a respeito dos níveis de expressão desses receptores em associação à susceptibilidade no desenvolvimento de várias doenças, como: COVID-19.

Objetivos: O objetivo deste trabalho foi avaliar a frequência do rs1799987 em indivíduos sintomáticos e assintomáticos para a infecção pelo SARS-CoV-2, e o possível papel na gravidade à COVID-19.

Metodologia: O estudo foi aprovado pelo Comitê Nacional de Ética (CAEE: 33470020.1001.0018, número de protocolo n9702, 2.190.330). Após o aceite e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, os pacientes forneceram amostra de sangue para o estudo genético. A análise foi realizada a partir do sangue periférico de indivíduos residentes em Belém, (Pará/Brasil) acima de 18 anos, não vacinados até o momento da coleta, com diagnóstico positivo para COVID-19 por RT-PCR ou teste de antígeno. Os pacientes foram separados em quatro grupos conforme a gravidade de sua situação: Assintomáticos (AS), sintomáticos leves (SL), sintomáticos moderados (SM) e sintomáticos graves (SG). O polimorfismo rs1799987 foi identificado por meio de ensaio de genotipagem TaqMan SNP (Thermo Fisher Scientific). Os dados foram tabulados no Excel e transferidos para o programa SPSS, onde foram calculados por contagem simples e o equilíbrio de Hardy-Weinberg (HWE) verificado utilizando o software Bioestat.

Resultados: Foram analisados 311 indivíduos de ambos os gêneros com idade média de 47 anos (21 a 86 anos). Na análise do polimorfismo, teve-se que 71 possuíam genótipos GG, 229 eram heterozigotos GA, 11 homozigotos AA. Quanto à classificação de gravidade, somente 5 foram AS, 161 SL, 51 SM e 94 SG. A amostra não tem diferenças estatisticamente significativas entre os gêneros. Porém, observamos diferenças estatisticamente significativas quando comparamos os genótipos entre os grupos SL x SG ($p= 0,0143$) e SM x SG ($p= 0,0151$).

Conclusão: Com base nas análises feitas, concluiu-se que as diferenças significativas observadas entre os grupos SL x SG ($p= 0,0143$) e SM x SG ($p= 0,0151$) podem ser devido elevada prevalência do genótipo heterozigoto para o rs1799987, validando dados de estudos anteriores que mostram o alelo A com um possível papel na susceptibilidade à infecção por SARS-CoV-2. Além disso, infere-se que a maior diferença foi observada para o genótipo heterozigoto sugerindo uma forte associação da presença isolada do alelo ao maior risco para formas graves da COVID-19.

P-066 - A REAL-WORLD ANALYSIS OF AN XLMTM PATIENT COHORT FROM THE MTM CNM INTERNATIONAL PATIENT REGISTRY

CHIARA MARINI-BETTOLO (THE JOHN WALTON MUSCULAR DYSTROPHY RESEARCH CENTRE, TRANSLATIONAL AND CLINICAL RESEARCH INSTITUTE), ANA BUJ BELLO (GENETHON), FARYN SOLOMON (ASTELLAS GENE THERAPIES), JESS PAGE (THE JOHN WALTON MUSCULAR DYSTROPHY RESEARCH CENTRE, TRANSLATIONAL AND CLINICAL RESEARCH INSTITUTE), TMIRAH HASELKORN (ASTELLAS GENE THERAPIES), IOANNA PANGOU (THE JOHN WALTON MUSCULAR DYSTROPHY RESEARCH CENTRE, TRANSLATIONAL AND CLINICAL RESEARCH INSTITUTE), JULIE COATS (ASTELLAS GENE THERAPIES), JOANNE BULLIVANT (THE JOHN WALTON MUSCULAR DYSTROPHY RESEARCH CENTRE, TRANSLATIONAL AND CLINICAL RESEARCH INSTITUTE), JAMES DOWLING (THE HOSPITAL FOR SICK CHILDREN), KENNEDY KIRK (ASTELLAS GENE THERAPIES)

Introdução: X-linked myotubular myopathy (XLMTM) is a rare genetic neuromuscular disorder for which there are limited real-world data.

Objetivos: We aimed to describe demographic and clinical characteristics of male patients with XLMTM in the Myotubular Myopathy (MTM) and Centronuclear Myopathy (CNM) Patient Registry.

Metodologia: We performed a cross-sectional analysis of a genetically confirmed, living male patient cohort with XLMTM from the international MTM and CNM Patient Registry. As the data are patient-entered, some analyses had different denominators due to varying response rates for certain questions. Results were de-identified and reported at the aggregate level from patients' most recent data entry. Analyses were not performed for response rates 8804,2 patients. Data lock was on July 22nd, 2022.

Resultados: A total of N=88 patients were included. Mean age was 11.7 years (range: 0 to 59 years). Mean age at genetic report was 4.1 years (range: 0 to 46 years) for n=73 responding patients. Fifty-four of 85 responding patients (63.5%) had received a muscle biopsy. Best motor milestone reported by patients (n=79) was 43.2% unable to sit or walk without support, 7.4% able to walk supported, 16.1% able to sit on their own, 21.0% able walk on their own, and 12.4% unknown. Of 88 patients, most (73.9%) reported requiring ventilation at birth, approximately 45.5% reported currently utilizing ventilation 8805,16 hours/day, 25.0% utilized <16 hours/day, including while sleeping and awake, 9.1% utilized ventilation <16 hours/day, but only while sleeping, and 10.2% did not utilize ventilation. Of 82 responses, 58.5% reported feeding tube only, 30.5% reported no feeding tube, and 11% reported a gastric or nasal tube with some oral feeding. Of 81 responses, 55.6%, 4.9%, and 29.6% reported using a wheelchair all the time, some of the time, and never, respectively.

Conclusão: The MTM-CNM Patient Registry provides a unique opportunity to examine real-world data in patients with XLMTM with evidence of varying severity. Data suggest that the disease burden of XLMTM is substantial, with most patients experiencing limited motor function and requiring respiratory support at birth and in daily life. Use of assistive devices and gastric or nasal tubes was common. Limitations include varying response rates, missing data, and the cross-sectional nature of this analysis. These data contribute to the understanding of XLMTM and highlight the need for improved treatments for these patients.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER

P-067 - RELATO DE CASO: SÍNDROME BAIXA ESTATURA-MICROGNATIA (SMMG)

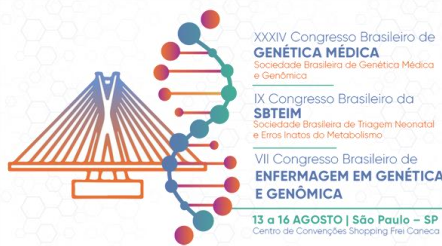
LUCIANA VINHAL DOS SANTOS FERREIRA (HC-UFGM), RODRIGO REZENDE ARANTES (HC-UFGM), DANIELLE ELEFTHÉRIO NORONHA (HC-UFGM), LETÍCIA LIMA LEÃO (HC-UFGM)

Introdução: A Síndrome Baixa Estatura-Micrognatía (SSMG) é uma condição rara, de herança autossômica dominante, causada por variantes patogênicas no gene ARCN1, localizado no cromossomo 11q23.3. O fenótipo está relacionado a alterações ósseas, como baixa estatura, rizomelia, microcefalia, micrognatía grave, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, convulsões, frouxidão articular, fenda palatina, além de catarata, hepatoblastoma, alterações do sistema geniturinário em pacientes do sexo masculino, elevações transitórias de enzimas hepáticas, anormalidades da glicosilação e dismorfismos.

Objetivos: Paciente de 5 anos, sexo masculino, filho único de casal jovem, sadio e não consanguíneo. Durante a gestação, foi observado crescimento intrauterino restrito. Nasceu prematuro e microssômico. Evoluiu com baixa estatura e atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, principalmente da fala. Aos 3 anos, apresentou episódio súbito de ataxia e paresia com regressão espontânea dos sintomas. A RNM de encéfalo evidenciou alterações de substância branca. Apresentou outros cinco episódios de ataxia e paresia com retorno de funções motoras. Ao exame morfológico, observamos: baixa estatura, rizomelia, microcefalia, implantação baixa de cabelos na frente, diâmetro biparietal diminuído, orelhas de implantação baixa, fendas palpebrais alongadas, cílios volumosos, ptose palpebral bilateral, filtro nasolabial longo e pouco marcado, lábio superior fino, comissuras labiais inclinadas para baixo, micrognatía e displasia de esmalte dentário, como dismorfismos mais marcantes. O cariótipo e array-CGH foram normais. O sequenciamento do exoma identificou variante patogênica em heterozigose no gene ARCN1 c.1099C>T, p.Gln367*.

Resultados: A SSMG é uma doença que, além dos dismorfismos e alterações esqueléticas, apresenta alterações metabólicas e neurológicas. Variantes de novo de perda de função no gene ARCN1 já foram associadas a SSMG. Ele é responsável por codificar a proteína delta-COP que é um componente do complexo coatômero COP1. Este complexo está envolvido no tráfego vesicular retrógrado do complexo de Golgi para o retículo endoplasmático e a proteína delta-COP está relacionada com a glicosilação. Em momentos de estresse, como febre, foi observado a ocorrência de deficiência transitória de glicosilação o que explicaria os sintomas intermitentes.

Conclusão: A SSMG é uma doença rara que apresenta fenótipo ainda pouco compreendido, principalmente, em relação aos defeitos da glicosilação. Essas alterações são potencialmente graves e, por isso, estabelecer um diagnóstico torna-se importante para melhor manejo do paciente.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER

P-068 - AN ILLUSTRATIVE CASE OF KCNK9 IMPRINTING SYNDROME: HIGHLIGHTS ON A RARE NEURODEVELOPMENTAL DISORDER

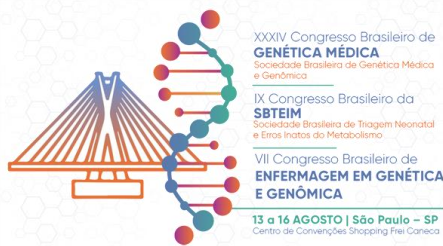
BRUNO MARCARINI (INSTITUTO DA CRIANÇA, HCFMUSP), KELLY BAGANTINI (CENTRO DE PESQUISA SOBRE O GENOMA HUMANO E CÉLULAS TRONCO, INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS, USP), CLAUDIA ISMANIA SAMOGY COSTA (CENTRO DE PESQUISA SOBRE O GENOMA HUMANO E CÉLULAS TRONCO, INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS, USP), BRUNO STEPHAN (INSTITUTO DA CRIANÇA, HCFMUSP, CENTRO DE PESQUISA SOBRE O GENOMA HUMANO E CÉLULAS TRONCO, INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS, USP), GUILHERME YAMAMOTO (INSTITUTO DA CRIANÇA, HCFMUSP, CENTRO DE PESQUISA SOBRE O GENOMA HUMANO E CÉLULAS TRONCO, INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS, USP), MARIA RITA PASSOS-BUENO (CENTRO DE PESQUISA SOBRE O GENOMA HUMANO E CÉLULAS TRONCO, INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS, USP), MARIZ VAINZOF (CENTRO DE PESQUISA SOBRE O GENOMA HUMANO E CÉLULAS TRONCO, INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS, USP), DÉBORA BERTOLA (INSTITUTO DA CRIANÇA, HCFMUSP, CENTRO DE PESQUISA SOBRE O GENOMA HUMANO E CÉLULAS TRONCO, INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS, USP)

Introdução: KCNK9 is located within the 8q24 imprinted cluster and encodes a member of the two pore-domain potassium channel (TASK3), which modulates the excitability of neurons and plays an important role during the central nervous system development. This gene is normally expressed in the maternal allele, whereas Loss-of-function (LoF) or Gain-of-function (GoF) variants are associated with KCNK9 imprinting syndrome-KIS (Birk-Barel syndrome), a rare genetic disorder characterized by congenital hypotonia, varying degrees of neurodevelopmental delay, intellectual disability and dysmorphic features.

Objetivos: We present a 2-yr male child, the first offspring of a healthy non-consanguineous couple, who was firstly examined in our clinic due to hypotonia, global developmental delay, microcephaly, cleft palate and retrognathia.

Resultados: Whole-exome sequencing revealed a heterozygous c.706G>p.(Gly236Arg) variant in KCNK9, classified as likely pathogenic for KIS according to ACMG criteria. Segregation analysis showed that 1) the variant was absent in his parents, 2) in the proband this variant was in cis with a maternally-inherited synonymous variant 70 bp upstream (p.Gly212Gly), confirming it was a de novo occurrence in the maternal allele, consistent with the imprinting pattern mechanism of the disease. In our internal cohort of patients with autism spectrum disorder (n=350) and neuromuscular diseases, p.Gly236Arg variant was not found. Other studies included normal serum creatine kinase level and karyotype.

Conclusão: Dysregulation of TASK3, whether by increase or decrease of channel properties are associated with KIS and causative variants are located within two major mutational hotspots, Gly236 and Arg131. Mutated TASK3 channels have impaired inward/outward current and result in severely disrupted neuron migration, likely contributing to the developmental disorder. Since KIS clinical features are not specific enough to make it clinically recognizable, the constellation of differential diagnosis requires molecular testing, particularly regarding emerging treatable diseases. Our report shows a pictorial case for which it was possible to fully determine the unusual etiology basis of a hypotonic infant and the parent-of-origin allele for an imprinting disorder.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER

P-069 - LOW-PASS WHOLE-GENOME SEQUENCING AS A COST-EFFECTIVE ALTERNATIVE TO CHROMOSOME MICROARRAY ANALYSES IN THE DETECTION OF CHROMOSOME IMBALANCES

PATRICIA C. MAZZONETTO (DASA/IBUSP), DARINE VILLELA (DASA), SIVIA SOUZA DA COSTA (IBUSP), ANA C. KREPISCHI (IBUSP), FERNANDA MILANEZI (DASA), MARCELO G. PAULO (DASA), PAULO M. PIERRY (DASA), ADRIANO BONALDI (DASA), LUIZ GUSTAVO D ALMEIDA (DASA), CARLA ROSENBERG (DASA/IBUSP)

Introdução: Chromosome microarray analyses (CMA) were first recommended as a first-tier investigation in post-natal chromosome analysis of patients with neurodevelopmental disorders or congenital abnormalities in 2010. Although in Europe and USA, the first-tier test has already been replaced by whole genome or exome sequencing, not even CMA is available yet for the 70% of Brazilian population that rely exclusively on public health. Due to the relatively high cost of the test, a more cost-effective alternative to detect copy number variation (CNV) in molecular cytogenetic diagnoses is needed. Low-pass whole-genome sequencing (LP-WGS) is a cheaper, faster, and technically simpler alternative to detect chromosome imbalances, and has been applied to different fields of diagnosis, such as NIPT and liquid biopsies.

Objetivos: Our aim was to evaluate the feasibility and efficiency of LP-WGS as a diagnostic test to detect microscopic and submicroscopic chromosome alterations.

Metodologia: LP-WGS was performed to an average depth less than 1x using ~1100 samples of patients from different Brazilian public institutions: Federal University of São Paulo (Dr. E. Perone), Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais (Dr. J. Pina), Children's Institute/School of Medicine in University of São Paulo (Dr. G. Yamamoto and Dr. D. Bertola), Institute of Biosciences/University of São Paulo (Dr. M. R. Passos-Bueno and Dr. Gabriela Campos), Hospital for Rehabilitation of Craniofacial Anomalies/University of São Paulo (Dr. R. Zechi-Ceide and Dr. N. Kokitsu-Nakata), University of Brasilia (Dr. J. Mazzeu), State University of Campinas (Dr. T. Vieira and Dr. V. Gil-da-Silva-Lopes), Jo Clemente Institute, State University of Rio de Janeiro (Dr. R. Boy), Municipal Secretary of Health of Angra (Dr. D. Koeller), Casa dos Raros (Dr. M. Riegel and Dr. R. Giugliani). These patients presented neurodevelopmental disorders and, often, other clinical features, such as congenital abnormalities, cardiac abnormality, facial dysmorphism, orofacial cleft, epilepsy and seizures.

Resultados: LP-WGS analysis (>50kb) detected 28% (272/1092) of clinically relevant CNVs: 74 VUS and 198 Pathogenic/Likely pathogenic. The diagnostic yield was 18% (198/1092), compatible with the yield detected by CMA (19%). DiGeorge syndrome was the most frequent syndrome in our cohort (10%), followed by Williams-Beuren syndrome (5%).

Conclusão: In conclusion, our data revealed that LP-WGS is a cost-effective test to replace CMA in clinical diagnostic, and it is a suitable alternative for public health and non-profit institutions in Brazil.

P-070 - ALTERAÇÕES DO CROMOSSOMO 18 PARA ALÉM DA SÍNDROME DE EDWARDS: RELATO DE DOIS CASOS
BIBIANA RUPPENTHAL DA SILVA (UNISINOS), ANA JÚLIA FUENTES (UNISINOS), ALINE OLIVEIRA DOS SANTOS MENESES (UNISINOS), GABRIELA CARMINATI LINO (UNISINOS), GIULIA LAUX GRALA (UNISINOS), HELLEN NICOLE KELLER (UNISINOS), KAYLANI ORTMANN STRADA (UNISINOS), NATHALIA FALEIRO LAUTERT (UNISINOS), LUIZA EMY DORFMAN (UNISINOS), ANDRÉ DOS ANJOS DA SILVA (UNISINOS)

Introdução: Introdução: A síndrome de Edwards é normalmente a primeira associação feita ao cromossomo 18, esta é reconhecida por ser a segunda trissomia mais frequente em seres humanos. Relataremos aqui dois casos com alterações raras: cromossomo 18 em anel e deleção 18q.

Objetivos: Relato de caso: Paciente 1, sexo masculino, primeiro filho de pais não consanguíneos jovens e sem histórico de síndromes. Nascimento às 36 semanas de gestação, pesando 2880g, 45cm de comprimento, 33cm de perímetro cefálico. Apresentou mecônio intra-uterino, sopro cardíaco e anemia. Teste do pezinho sem alterações, ecocardiograma detectou um aumento das câmaras direitas, comunicação interatrial moderada e persistência do canal arterial pequeno. Primeira consulta aos 3 meses de idade, observou-se desproporção crânio-facial com microcefalia discreta, fenda palatina, orelhas com baixa implantação, criptorquidia e pés planos com calcanhares protuberantes.

Resultados: O exame de cariótipo resultou em 46,XY,r(18)(p11.3q23). Aos 7 meses de idade, sustento cefálico incompleto, perímetro cefálico de 39 cm, infecções de vias aéreas superiores de repetição e nistagmo discreto. Os exames de EEG e raio X da coluna não detectaram alterações. Recomendado manter acompanhamentos e realizar estimulação neurológica e terapêutica contínua. Paciente 2, primeira consulta aos 2 anos e 11 meses de idade, sexo feminino, apresentou deleção em 18q. Detectou-se ao nascimento artéria umbilical única, idade gestacional 35 semanas, peso no nascimento 2200g. Caminhou com 2 anos e 3 meses e falou com 2 anos e 9 meses, demonstrando atraso no desenvolvimento neuropsicomotor (ADNPM). O exame de ressonância nuclear magnética do crânio mostrou hipomielinização. Os exames EEG, ECG, avaliação oftalmológica e otorrinolaringológica normais. Aos 2 anos e 10 meses pesava 11kg (escore Z-3), sua altura era de 82cm (média) e perímetro cefálico 47cm (escore Z-1).

Conclusão: Discussão: Paciente 1, cromossomos em anel são alterações raras e com fenótipos variáveis, dependendo dos genes envolvidos. O fenótipo apresentado está relacionado à deleção da região 18q21.33, a qual está diretamente associada à microcefalia. Paciente 2, o ADNPM é uma manifestação comum da síndrome de deleção 18q. Quando ocorre deleção completa do 18q, a deleção da região 18q23, responsável por codificar a proteína básica de mielina (MBP), causa hipomielinização que resulta em ADNPM. Ademais, estudos demonstram que é possível encontrar apenas uma artéria umbilical única isolada (AUUi) em indivíduos que possuem deleções no braço longo do cromossomo 18, porém por serem poucos casos, não há evidências suficientes que comprovem a relação entre AUUi e a deleção do 18q. Conclusão: Além do acompanhamento tradicional pediátrico e neurológico, é fundamental a investigação genética da etiologia de alterações de crânio e ADNPM. Desta forma é possível uma melhor definição de manejo, prognóstico e risco de recorrência.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER

P-071 - PRELIMINARY DATA ON THE PREVALENCE OF STRC DELETION AMONG BRAZILIAN HEARING-IMPAIRED SUBJECTS

STELLA DIOGO CAVASSANA (FMUSP), ALLAN ANJOS MONTEIRO (FMUSP), DANILO ALENCAR COUTINHO (FMUSP), JEANNE OITICICA (FMUSP), RICARDO FERREIRA BENTO (FMUSP), ANA CARLA BATISSOCO (FMUSP), KARINA MANDELBAUM LEZIROVITZ (FMUSP)

Introdução: Hearing loss is the most common sensory defect in humans, with about half of the cases being due to genetic factors in developed countries, with a huge genetic heterogeneity. The STRC gene deletions are regarded to be an important cause of hearing loss with an estimated frequency between 1% and 5% among deaf populations. It is mainly associated with mild-to-moderate prelingual hearing loss and shows autosomal recessive inheritance. However, there are only a few reports, none in Brazil. The existence of the pseudo-STRC gene (pSTRC), which has 98% homology to the functional STRC gene challenges data interpretation.

Objetivos: To determine the frequency of STRC gene deletion in a Brazilian cohort of hearing-impaired probands with probable autosomal recessive inheritance, in which GJB2 variants/GJB6 deletions and the m.1555A>G have been ruled out. Among a cohort of 621 probands, subjects with early onset hearing loss and 1) born from consanguineous marriages or 2) with at least one affected first-degree relative, and both parents either normal-hearing or both parents affected, were selected.

Metodologia: qPCR of a specific region of the STRC gene was performed in a Step One System with 10-15 ng of DNA, 0.1 to 0.5 μ M of each primer, and 2 \times PowerUp SYBR Green Master Mix, according to the manufacturer's protocol, but with a final volume of 10 μ l. STRC primer pair sequence was obtained in a previously published paper. All pairs of primers employed should exhibit only one amplified fragment, visualized as a single melting curve peak. A standard curve was constructed to determine primer efficiency, which was used in the equation to estimate copy number.

Resultados: A hundred probands were selected based on the criteria. To date, ten probands have already been screened. Probable STRC deletion was detected in one patient, in the heterozygous form. Additional validation of the STRC deletion and screening of the second recessive causative variant would be needed to prove its causative relation with the hearing impairment. This proband has congenital profound deafness detected by neonatal hearing screening, no ear malformations or syndromic features, and no environmental factors that might cause the hearing loss. He was born from a consanguineous marriage (second-degree cousins), has an older brother equally affected and normal-hearing parents.

Conclusão: Molecular diagnosis can help not only in genetic counseling but also broaden genotype-phenotype correlations and drive novel genetic testing guidelines.

P-072 - INFERTILIDADE E DELEÇÃO XQ: RELATO DE CASO

BIBIANA RUPPENTHAL DA SILVA (UNISINOS), ALINE OLIVEIRA DOS SANTOS MENESES (UNISINOS), GABRIELLE DAMIANI BRUN (UNISINOS), KAYLANI ORTMANN STRADA (UNISINOS), MAITÊ DA COSTA IZOLAN (UNISINOS), MIRELA BARBOSA MÜLLER (UNISINOS), PAULA ENGEL MARTINI (UNISINOS), LUIZA EMY DORFMAN (UNISINOS), ANDRÉ DOS ANJOS DA SILVA (UNISINOS)

Introdução: Introdução: A investigação da infertilidade perpassa pela análise de diversos aspectos, podendo decorrer de fatores ovarianos e/ou uterinos os quais podem estar associados a alterações genéticas. Estudos mostram que regiões do cromossomo Xq estão relacionadas à função ovariana, e a sua ausência está associada a falência ovariana precoce (FOP). O estudo da etiologia da infertilidade é fundamental para aumentar a compreensão da biologia da mesma, fornecer aconselhamento genético mais preciso, desenvolver terapias direcionadas e ainda oferecer suporte emocional para os casais. Esses esforços podem eventualmente levar a avanços significativos no diagnóstico e tratamento a casais que lutam contra a infertilidade.

Objetivos: Relato de caso: Casal não consanguíneo (mulher 33 anos, homem 32 anos) busca atendimento para investigação de infertilidade. Relatam não ter tido gestações prévias, sem gravidez após 2 anos de tentativas. Na história médica pregressa (HMP) feminina, menarca entre 13 e 14 anos e amenorréia desde os 31 anos. Exame de ecografia transvaginal normal. Relata dores crônicas com suspeita de fibromialgia, para qual fez uso de fluoxetina, porém, sem melhora. Nega uso de medicações contínuas. Histórico familiar (HF) feminino: irmão de 38 anos sem filhos, primo do lado paterno com distúrbio neurológico não diagnosticado. HMP masculino: sem comorbidades ou uso de medicações contínuas. HF masculino: dois irmãos e duas irmãs, todos saudáveis e com filhos sem alterações.

Resultados: Resultado de cariótipo masculino normal 46,XY. O cariótipo feminino 46,X,del(X)(q22.1q26). Foi solicitada investigação para síndrome de X-frágil e CGH-array para detalhamento da alteração. A investigação de X-frágil não detectou alterações, e o teste de CGH-array confirmou a microdeleção Xq nos mesmo pontos de quebra relatados no cariótipo. Após observação dos resultados, o casal foi encaminhado para fertilização in vitro (FIV).

Conclusão: Discussão: O braço longo do cromossomo X, especialmente a região crítica Xq13-q26, está associada à FOP. Os loci Xq26-q28 causam FOP1 e Xq13.3-q22, FOP2. Mulheres com alterações nas bandas mais distais do Xq podem ou não ter falência ovariana subsequente, no entanto quanto maior for a região afetada, maior é a probabilidade da paciente desenvolver FOP. Acredita-se que as deleções mais distais que forem acarretar em FOP seriam de caráter FOP1 pois afetariam mulheres entre 24 a 29 anos. Conclusão: Para que o funcionamento ovariano seja adequado, é necessário que a região crítica Xq13-q26, em ambos cromossomos X esteja intacta. Caso haja alguma alteração envolvendo esta região, a FOP será inevitável. Sendo assim, é importante a investigação genética da infertilidade conjugal para que seja realizado o aconselhamento genético e se avalie as possibilidades de gestação.

P-073 - DELEÇÃO 16P11.2 EM FENÓTIPO NEUROLÓGICO: RELATO DE CASO

GIOVANNA GOUVÊA BELMIRO (UNISINOS), ALINE OLIVEIRA DOS SANTOS MENESES (UNISINOS), AMANDA FOERSTER GRANDE (UNISINOS), ANDRESSA REIS SCHMITT (UNISINOS), ESTHER NOROEFÉ OLIVEIRA (UNISINOS), KAYLANI ORTMANN STRADA (UNISINOS), LEONARDO DELGADO PAGNUSSAT (UNISINOS), MARTINA SCHROEDER WISSMANN (UNISINOS), LUIZA EMY DORFMAN (UNISINOS), ANDRÉ ANJOS DA SILVA (UNISINOS)

Introdução: O desenvolvimento da criança, nos aspectos cognitivos, motores, sociais e afetivos é avaliado de acordo com o crescimento cronológico do bebê desde os primeiros meses de vida. Nessa perspectiva, existem parâmetros que avaliam a adequação desse desenvolvimento conforme a idade em anos. A não adequação a esses indicadores sugere atraso do desenvolvimento neuropsicomotor (ADNPM), implicando dificuldade na socialização e necessidade de maior atenção tanto da família quanto dos profissionais da área da saúde.

Objetivos: Sexo masculino, 4 anos, encaminhamento para avaliação de ADNPM, devido à ausência de linguagem desenvolvida, dificuldade de coordenação motora, pouca interação com colegas, sem histórico de crises convulsivas. Gestação a termo (idade gestacional 38 semanas), teste do pezinho plus sem alterações, ressonância nuclear magnética de crânio, BERA e eletroencefalograma, ecocardiograma e raio-X de coluna vertebral normais, exames hormonais e gerais dentro da faixa da normalidade. Filho de casal hígido, não consanguíneo, sem histórico familiar de patologia. Na história médica progressiva, há queixa de otites de repetição, com uso de drenos nos ouvidos, aos 3 anos. No exame físico, apresenta macrocefalia (perímetro cefálico 53cm), peso e estatura no percentil 50 para idade, ausência de dismorfias faciais ou manchas de pele, sem demais alterações.

Resultados: O exame do cariótipo e pesquisa para X-frágil não detectaram alterações. Foi solicitado SNP-array para investigação de transtorno do espectro autista (TEA), o qual identificou uma microdeleção intersticial de 882.1 kb em 16p11.2, classificada como patogênica. A análise CGH-array dos pais não detectou alterações. Indicou-se acompanhamento com neurologista por risco de epilepsia.

Conclusão: A síndrome de microdeleção 16p11.2 (OMIM 611913) envolve os genes MAPK3, MAZ, DOC2A, TBX6, HIP13, PRRT, KCTD13 e SEZ6L2. Esta condição caracteriza-se clinicamente por susceptibilidade a ADNPM, déficit cognitivo em graus variáveis, dismorfismos inespecíficos, macrocefalia, distúrbios comportamentais, notadamente TEA. Anomalias vertebrais, crises convulsivas e deficiência auditiva também podem ser encontradas. Faz-se relevante a investigação genética do ADNPM, visando rastreios necessários, direcionamento do seguimento e manejo multiprofissional, conforme a patologia. Na investigação do TEA, torna-se importante associações com outros sinais e sintomas, como macrocefalia, para orientar a investigação diagnóstica. A avaliação completa do desenvolvimento e seguimento com neurologista são imprescindíveis.

P-074 - RELATO DE CASO: CRIANÇA COM ATRASO DO NEURODESENVOLVIMENTO ASSOCIADO A EPILEPSIA APRESENTANDO REARRANJO CROMOSSÔMICO COMPLEXO T(2,10,20) IDENTIFICADO POR MAPEAMENTO ÓPTICO DO GENOMA (OGM)

PAULA MONIQUE LEITE PITANGA (DNA – CENTRO LABORATORIAL DE GENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR), DIEGO MIGUEL (DNA – CENTRO LABORATORIAL DE GENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR), ANDRÉ RODRIGUEIRO C. P. DE OLIVEIRA (UNISCIENCE MOLECULAR), JOÃO FERNANDO BORTOLETO (UNISCIENCE MOLECULAR), LAYLA DAMASCENO DO ESPIRITO SANTO (DNA – CENTRO LABORATORIAL DE GENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR), CLEITON SANTOS DAS VIRGENS (INSTITUTO DE BIOLOGIA DA UFBA/DNA – CENTRO LABORATORIAL DE GENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR), CLÓVIS FARIAS PEIXOTO JÚNIOR (DNA – CENTRO LABORATORIAL DE GENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR), CAUAN SANTOS CARVALHO (INSTITUTO DE BIOLOGIA DA UFBA/DNA – CENTRO LABORATORIAL DE GENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR), MARIA BETÂNIA PEREIRA TORALLES (DNA – CENTRO LABORATORIAL DE GENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR), ACÁCIA FERNANDES LACERDA DE CARVALHO (INSTITUTO DE BIOLOGIA DA UFBA/PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO PROCESSOS INTERATIVOS DOS ÓRGÃOS E SISTEMAS)

Introdução: Rearranjos cromossômicos complexos (CCRs) são alterações estruturais raras que se referem a três ou mais cromossomos envolvidos em um rearranjo. A incidência no neonato é de 0,5%. Indivíduos portadores de CCRs têm um alto risco para malformações congênitas em virtude de possíveis disrupções gênicas.

Objetivos: Relatamos o caso de uma menina com 6 anos apresentando perda do desenvolvimento motor, autismo, encefalopatia crônica não progressiva, crises epiléticas, hipertonia muscular, espasticidade e comprometimento sensorial auditivo. A análise do cariótipo demonstrou resultado 46,XX,t(2,10,20)(p11.2,q24,p13) e análise de SNP-array normal arr(X,1-22)x2.

Metodologia: Foi colhida uma amostra de sangue periférico para realização do mapeamento óptico do genoma (OGM) e realizada a extração de DNA de ultra alto peso molecular utilizando o kit Prep SP Blood and Cell (Bionano, San Diego, USA). A adição de fluoróforos em regiões CTTAAG do DNA foi realizada utilizando o kit Direct Label and Stain (Bionano, San Diego, USA). Esta amostra foi carregada no Saphyr Chip e realizada uma corrida por eletroforese, onde o material foi linearizado nos nanocanais e as imagens capturadas até uma cobertura de 100x o genoma completo. As moléculas foram montadas por meio do algoritmo De Novo Assembly.

Resultados: A OGM mostrou 3 eventos de translocações: ogm[GRCh38] t(2,10)(p11.2,q24.32)(90277250,102514478), ogm[GRCh38] t(2,20)(q11.1,p13)(95534493,3999480) e ogm[GRCh38] t(10,20)(q24.32,p13)(102518643,4008940), envolvendo os genes SUFU em 10q24.32, o gene RNF24 em 20p13, e região intergênica no cromossomo 2, sugerindo a fusão gênica SUFU-RNF24.

Conclusão: O gene SUFU está associado a síndrome de Gorlin, um distúrbio autossômico dominante com alta penetrância e expressão fenotípica variável que apresenta um espectro de manifestações neurológicas, oftálmicas, endócrinas e genitais. A nova metodologia de OGM conseguiu identificar os genes envolvidos no CCR e sugerir uma nova fusão gênica, mostrando o poder da ferramenta na identificação de genes em translocações balanceadas, trazendo uma nova solução para a etiologia de síndromes e doenças raras.

P-075 - DISCRATOSE CONGÊNITA COM MUTAÇÃO EM TINF2: RELATO DE CASO

GIOVANNA GOUVÊA BELMIRO (UNISINOS), GABRIELA DE ARAUJO RODRIGUES (UNISINOS), GUSTAVO MARQUES BANDEIRA (UNISINOS), JORDANA MEDEIROS PASINATO (UNISINOS), LAURA BETAT (UNISINOS), LUANA MOREIRA MATTOS (UNISINOS), PAOLA SCHNEIDER (UNISINOS), WILEM GOMES CHRISTIANO KÖNIG (UNISINOS), LUIZA EMY DORFMAN (UNISINOS), ANDRÉ ANJOS DA SILVA (UNISINOS)

Introdução: A Disceratose congênita (DC) é uma doença genética rara causada por um defeito na manutenção dos telômeros, afetando a pele (genodermatose), caracterizada pela tríade de manifestações clínicas: onicodistrofia de mãos e pés, pigmentação reticulada da pele e leucoceratose em mucosas. Pode ser recessiva ligada ao X, autossômica dominante ou recessiva. Em geral afeta mais homens, com início dos sintomas entre 5 e 10 anos de idade. O diagnóstico envolve a análise dos telômeros e o único tratamento curativo é o transplante de medula óssea.

Objetivos: Sexo feminino, 15 anos, vem à consulta para avaliação de quadro ativo de onicomicose, por 5 anos, candidíase vaginal recorrente de difícil tratamento, por período de 3 anos. Paciente apresenta hipotireoidismo há 3 anos. Relata menarca aos 11 anos, em uso de anticoncepcional oral por metrorragia. Nega infecção do trato urinário, meningite ou demais infecções. Análises laboratoriais hematológicas revelam anemia leve, fator antinuclear citoplasmático reagente, valores de imunoglobulinas e linfócitos T dentro da normalidade, redução do fator de von Willebrand e do fator VIII de coagulação. Filha de casal hígido, não consanguíneo, sem histórico de patologias. No exame físico não apresentou sinais de dismorfias faciais, ausência de lesões ou manchas de pele, altura e peso encontram-se no percentil 50-75 para a idade e presença de onicodistrofia em mãos e pés.

Resultados: Foi solicitado painel de imunodeficiências que resultou em mutação c.626T>A (p.Val209Glu) no gene TINF2, confirmando o diagnóstico de disceratose congênita autossômica dominante tipo 3.

Conclusão: A DC é uma telomeropatia rara, mais comum no sexo masculino, e sua principal forma de transmissão é a recessiva ligada ao X. Mulheres acometidas apresentam formas autossômicas. As alterações desenvolvem-se progressivamente. A média de vida é de 33 anos, sendo a maioria dos óbitos resultantes de complicações hematológicas ou malignidades. A sobrevida é maior na forma autossômica, ultrapassando os 50 anos. Para o tratamento têm sido utilizados andrógenos, fatores estimulantes de monócitos, eritropoetina e transfusões sanguíneas. O transplante de medula óssea é preconizado como tratamento definitivo, apesar de apresentar altas taxas de mortalidade e morbidade, uma vez que os pacientes possuem maiores chances de desenvolver malignidades devido ao uso de imunossupressores. A paciente apresenta mutação em heterozigose no gene TINF2, em padrão autossômico dominante, associadas à uma grande variedade de manifestações clínicas. O tratamento é sintomático e paliativo, fazendo-se necessário o acompanhamento multidisciplinar especializado e indispensável a realização do aconselhamento genético.

P-076 - REARRANJO CROMOSSÔMICO COMPLEXO EXCEPCIONAL CARACTERIZADO POR HIBRIDAÇÃO IN SITU FLUORESCENTE, ANÁLISE CROMOSSÔMICA POR MICROARRAY E MAPEAMENTO ÓPTICO DO GENOMA.

YASMIN SANTOS COLUCCI (DEPARTAMENTO DE MEDICINA TRANSLACIONAL - ÁREA DE GENÉTICA MÉDICA E MEDICINA GENÔMICA, FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS, UNICAMP), ANDRÉ RODRIGUEIRO C. P. DE OLIVEIRA (LABORATÓRIO UNISCIENCE MOLECULAR), GABRIELA ROLDÃO CORREIA-COSTA (DEPARTAMENTO DE MEDICINA TRANSLACIONAL - ÁREA DE GENÉTICA MÉDICA E MEDICINA GENÔMICA, FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS, UNICAMP), CAROLINA GAMA NASCIMENTO (DEPARTAMENTO DE MEDICINA TRANSLACIONAL - ÁREA DE GENÉTICA MÉDICA E MEDICINA GENÔMICA, FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS, UNICAMP), NILMA LÚCIA VIGUETTI-CAMPOS (DEPARTAMENTO DE MEDICINA TRANSLACIONAL - ÁREA DE GENÉTICA MÉDICA E MEDICINA GENÔMICA, FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS, UNICAMP), SIMONE APPENZELLER (DEPARTAMENTO DE ORTOPEDIA, REUMATOLOGIA E TRAUMATOLOGIA, FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS, UNICAMP), VERA LÚCIA GIL-DA-SILVA-LOPES (DEPARTAMENTO DE MEDICINA TRANSLACIONAL - ÁREA DE GENÉTICA MÉDICA E MEDICINA GENÔMICA, FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS, UNICAMP), TÁRSIS PAIVA VIEIRA (DEPARTAMENTO DE MEDICINA TRANSLACIONAL - ÁREA DE GENÉTICA MÉDICA E MEDICINA GENÔMICA, FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS, UNICAMP)

Introdução: Rearranjos cromossômicos complexos (RCCs) são alterações estruturais extremamente raras, envolvendo três ou mais cromossomos. Eles são classificados como rearranjos three-way, double two-way ou rearranjos excepcionais. Como envolvem muitos pontos de quebra, grande parte deles é desequilibrada, principalmente com deleções associadas aos pontos de quebra, e associadas a alterações fenotípicas, como deficiência intelectual e defeitos congênitos.

Objetivos: Descrever um rearranjo cromossômico excepcional, envolvendo cinco cromossomos, em indivíduo do sexo feminino, com atraso no desenvolvimento, déficit intelectual leve, dismorfismos e lúpus eritematoso sistêmico juvenil. O cariótipo revelou um rearranjo cromossômico complexo, envolvendo os cromossomos 1, 8, 13, 18 e 21. O cariótipo da mãe foi normal e não foi possível a realização do cariótipo do pai.

Metodologia: Foram realizados: hibridação in situ fluorescente (FISH) com sondas obtidas de cromossomo artificial de bactéria (BAC) para as regiões subteloméricas dos cromossomos envolvidos, análise cromossômica por microarray (CMA) com o chip Cytoscan HD da Affymetrix, e mapeamento óptico do genoma (OGM) utilizando a plataforma Bionano Saphyr (Uniscience Molecular).

Resultados: Após caracterização dos cromossomos envolvidos pelo método de FISH, o cariótipo foi definido como 46,XX,t(1,8,13)(p31,p21,q32),t(13,18,21)(q14,q21.3,q22). A CMA revelou: cinco deleções intersticiais no cromossomo 13, quatro na região proximal entre q14.3 e q21.33 com tamanhos de 141 kb a 9,2 Mb, e uma na região terminal, em q34, de 1,8 Mb, uma deleção de 51,6 kb em 18q22.2, e uma deleção de 2 Mb em 21q22.3. Além dessas, também foi identificada uma deleção de 3,6 Mb em p13.31 a p13.2 no cromossomo 12, não envolvido no rearranjo. O método de OGM revelou três deleções na região proximal do cromossomo 13, uma na região terminal do 13, uma no cromossomo 21 e uma no cromossomo 12, todas com pontos de quebra e tamanhos semelhantes aos identificados por CMA. Além disso, o OGM identificou oito pontos de quebra e junção, incluindo as seguintes translocações: t(1,18)(p31.1,q22.3), t(1,8)(p31.1,p22), t(1,8)(p31.1,p21.2), t(8,21)(p22,q22.2), t(8,18)(p22,q22.3), t(13,18)(q21.2,q22.2), t(13,21)(q21.33,q22.3) e t(13,21)(q34,q22.2), mostrando que o rearranjo é ainda mais complexo do que identificado anteriormente, com múltiplos pontos de quebra e junção nos cromossomos envolvidos.

Conclusão: Os resultados reforçam a necessidade de utilização de diferentes métodos para a caracterização de RCCs. O método de OGM mostrou alta sensibilidade na detecção tanto de alterações desbalanceadas como balanceadas, com a identificação precisa dos pontos de quebra e junção, permitindo uma melhor caracterização do RCC em um único experimento

P-077 - RECLASSIFICAÇÃO DE VARIANTES GENÉTICAS EM PAINÉIS MOLECULARES DE UM REGISTRO DE CâNCER HEREDITÁRIO

MONIQUE SANTANA (UNIVERSIDADE MUNICIPAL DE SÃO CAETANO DO SUL), DEIVID SOUZA (HOSPITAL SÍRIO-LIBANÊS), JANINA PISANI (HOSPITAL SÍRIO-LIBANÊS), RAFAELA MACHADO (HOSPITAL SÍRIO-LIBANÊS), CARLA QUIRINO (), MARIA ISABEL ACHATZ (HOSPITAL SÍRIO-LIBANÊS)

Introdução: Por meio da compreensão do resultado dos testes genéticos e da aplicação clínica da oncogenética, é possível estabelecer uma linha de cuidado específica para promover um manejo clínico de qualidade aos pacientes portadores de síndromes de predisposição hereditária ao câncer. Na prática clínica, ao se deparar com uma variante genética classificada como variante de significado incerto (do inglês, variant of unknown significance ou VUS), qual a patogenicidade é clinicamente desconhecida, não é possível determinar a presença ou ausência de uma síndrome de predisposição hereditária ao câncer, ocasionando diversos desafios no aconselhamento genético. Com a reclassificação de variantes genéticas, principalmente das VUS, torna-se possível alterar a linha de cuidado previamente estabelecida. Nesse contexto, é fundamental verificar as características das reclassificações das variantes genéticas, além do impacto destes novos achados no manejo clínico de pacientes com risco de síndrome de câncer hereditário.

Objetivos: Avaliar o perfil de reclassificação das variantes genéticas relacionadas às síndromes de predisposição hereditárias ao câncer que foram classificadas previamente como VUS de pacientes pertencentes de um Departamento de Oncogenética.

Metodologia: Trata-se de um estudo observacional descritivo, transversal, com caráter quantitativo, que composto por pacientes cadastrados em um Registro de Câncer Hereditário, os quais realizaram testes genéticos para a pesquisa de potenciais síndromes de predisposição hereditárias ao câncer e obtiveram seus resultados classificados como VUS no primeiro momento e, que durante o período de avaliação desse estudo (abril/2016 até dezembro/2022), essas variações genéticas sofreram reclassificações. Os achados foram descritos, a fim de relacionar as características das reclassificações e variantes genéticas envolvidas, além dos potenciais impactos no manejo clínico.

Resultados: De todos os prontuários médicos verificados (n=2.040), o total de 289 indivíduos receberam reclassificações de suas variantes genéticas. Evidencia-se que 92,7% dos pacientes obtiveram um downgrade da sua variante genética impactada. Destaca-se que 78,27% pacientes possuíam variantes genéticas categorizadas anteriormente como VUS, as quais foram reclassificadas para provavelmente benigna, além de 19,10% pacientes que obtiveram downgrade de sua classificação para benigna. Por outro lado, as reclassificações das variantes genéticas para upgrade acometeram 7,3% pacientes, apresentando o predomínio de atualização de provavelmente patogênica para patogênica em 42,86% dos pacientes.

Conclusão: Em relação aos tipos de reclassificações encontradas, predomina-se o rebaixamento de VUS para provavelmente benigna ou benigna (97,37%), o que não possui impacto no manejo clínico do paciente, uma vez que para pacientes com variantes genéticas previamente categorizadas como VUS é adotado o risco individual e histórico familiar para nortear possíveis condutas clínicas.

P-078 - TOE1 E MICRODUPLICAÇÃO DO 10Q: COMPLEXIDADE CLÍNICA DE DISTÚRBO DO DESENVOLVIMENTO SEXUAL ASSOCIADO À SÍNDROME DE NEURODESENVOLVIMENTO.

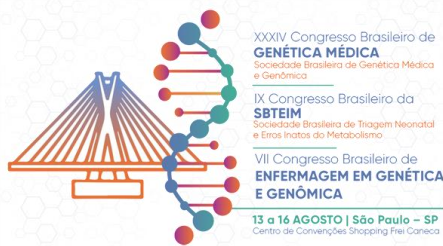
OSVALDO ARTIGALÁS (HCPA), CLARISSA GUTIERREZ CARVALHO (UFRGS/HCPA), GUILHERME GUARAGNA FILHO (UFRGS/HCPA), TATIANA PRADE HEMESATH (HCPA), LEONARDO SIMÃO MEDEIROS (HCPA), ELIS VANESSA DE LIMA SILVA (HCPA), NICOLINO CESAR ROSITO (HCPA), IARA REGINA SIQUEIRA LUCENA (HCPA), LETHICIA CAMPOS FERRARO (HCPA), EDUARDO CORREA COSTA (HCPA)

Introdução: Distúrbios do desenvolvimento sexual (DDS) são um grupo heterogêneo de patologias que resultam em alteração na diferenciação sexual. Para manejo adequado é fundamental o diagnóstico etiológico preciso, que inclui várias etapas (análise genética, exames de imagem e avaliações laboratoriais) e exige equipe multidisciplinar. Diferentes mecanismos genéticos estão envolvidos na etiologia, aumentando o desafio em casos complexos, com achados extra-genitais.

Objetivos: Avaliamos dois irmãos desde o nascimento (sexo social feminino, 14 anos e sexo social masculino, 19 anos) por quadro de DDS associado a sintomas neurológicos e atraso do desenvolvimento neuropsicomotor (ADNPM). Filhos de casal jovem e consanguíneo (primos de 1º grau), de origem indígena. A mãe apresentava doença psiquiátrica, tentativas de suicídio e internações psiquiátricas prévias. Na primeira avaliação, a irmã apresentava saliências labioescrotais fusionadas com um seio urogenital na base de seu microfalo, associados a quadro neurológico (ADNPM, ataxia e paraparesia espástica). Foi solicitado cariótipo (46, XY), US abdome total e pelve (presença de seio urogenital com uretra implantada abaixo do diafragma urogenital, vagina em fundo cego e agenesia uterina), exames metabólicos e moleculares (normais). A paciente foi submetida a gonadectomia, com diagnóstico histológico inconclusivo. O irmão apresentava ao nascimento microfalo, hipospádia, gônadas não-palpáveis bilateralmente, com quadro clínico de hipogonadismo hipogonadotrófico (cariótipo 46 XY) associado a ataxia, dismetria bilateral e espasticidade, não sendo responsivo ao teste do HCG, mas com crescimento peniano ao uso de testosterona. A biópsia gonadal não identificou tecido testicular (estruturas atroficas e fibrose), realizando-se orquiectomia bilateral.

Resultados: Na ampliação da investigação do caso, foram realizadas RNM do crânio de ambos (sinais de hipoplasia cerebelar moderada) e análise de genoma completo (WGS) [Programa Genomas Raros], que identificou variante em homozigose no gene TOE1 (NM_025077.4): c.911C>T, p.(Ser304Leu) (VUS) e análise de CNV Seq[GRCh38] com dup(10)(q11.22q11.23) (VPP, provavelmente patogênica). Os pais eram heterozigotos para variante em TOE1 e a mãe também apresentou dup(10)(q11.22q11.23).

Conclusão: Dessa forma, as variantes em TOE1 foram reclassificadas para VPP, com diagnóstico estabelecido de hipoplasia pontocerebelar tipo 7 (MIM614969), explicando parte do quadro neurológico (hipoplasia pontocerebelar e paraparesia espástica) associada a DDS. A síndrome de microduplicação 10q11.21q11.23 cursa com ADNPM, deficiência intelectual e distúrbios, com penetrância incompleta, o que poderia estar modulando o fenótipo cognitivo desta família, inclusive o quadro neuropsiquiátrico da mãe (portadora). Casos complexos de DDS exigem ampla investigação genética, em especial, quando a variante patogênica inicialmente identificada não esclarece todos achados clínicos, sendo o WGS uma ferramenta diagnóstica poderosa nesses casos.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER

P-079 - DETECTION OF CLINICALLY RELEVANT STRUCTURAL VARIANTS IN AUTISM SPECTRUM DISORDER BY OPTICAL GENOME MAPPING - A CASE REPORT

PAULA DIANA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO), BIANCA FREITAS MASCARENHAS (HOSPITAL DO SERVIDOR PÚBLICO ESTADUAL DE SÃO PAULO "FRANCISCO MORATO DE OLIVEIRA",), ANDRÉ RODRIGUEIRO CLAVISIO PEREIRA DE OLIVEIRA (UNISCIENCE MOLECULAR), REGINALDO MASSANOBU KUROSHU (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO), GIANNA MARIA GRIZ CARVALHEIRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO), ADRIANA BORTOLAI (HOSPITAL DO SERVIDOR PÚBLICO ESTADUAL DE SÃO PAULO "FRANCISCO MORATO DE OLIVEIRA"), ANDRÉA CRISTINA DE MORAES MALINVERNI (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO)

Introdução: Autism spectrum disorder (ASD) encompasses a heterogeneous set of neurodevelopmental conditions that are semantically and clinically grouped because they share common behavioral hallmarks, including abnormal social interactions, impaired communication skills and repetitive or stereotypical behavior. The enormous genetic heterogeneity associated with ASD emphasizes the importance of identifying convergent pathways and molecular mechanisms responsible for this disorder. We report a male patient, 11 years old, followed in the genetics sector of the Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira". The patient was born at term at 37 weeks, by cesarean delivery, weighing 3,945g, 49 cm, with no complications during pregnancy, childbirth, or the neonatal period. There is a report of a significant delay in neuropsychomotor development, he had independent gait at three years of age and sphincter control also at three years of age, within the expected range for his age. Language development evolved with delay, first words at four years old, and short sentences at five years old. Currently, the patient has difficulties understanding expressive verbal and non-verbal communication. The patient does not present any genetic alteration previously detected by the Guthrie Test, Karyotype, Molecular Study of Fragile X Syndrome, Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification, and Exoma. Due to the lack of conclusive results detected by the previous methodologies, we focused on the detection of de novo protein truncation and missense variants in genes involved in ASD (high impact de novo variants) detected by the new methodology called Optical Genome Mapping (OGM).

Objetivos: Our goal was to determine the potential contribution of all forms of structural variation in the coding genomic regions to ASD.

Metodologia: We performed a genome-wide assessment for structural genetic variants via OGM. From the results found, genomic analysis tools were used to account for the phenotypic effect of these alterations on ASD

Resultados: Descriptive analyzes were performed in the R programming language. The OGM was able to detect 67 structural variants (SVs), categorized into: Deletions (55%), Insertions (34%), Inversions (6%), and Duplications (5%). Of these structural variants, 18 (28%) affected coding regions. Dissecting the cytogenomic architecture of the results obtained with the OGM, we found structural variants that occur in haploinsufficient gene regions related to neurodevelopment. These preliminary results highlight biological insights, particularly related to neurological function, and establish that the OGM can be very productive in the short term to detect cytogenomic alterations in ASD. Our next steps involve the pathogenic classification of these SVs and their validation by sequencing methodologies.

Conclusão: Our preliminary findings reinforce the important implications of using the OGM methodology to understand the genetic underpinnings of ASD compared to other methodologies.

P-080 - ACOMPANHAMENTO CLÍNICO E TRATAMENTO DE PACIENTES COM HOMOCISTINÚRIA CLÁSSICA: ANÁLISE TIME-DRIVEN ACTIVITY-BASED COSTING (TDABC) DE PACIENTES INCLUÍDOS NO ESTUDO REDE NACIONAL DE DOENÇAS RARAS (RARAS)

SANDRA OBIKAWA KYOSEN (CENTRO DE REFERÊNCIA EM ERROS INATOS DO METABOLISMO, DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA, UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO), CAMILA AZEVEDO (MAPESOLUTIONS), TAUANE FRANCA REGO (INSTITUTO DE GENÉTICA E ERROS INATOS DO METABOLISMO (IGEIM)), CAMILA GEOVANA GOMES (INSTITUTO DE GENÉTICA E ERROS INATOS DO METABOLISMO (IGEIM)), MARCELO HIDEKI YAMAMOTO (INSTITUTO DE GENÉTICA E ERROS INATOS DO METABOLISMO (IGEIM)), GABRIEL OGATA (MAPESOLUTIONS), LUANA LOPES (MAPESOLUTIONS), MARCELO NITA (MAPESOLUTIONS), ANA MARIA MARTINS (CENTRO DE REFERÊNCIA EM ERROS INATOS DO METABOLISMO, DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA, UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO), TÊMIS MARIA FÉLIX (SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE, UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL)

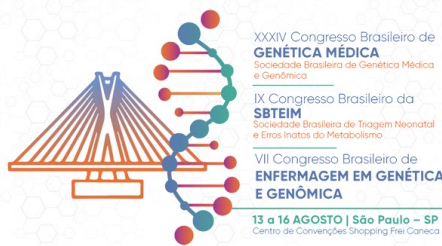
Introdução: A homocistinúria clássica (HCU) é um erro inato do metabolismo causado pela deficiência da enzima cistationina beta-sintase, tem manifestação multissistêmica sendo os mais graves os fenômenos tromboembólicos. Em 2020 foi aprovado o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde para HCU, que determina que o tratamento tem como base o uso de fórmula metabólica isenta de metionina, e administração de piridoxina, betaína, ácido fólico e vitamina B12. O custeio baseado em atividades orientado pelo tempo (TDABC) é uma metodologia utilizada para determinar o custo por meio do mapeamento dos processos assistenciais de determinada organização, e pode ser entendido como um estudo de mundo real que reflete o custo atual de um serviço de saúde.

Objetivos: Avaliar o custo anual da assistência ao paciente com HCU no Centro de Referência em Erros Inatos do Metabolismo (CREIM) da Universidade Federal de São Paulo.

Metodologia: Análise dos dados dos pacientes com HCU incluídos no braço “Jornada Assistencial de Valor (JAV)” do estudo Rede Nacional de doenças raras (RARAS), que tem aprovação ética sob o no CAAE 33970820.0.1001.5327 e com financiamento pelo edital CNPq/MS/SCTIE/DECIT Nº 25/2019. O estudo JAV-RARAS coletou dados sobre o tratamento, exames, procedimentos e consultas necessárias para a assistência ao paciente com HCU.

Resultados: Nove pacientes com HCU (7M/2F) foram incluídos no JAV-RARAS, com tempo médio de acompanhamento no CREIM de 12,3 anos. A média de idade ao aparecimento dos primeiros sintomas e diagnóstico, foi de 6,3 anos e 9,9 anos respectivamente, mostrando que há um atraso de 3,6 anos para o diagnóstico definitivo de uma doença que é tratável. O custo médio anual de acompanhamento por paciente é de R\$8.504,84, sendo que R\$3.318,00 são gastos com o diagnóstico, R\$1.698,00 com o tratamento e R\$3.487,50 com o acompanhamento. Quando analisamos o custo por atividade, R\$1.105,90 são destinados para recursos humanos, R\$1.698,00 para medicamentos e R\$5.700,90 para exames necessários para o monitoramento do paciente. Com relação ao custo por recurso, para o CREIM foi de R\$3.868,14, para outros aparelhos do sistema único de saúde que realizam procedimentos não realizados na nossa instituição foi de R\$3.033,50 e para o paciente R\$1.603,20.

Conclusão: Um estudo europeu com 5.980 pacientes com doenças raras, revelou que em 75% dos casos houve uma demora de 15 meses a 28 anos entre a manifestação dos primeiros sintomas e o diagnóstico, no nosso estudo, houve demora de 3,6 anos entre o início dos sintomas e o diagnóstico de uma doença tratável, e que quanto mais tarde o tratamento é instituído, maior o risco do paciente ter eventos tromboembólicos que podem causar sequelas neurológicas graves e irreversíveis, com comprometimento da independência para realização de atividades diárias. Outro achado significativo do nosso estudo, é que o paciente tem que arcar com o custo anual de R\$1.603,20 que pode ter um impacto negativo no orçamento do paciente e de sua família.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER

P-081 - IDENTIFICATION OF CONCOMITANT HOMOZYGOUS VARIANTS IN PRKN AND SYNJ1 GENES IN A FEMALE PATIENT WITH EARLY-ONSET PARKINSON'S DISEASE BY WHOLE EXOME SEQUENCING

JULIANA CORDOVIL COTRIN (UNIVERSIDADE ESTADUAL DO RIO DE JANEIRO), RAFAEL MINA PIERGIORGE (UNIVERSIDADE ESTADUAL DO RIO DE JANEIRO), ANDRESSA PEREIRA GONÇALVES (UNIVERSIDADE ESTADUAL DO RIO DE JANEIRO), JOÃO DOS SANTOS PEREIRA (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PEDRO ERNESTRO), CÍNTIA BARROS SANTOS-REBOUÇAS (UNIVERSIDADE ESTADUAL DO RIO DE JANEIRO)

Introdução: Parkinson's disease (PD) is the second most common neurodegenerative disorder, being characterized by alfa-synuclein accumulation and progressive loss of dopaminergic neurons in the substantia nigra pars compacta, leading to nonmotor and motor symptoms. Massive parallel DNA sequencing have progressively expanded our knowledge about the complex genetic architecture of PD and patients with early-onset PD (EOPD) have provided a valuable opportunity for discovering new genes/variants.

Objetivos: Herein, we describe molecular and clinical findings from a Brazilian female with unresolved early-onset PD (onset: 29 years) harboring variants in two EOPD genes.

Metodologia: Genomic DNA was isolated from peripheral blood and whole exome sequencing was performed, in order to identify causal variants. The prioritization of potentially pathogenic variants was assessed by allelic frequency, prediction of functional impact and evolutionary conservation statuses.

Resultados: Two homozygous variants in synaptojanin 1 (SYNJ1, MIM * 604297) and parkin RBR E3 ubiquitin protein ligase (PRKN, MIM * 602544) genes were found. The frameshift deletion in PRKN (NM_004562.3:c.155delA, p.N52Mfs*29) led to a premature stop codon at position 29 and was classified by the Intervar Classify System (ACMG/AMP 2015 guidelines) as pathogenic (PVS1, PM2, PP5 criteria). The missense variant in SYNJ1 (NM_003895.3:c.62G>T, p.Cys21Phe) was classified as a variant of unknown significance (PM1 and PM2 criteria) with the same evidence in ClinVar (one submission, one star in review status). Nonetheless, due to its location in a disordered region of the protein, the missense variant may affect the its structure or stability, possibly leading to functional consequences. Moreover, the site in question resides within a region annotated as a promoter, indicating its plausible involvement in protein's function. Therefore, our results suggest that this novel SYNJ1 variant may have a pathogenic role in PD. The patient symptoms are asymmetrical and include postural instability, occasional auditory and visual hallucinations, depression, low cognitive decline, insomnia, REM sleep disorder, snoring, dysphagia, constipation, urinary incontinence, constant falls and orthostatic hypotension, that are poor correlated to PRKN-variants and described in some SYNJ1-related cases. Parkin interacts with endophilin, which is a major binding partner of Synj1, a protein that plays a pivotal role in regulating the dynamics of synaptic vesicles, specifically in relation to endocytosis and recycling processes. These processes have been linked to the development of severe neurological disorders, including EOPD and atypical PD symptoms.

Conclusão: Our study presents the first description of the c.62G>T variant being associated with PD and the second description of a patient with concurrent PRKN and SYNJ1 variants. These findings underscore the relevance of these genes to PD and suggest that the SYNJ1 variant may enhance the effects of the PRKN in PD.

P-082 - REAÇÃO EM CADEIA DA POLIMERASE COMO COMPLEMENTO DIAGNÓSTICO PARA CASOS DE SÍNDROME DE TURNER E DISGENESIA GONADAL 46,XX NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE DE ALAGOAS

GABRIELA MARIA DE ANDRADE CORREIA (PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS, FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS), ANA KAROLINA MAIA DE ANDRADE (SERVIÇO DE GENÉTICA CLÍNICA, HOSPITAL PROFESSOR ALBERTO ANTUNES), DÉBORA DE PAULA MICHELATTO (SETOR DE GENÉTICA MÉDICA, FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS), MARSHALL ÍTALO BARROS FONTES (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE ALAGOAS, SERVIÇO DE GENÉTICA CLÍNICA, HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR ALBERTO ANTUNES), ISABELLA LOPES MONLLEÓ (SERVIÇO DE GENÉTICA CLÍNICA, HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR ALBERTO ANTUNES, UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS), REGINALDO JOSÉ PETROLI (SETOR DE GENÉTICA MÉDICA, FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS)

Introdução: Os Distúrbios do Desenvolvimento Gonadal (DDG) caracterizam-se por gônadas subdesenvolvidas e disfuncionais, podendo apresentar gônadas em fita, com ausência de células germinativas e desenvolvimento dos órgãos genitais internos e externos incongruentes. Como exemplos de casos de DDG, podemos citar Disgenesia Gonadal (DG), Distúrbio da Diferenciação do Sexo Ovário-Testicular (DDS-OT) e Síndrome de Turner (ST). A investigação de marcadores de cromossomo Y em pacientes com DG 46,XX, DDS-OT 46,XX e pacientes com ST é um importante fator prognóstico visto que eleva o risco de neoplasias gonadais nesses casos.

Objetivos: Investigar marcadores do cromossomo Y em pacientes com ST, DDS-OT e DG 46,XX atendidos no Sistema Único de Saúde (SUS) de Alagoas.

Metodologia: Foram incluídos 43 pacientes atendidos entre março de 2008 a abril de 2023 no ambulatório multidisciplinar de distúrbios/diferenças do desenvolvimento do sexo do Serviço de Genética Clínica do Hospital Universitário Professor Alberto Antunes da Universidade Federal de Alagoas após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. O DNA genômico foi extraído de sangue periférico pelo método fenólico. A amplificação dos marcadores de Y: DYZ3, TSPY, XES e SRY foi realizada através da Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) convencional e NESTED. A análise das PCRs foi baseada na presença ou ausência do marcador em gel de agarose 1%. Os experimentos foram realizados por pessoas do sexo feminino, desde a coleta de sangue até a PCR, para evitar resultados falsos positivos. O presente trabalho apresenta aprovação do comitê de ética em pesquisa da UFAL (CAAE:40078620.4.0000.5013).

Resultados: A idade dos pacientes aqui investigado variou de 12 dias a 44 anos. A distribuição da amostra foi 69,77% casos com ST, 27, 91% com DG 46,XX e 2,32% com DDS OT. Os cariótipos observados foram: 45,X em 39,53% dos casos, mosaicos em 18,60%, alterações estruturais em 11,63% e 30,24% com cariótipo 46,XX. Dois pacientes apresentaram os marcadores de Y (4,65%). Ambos os casos que revelaram os marcadores de Y foram diagnosticados com ST, com cariótipo 45,X, procedentes da capital do estado de Alagoas e apresentaram 1 ano e 7 anos na primeira consulta.

Conclusão: Com os resultados obtidos, foi possível a complementação diagnóstica dos casos de ST, DG 46,XX e DDS-OT atendidos no SUS de Alagoas, contribuindo para um melhor prognóstico, conduta terapêutica e incremento na atenção à saúde dos casos aqui investigados, além de fortalecer o grupo multidisciplinar de estudo sobre distúrbios/diferenças do desenvolvimento do sexo de Alagoas.

P-083 - INVESTIGAÇÃO DE RESTRIÇÃO DE CRESCIMENTO PRÉ E PÓS NATAL: NANISMO PRIMORDIAL MICROCEFÁLICO ÉRICA CAMPAGNOLO (FACULDADE DE MEDICINA SÃO LEOPOLDO MANDIC), ANA MONDADORI DOS SANTOS (FACULDADE DE MEDICINA SÃO LEOPOLDO MANDIC), KARINA ANTERO ROSA RIBEIRO (FACULDADE DE MEDICINA SÃO LEOPOLDO MANDIC)

Introdução: O nanismo primordial osteodisplásico microcefálico (Microcephalic osteodysplastic primordial dwarfism type II - MOPDII), o mais frequente tipo de nanismo primordial microcefálico, é uma doença rara e grave, cuja expectativa de vida é reduzida devido às comorbidades associadas, que quando não tratadas, podem levar à morte precoce. Caracterizado por baixa estatura, microcefalia e dismorfismos faciais específicos, o diagnóstico diferencial do MOPDII em relação aos demais tipos de nanismo primordial, requer atenção às alterações na dentição e à displasia esquelética caracterizada por ossos delgados observadas na coluna e nos ossos do quadril, além de resistência a insulina, alterações crônicas nos sistemas renal, cardíaco e vascular. Por apresentar padrão autossômico recessivo, em famílias onde há um portador de MOPDII, cujos pais sejam heterozigotos para a variante patogênica do gene PCNT, há probabilidade de 25% de re-ocorrência da doença no próximo descendente.

Objetivos: Relato do caso: Menino de 6 meses, encaminhado ao ambulatório de genética pela neuropediatra por baixa estatura, microcefalia e dificuldade de ganho ponderal. Primeira gestação de casal jovem, consaguíneo, primos em segundo grau com história de múltiplas consaguinidades na família. Gestação diagnosticada aos 2 meses, complicada devido hipertensão materna. Investigação ultrassonográfica evidenciou restrição de crescimento intra uterino. Em função do baixo fluxo cerebral fetal, realizado o parto via cesárea na 34ª semana gestacional. Ao nascimento apresentou as seguintes medidas: peso: 665g (z-score: -3,4), Comprimento: 32 cm (z-score: -4,5) e perímetro cefálico (PC): 27 cm (z-score: -3,1). Evoluiu com desconforto respiratório na primeira hora de vida com necessidade de intubação orotraqueal na UTI neonatal. Realizado inventário ósseo sem alterações esqueléticas. Gastrostomia aos 6 meses de vida, devido dificuldade de ganho ponderal. Diante do caso, a hipótese de síndrome genética foi considerada.

Resultados: O nanismo primordial microcefálico ainda que raro, tem achados fenotípicos muito característicos que permitem um diagnóstico clínico. A ausência de alterações radiológicas excluem a forma de nanismo primordial mais frequente, o nanismo primordial microcefálico osteodisplásico.

Conclusão: A investigação de pacientes com baixo peso e baixa estatura são fundamentais para o diagnóstico correto e seguimento clínico. A expectativa de vida é reduzida devido às comorbidades associadas, que quando não tratadas podem levar à morte precoce, entre 7 e 41 anos.

P-084 - DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ENTRE ADRENOLEUCODISTROFIA (ADL) E ENCEFALOMIELITE AGUDA DISSEMINADA (ADEM)

VICTÓRIA FEITOSA MUNIZ (UFCSPA), MARCELA RODRIGUES NUNES (UFCSPA/ISCMPIA), HELENA FROENER PERUZZO (UFCSPA), LÍVIA POLISSENI COTTA NASCIMENTO (UFCSPA/ISCMPIA), MONIQUE BANIK SIQUEIRA (UNISINOS), CARLA GRAZIADIO (UFCSPA), PAULO RICARDO GAZZOLA ZEN (UFCSPA)

Introdução: A adrenoleucodistrofia (ADL), defeito no metabolismo de ácidos graxos de cadeia muito longa, ligada ao X, pode ser marcada por regressão de marcos do desenvolvimento. A encefalomielite aguda disseminada (ADEM), doença inflamatória desmielinizante imunomediada mais frequente em crianças, ocorre após infecção ou, mais raramente, vacinação, em geral, monofásica e autolimitada.

Objetivos: Menino, 40 meses, com hemiparesia esquerda súbita. Inicialmente teve êmese, foi medicado e evoluiu nos dias seguintes com febre, piora da êmese, prostração e paresia. Foi admitido com dificuldade para deambular, falar e prostração. Investigação inicial (laboratorial, punção lombar, TC de crânio) identificou possível processo inflamatório infeccioso do SNC. Foi iniciado corticosteróide, antibióticos e anticonvulsivantes. Foi avaliado pela equipe de Genética Médica. Negava comorbidades, internações prévias ou infecções recentes. Nascido de gestação sem intercorrências, a termo, teve icterícia neonatal. DNPM normal. Pais não consanguíneos, sem história pessoal ou familiar semelhante. Apresentava discreta hepatoesplenomegalia. Descartou-se insuficiência adrenal primária. Com melhora motora importante após tratamento, teve alta hospitalar. Em retorno ambulatorial, assintomático, com melhora completa de sintomas motores.

Conclusão: Considerando ALD, a apresentação neonatal, autossômica recessiva, pode se manifestar imediatamente após o nascimento. Enquanto sinais típicos incluem icterícia, o paciente não apresentou outros sintomas esperados. ALD ligada ao X pode envolver sistema nervoso central, periférico e o córtex adrenal, existindo 3 fenótipos: clássico ou infantil, com início 3-10 anos de idade, marcada por regressão de marcos do desenvolvimento, insuficiência adrenal primária, com hiponatremia, fadiga, hipotensão, hipoglicemia e/ou hiperpigmentação, e adrenomieloneuropatia, que tem início na 3ª década de vida. Em 95% dos casos a variante patogênica do ABCD1 é herdada, enquanto 4% acontece de novo. O paciente teve déficit motor, sem manifestação adrenal. Apresentou pródromos típicos de ADEM, que costuma ter encefalopatia, déficits focais ou alterações cerebrais assintomáticas no contexto de outra manifestação como mielite ou neurite óptica, estando os déficits focais presentes. Em crianças mais novas, prefere manifestações centrais, mimetizando alterações de imagem compatíveis com ADL (ADL-like). Existem padrões de imagem comuns a doenças mitocondriais, Charcot–Marie–Tooth ligada ao X, mucopolissacaridoses, entre outras. Considerando a melhora clínica após uso de corticosteroides, ADEM é mais provável. A definição diagnóstica é essencial para tratamento, manejo e orientação familiar, sendo uma das condições fatal e a outra tratável. O aconselhamento genético varia entre os diagnósticos, tendo um a possibilidade de outros membros da família também serem afetados e o outro é esporádico. Assim, deve-se estar atento a casos de ADEM que possam se apresentar ALD-like.

P-085 - USO DE CANABIDIOL NO MANEJO DA DOENÇA DE LAFORA: RELATO DE CASO

MARTINA SCHROEDER WISSMANN (UNIVERSIDADE DO VALE DO RIO DOS SINOS), DAIANA DOZOL DE ANDRADE GOULART (UNIVERSIDADE DO VALE DO RIO DOS SINOS), DOUGLAS ARTIGALÁS (UNIVERSIDADE DO VALE DO RIO DOS SINOS), LUIZA DORFMAN (UNIVERSIDADE DO VALE DO RIO DOS SINOS), OSVALDO ARTIGALÁS (UNIVERSIDADE DO VALE DO RIO DOS SINOS), ANDRÉ ANJOS DA SILVA (UNIVERSIDADE DO VALE DO RIO DOS SINOS)

Introdução: Introdução: A Doença de Lafora (DL) é uma epilepsia mioclônica progressiva autossômica recessiva, que cursa com deterioração neurológica rápida, conseqüentemente à morte. É ocasionada por variantes patogênicas bialélicas em um dos dois genes causadores conhecidos, EPM2A ou NHLRC1, levando à acumulação de poliglicosídeos insolúveis (“corpos de Lafora”), principalmente nas células do sistema nervoso central. Até o momento, não há tratamento específico e curativo para a doença.

Objetivos: Relato de caso: Paciente masculino, 15 anos, previamente hígido, apresenta dois episódios de crise convulsiva tônico-clônicas generalizadas (CCTCG), além de mioclônias. Realizado eletroencefalograma (EEG) com resultado sugestivo de mioclonia juvenil, sendo iniciado manejo farmacológico com levetiracetam, controlando as crises convulsivas. Paciente não apresentava história familiar disponível, por ser adotado. Após cerca de 10 meses, paciente apresentou deterioração neurológica, com novos episódios de CCTCG. Realizada otimização dos fármacos anticonvulsivantes e realizada investigação genética para diagnóstico de epilepsia progressiva com painel genético que identificou variante patogênica [c.721C>T (p.Arg241*)] em homozigose no gene EPM2A, compatível com DL. Foi utilizado metformina 1.500mg na tentativa de controle da deterioração neurológica, por 6 meses, sem boa resposta. Então, em associação aos anticonvulsivantes clássicos (levetiracetam 3.000mg/dia, topiramato 125mg/dia, clonazepam 2,5mg/dia), foi iniciado de forma gradual canabidiol 200mg/mL, com o qual paciente está em dose de 100mg há 1 mês e meio. O paciente continua com episódios de CCTCG com média de um a cada três semanas, entretanto, apresenta uma maior estabilidade do quadro neurodegenerativo.

Resultados: Discussão: O canabidiol tem sido usado para controle de episódios convulsivos em epilepsias de difícil controle. A partir do mecanismo de ação, e com objetivo de tentar postergar a deterioração clínica, foi iniciado no caso relatado. O resultado preliminar vai de acordo com a literatura, que apresenta dados em modelos animais de que o canabidiol na DL não interferiria nos episódios convulsivos, mas sim na melhora do declínio neurológico.

Conclusão: Conclusão: O relato de caso traz a importância do diagnóstico diferencial da mioclonia juvenil com epilepsias mioclônicas progressivas, sendo esse um dos primeiros casos descritos de uso de canabidiol na DL. O canabidiol tem sido cada vez mais utilizado em contextos de epilepsias progressivas, como a DL, principalmente nos casos de doenças que não apresentam tratamento curativo, apresentando efeito positivo em retardar a deterioração neurológica, apesar não estar mostrando resultados no manejo das crises convulsivas.

P-086 - CROMOSSOMO 22 E SUA INFLUÊNCIA NOS FENÓTIPOS: RELATO DE CASO COM MARCADOR SUPRANUMERÁRIO

VICTÓRIA FEITOSA MUNIZ (UFCSPA), BRUNA LIXINSKI DINIZ (UFCSPA/ISCMMPA), NATASHA MALGAREZI DE MORAES (UFCSPA), MONIQUE BANIK SIQUEIRA (UNISINOS), MARCELA NUNES RODRIGUES (UFCSPA/ISCMMPA), RAFAELLA MERGENER (UFCSPA), LÍVIA POLISSENI COTTA NASCIMENTO (UFCSPA/ISCMMPA), LOUISE DA SILVA LINCK (UNISINOS), CARLA GRAZIADIO (UFCSPA), PAULO RICARDO GAZZOLA ZEN (UFCSPA)

Introdução: Pequenos cromossomos marcadores supranumerários (sSMC) são fragmentos adicionais de cromossomos acêntricos muito pequenos para serem identificados apenas pela citogenética de bandamento. A região 22q11 é particularmente suscetível ao rearranjo cromossômico e à formação de sSMC. Sabe-se que três síndromes de malformação congênita ocorrem nessa região: síndrome do olho de gato (CES), síndrome do derivado 22 [der(22)] e síndrome de DiGeorge (DGS). Neste estudo, usamos uma combinação de cariotipagem, FISH e MLPA para delinear o ponto de quebra de um sSMC detectado no período pré-natal originado do cromossomo 22.

Objetivos: Neonato com cardiopatia congênita e dismorfias de face avaliado pelo Serviço de Genética Clínica. Teve gestação de alto risco, mãe G3P2A1 com história de AVC isquêmico, HAS e DMG com um episódio de ITU na gestação tratada. Com parto cesáreo por cardiopatia, nasceu hipotônico e cianótico, com 33 semanas, 1066g, 35 cm de comprimento, 25 cm de perímetro cefálico e APGAR 6/8. Ecocardiograma identificou drenagem venosa anômala pulmonar total supracardíaca, dupla via de saída do ventrículo direito com vasos lado a lado e CIV subpulmonar, hipoplasia da aorta ascendente, interrupção do arco aórtico tipo A e CIA do tipo átrio único. Ecografia cerebral apresentou moderada dilatação do sistema ventricular e corpo caloso não identificado. Ao exame dismorfológico, orelha baixo implantada com fosseta pré-auricular e fenda lábio-palatina aparentemente completa. Sem história familiar de quadro semelhante. Realizou cariótipo de resultado 47,XX,+mar. FISH com resultado de ish 22q11.2(LSI TUPLE 1 x 3)[9], ish 22q11.2(ARSAx2)[10]. MLPA com kit P250 resultando na duplicação dos genes: IL17RA, BID, MICAL3, USP18, CLTCL1, HIRA, CDC45, CLDN5, TXNRD2, DGCR8. Após alta hospitalar teve retorno ambulatorial, devido a insuficiência cardíaca, renal e hepática. Evoluiu para óbito aos 24 dias de vida. Progenitores ainda não realizaram cariótipo para investigação de possível alteração estrutural balanceada.

Conclusão: O risco de um fenótipo anormal é de cerca de 7% quando o sSMC de novo derivado dos cromossomos 13, 14, 21 e 22 é detectado no período pré-natal. Cerca de 70% dos portadores de sSMCs derivados do cromossomo 22 são clinicamente normais, o que difere dos achados encontrados em nossa paciente. Os genes duplicados foram analisados no programa DECIPHER, utilizando o filtro pTriplo ideal para mensurar o potencial de triplossensibilidade de um gene, ou seja, a probabilidade que cópias extras de um gene têm de produzir um fenótipo. Apenas os genes IL17RA, BID, MICAL3, HIRA e CLDN5 apresentaram um score pTriplo 8805, 0.5. Há apenas um caso descrito na literatura com a descrição semelhante a da nossa paciente. O sSMC nesse caso era um inv dup(22)(q11.2) e continha uma região de braço longo proximal duplicada com possível influência no fenótipo da criança, principalmente envolvendo os genes IL17RA, BID, MICAL3, HIRA e CLDN5.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER

P-087 - CITOGENÉTICA DE NOVA GERAÇÃO: MAPEAMENTO ÓPTICO DO GENOMA DESVENDANDO UM CASO DIVERGENTE QUANTO A TÉCNICAS PADRÃO-OURO

BRUNA BURSSÉD (UNIFESP), FERNANDA TEIXEIRA BELLUCCO (UNIFESP), ANDRÉ RODRIGUEIRO OLIVEIRA (UNISCIENCE), MARIA ISABEL MELARAGNO (UNIFESP)

Introdução: As doenças raras afetam 35 a cada 100 mil indivíduos sendo que 80% das cerca de 7.000 doenças catalogadas são causadas por variantes genéticas e variações estruturais (SV), que incluem translocações, inversões, inserções e duplicações. Os exames padrão-ouro para avaliação das SV são o cariótipo, a FISH e o microarray cromossômico. No entanto, essas técnicas apresentam limitações, as quais podem ser suplantadas pela técnica de mapeamento óptico do genoma (OGM, de “Optical Genome Mapping”).

Objetivos: Apresentamos o caso de uma paciente de 4 anos de idade com diversas alterações fenotípicas. O cariótipo havia mostrado uma deleção no braço longo do cromossomo 12 e o array revelou uma deleção de 2,3 Mb no braço longo do cromossomo 4.

Metodologia: Com o intuito de se desvendar esses resultados divergentes, foi realizado o Mapeamento Óptico do Genoma. A metodologia necessita de DNA de alto peso molecular isolado com o Bionano Prep SP Blood and Cell DNA isolation kit v2 e com marcação com o Bionano Prep DLS Labeling kit. O DNA foi carregado no Saphyr Chip e processado no instrumento Saphyr (Bionano Genomics, San Diego, CA, USA). Os dados foram alinhados e comparados com os genomas de referência GRCh37 e GRCh38 e o T2T.

Resultados: A técnica de OGM identificou um rearranjo complexo entre os cromossomos 12, 14 e 21, onde o fragmento do cromossomo 12 se inseriu invertido na translocação, além de confirmar a deleção em 4q.

Conclusão: O uso de uma técnica de alta-resolução, como o OGM, permitiu a identificação de um rearranjo equilibrado complexo, o qual não havia sido detectado pelos exames de cariótipo e array, indicando que essa metodologia é eficaz na detecção de alterações citogenômicas, revelando novas classes de variantes e auxiliando o diagnóstico de doenças raras. Nessa paciente, a determinação dos pontos de quebra ao nível de nucleotídeos poderá indicar os fatores patogênicos mais relevantes nesse caso, como por exemplo, rupturas gênicas ou efeito de posição.

P-088 - VARIANTE PROVAVELMENTE PATOGÊNICA EM GALC É ASSOCIADA COM DOENÇA DE KRABBE INFANTIL
MAYTZA MAYNDRA CORREA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), JAMILE BONINI HADAYA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), LETICIA PUGIM FERREIRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), KATHIELEN FORTES RISLER (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), RAFAEL LIMA DE ALMEIDA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), CAMILA GUIMARÃES PARRELA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), THIAGO CORREA (ESTÁCIO | IDOMED), SALMO RASKIN (GENETIKA – CENTRO DE ACONSELHAMENTO E LABORATÓRIO DE GENÉTICA), DANIELLE CALDAS BUFARA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), SERGIO ANTONIO ANTONIUK (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Introdução: A Doença de Krabbe (DK), ou leucodistrofia de células globóides [OMIM: 245200], é uma condição genética autossômica recessiva caracterizada pela deficiência da enzima galactocerebrosidase (GALC). DK é um distúrbio de armazenamento lisossômico que resulta em desmielinização da substância branca e morte de oligodendrócitos. Pacientes usualmente apresentam irritabilidade, rigidez, convulsões, neurodegeneração progressiva, espasticidade e neuropatia central e periférica.

Objetivos: Paciente previamente hígido com 4 meses de idade apresentou irritabilidade, regressão do desenvolvimento motor com hipotonia axial, hipertonia de membros inferiores. Ao exame físico, paciente mantém as mãos e dedos fletidos, reage com reflexo tônico-labiríntico ao som e ao toque, dificuldade de deglutição, perda do contato ocular. Na ressonância de crânio, apresentou áreas de hiper sinal em T2/FLAIR nos núcleos denteados no bulbo, coroas radiadas bilateralmente e sulcos corticais acentuados sugerindo uma redução volumétrica encefálica. Dosagem da enzima galactocerebrosidase reduzida (2,9 nmol/17h/mg proteína). O sequenciamento completo do exoma mostrou mutação em heterozigose composta no gene GALC c.1993G>A (p.Ala665Thr) e c.1591C>T: (p.Arg531Cys).

Resultados: Variantes patogênicas bialélicas em GALC estão associadas com a DK. A variante c.1591C>T: (p.Arg531Cys), depositada no dbSNP (rs749893889), é considerada patogênica de acordo com o guia do ACMG. No entanto, a variante c.1591C>T: (p.Arg531Cys) depositada no dbSNP (rs762593303) resulta em uma alteração missense e preditores in silico indicam o efeito dessa variante como deletéria, sendo classificada como provavelmente patogênica (PubMed: 26795590).

Conclusão: Este relato de caso descreve um paciente com variante provavelmente patogênica que permite estabelecer uma correlação fenótipo-genótipo para doença de Krabbe com um espectro que varia de início infantil que manifesta irritabilidade, espasticidade e atraso no desenvolvimento antes dos 13 meses de idade.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER

P-089 - CASE REPORT: BRCA2 MUTATION AND FRANTZ TUMOR

IVANA LUCIA DE OLIVEIRA NASCIMENTO (LABORATÓRIO DE IMUNOLOGIA E BIOLOGIA MOLECULAR DA UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA), GERSON CARVALHO (HOSPITAL DE APOIO DE BRASÍLIA), THAÍS BOMFIM-PALMA (LABORATÓRIO DE IMUNOLOGIA E BIOLOGIA MOLECULAR DA UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA), GABRIELA FÉLIX (LABORATÓRIO STUDART STUDART), JULIANA CORTES FREITAS (UNIVERSIDADE DO ESTADO DA BAHIA), EDUARDO MORAIS (NÚCLEO DE ONCOLOGIA DA BAHIA), AIDIL GONÇALVES GARCEZ (LABORATÓRIO DE IMUNOLOGIA E BIOLOGIA MOLECULAR DA UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA), THAMARA MELO (REDE D' OR SÃO LUIZ), TAISA MACHADO-LOPES (LABORATÓRIO DE IMUNOLOGIA E BIOLOGIA MOLECULAR DA UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA), MARIA BETÂNIA TORALLES (LABORATÓRIO DE IMUNOLOGIA E BIOLOGIA MOLECULAR DA UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA)

Introdução: The solid pseudopapillary tumor of the pancreas (TSPP) is a cancer that occurs more frequently among young women, being considered low-grade malignancy and it has good prognosis. It presents several clinical manifestations and it has surgical treatment as the main curative approach.

Objetivos: This report is about a case of Frantz's tumor, describing clinical characteristics, diagnosis and management.

Resultados: A 58-year-old woman was diagnosed with low-grade pancreatic epithelial neoplasia with cystification. Single multiloculated lesion, 3.5 cm extending to the peripancreatic adipose tissue. Staging pT2. IHC: Frantz's Tumor. Other findings, the patient has ascending colon and gastric polyps. Molecular analysis identified the pathogenic variant BRCA2:c.2111delC, the same found in other family members, including male breast cancer cases. The etiology of this tumor remains unclear.

Conclusão: Suggestions are that these neoplasms develop from either pluripotent pancreatic stem cells or cells of female genital epithelial origin due to increased prevalence in young women. One of the hypotheses for a higher occurrence in female patients includes the proximity to the ovary during the embryonic development, and possibly the presence of progesterone receptors on neoplastic cells. This argument may also be related, in this patient, to the increased risk for ovarian and pancreas tumors, conferred by BRCA2 mutation. Few studies have reported a slightly higher incidence in patients of African or Asian ethnicities. The case reported is of a patient from the state of Bahia, location with the highest percentage of African contribution in Brazil, around 80%. However, as this is the first report of Frantz tumor in a patient with a BRCA2 mutation, further studies are needed to better assess this association.

P-090 - SÍNDROME DE EHLERS-DANLOS TIPO PERIODONTAL: RELATO DE UMA FAMÍLIA COM VARIANTE EM C1R
AMARO FREIRE DE QUEIROZ JÚNIOR (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), RODRIGO ROSA DE STEFANI (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), CLARA CAMACHO DOS REIS (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), EMILLY DE JESUS GARCIA ATAIDE (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), LAÉRCIO MOREIRA CARDOSO JÚNIOR (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), TACIANA SEIXAS MAIA DA SILVA (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), LUAN NATHIEL SANTANA KOVALSKI (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), JOÃO BOSCO OLIVEIRA (HOSPITAL ALBERT EINSTEIN), OSVALDO ALFONSO PINTO ARTIGALÁS (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), TÊMIS MARIA FÉLIX (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE)

Introdução: INTRODUÇÃO: A Síndrome de Ehlers-Danlos (SED) é uma doença rara que afeta a produção de colágeno e pode afetar diversos sistemas do corpo, incluindo a pele, articulações, vasos sanguíneos e órgãos internos. Uma forma específica dessa síndrome, a SED tipo periodontal, é caracterizada por perda prematura dos dentes e doença periodontal grave em indivíduos jovens. Relatamos uma família com diagnóstico clínico e molecular de SED tipo periodontal.

Objetivos: RELATO DE CASO: Um irmão e uma irmã foram encaminhados para avaliação por frequentes episódios de sangramento gengival e hematomas em áreas de impacto. Ao final da infância, ambos apresentam perda prematura dos dentes permanentes associado a fragilidade e recessão gengival. Fizeram reposição de vitamina C por suspeita de escorbuto, sem resposta clínico-terapêutica. No exame físico identificamos frouxidão ligamentar, hiper-elasticidade cutânea e cicatrizes atróficas, principalmente pré-tibiais. Na história familiar observou-se um padrão de herança dominante com vários membros afetados. Foi realizado sequenciamento completo do genoma pelo Projeto Genomas Raros, sendo encontrada a variante c.926G>A: p.Cys309Tyr em heterozigose no gene C1R (NM_001733.7), classificada como provavelmente patogênica, confirmando a hipótese diagnóstica de Síndrome de Ehlers Danlos tipo periodontal (tipo VIII, OMIM 130080).

Conclusão: DISCUSSÃO: A SED tipo periodontal é uma doença de herança autossômica dominante associada aos genes C1R e C1S, que codificam subunidades Cr1 e Crs do primeiro componente da cadeia clássica do complemento. Além do comprometimento periodontal, hiperpigmentação pré-tibial e fragilidade da pele, insuficiência venosa e complicações vasculares como aneurismas têm sido relatados. COMENTÁRIOS FINAIS: O reconhecimento da SED periodontal é fundamental para o tratamento precoce das complicações dentárias e vasculares.

P-091 - EVALUATION AND FOLLOW-UP OF RELATIVES OF PATIENTS WITH BRCA MUTATIONS IN AN ONCOGENETICS SERVICE IN BAHIA

JULIANA FREITAS (UNIVERSIDADE DO ESTADO DA BAHIA), IVANA NASCIMENTO (NUCLEO DE ONCOLOGIA DA BAHIA, GRUPO ONCOCLÍNICAS), THAIS BONFIM PALMA (UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA), JULIANA RODRIGUES (UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA), TAMARA MELO (UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA, HOSPITAL DA MULHER, SESAB), POLYANNA CAROZO (UNIVERSIDADE DO ESTADO DA BAHIA), AIDIL GARCEZ (UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA), ROBERTO MEYER (UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA), MARINA BETANIA TORALLES (UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA, LABORATÓRIO DNA), TAISA MACHADO-LOPES (UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA)

Introdução: The identification of BRCA1 and BRCA2 genes mutations are of paramount importance in the treatment and follow-up of hereditary cancer patients. When a pathogenic variant (PV) is identified in one of these genes, the surveillance for new primary tumors becomes individualized. When a pathogenic mutation is identified other family members may also be at high risk for developing tumors. Then the investigation should become familiar

Objetivos: This study reports the experience of a public oncogenetics service with the identification and follow-up of relatives of patients with BRCA mutations.

Metodologia: Of the 1505 patients registered, 773 are probands, of which 71 had a mutation in one of the BRCA genes. A total of 503 family members were evaluated, with an average of 13 relatives per proband

Resultados: Of the 353 relatives with a BRCA1 mutation, 132 had the familial mutation, and only 18 had cancer diagnosis. The mean age of the evaluated family members was 37 years, lower than the mean age at diagnosis of the probands, which was approximately 41 years, two founder mutations in BRCA1 (NM_007300.4:c.3331_3334del and NM_007300.4:c.211A>G) were more recurrent among index cases, which is associated with the ancestral background of the local population. For the BRCA2 gene, 148 family members were evaluated, of which 77 had a mutation and 23 had a previous cancer diagnosis. The mean age of family members evaluated for BRCA2 mutation was 43 years, similar to the mean age at diagnosis of the proband: 41 years. The NM_000059.4:c.1389_1390del and NM_000059.4:c.7124T>G variants was the most frequent in BRCA2.

Conclusão: This data reinforces the importance of genetic counseling and testing of family members when a pathogenic variant is identified in a cancer patient. It is clear that early initiation of surveillance protocols, with screening and prophylactic surgeries are very effective tools for those high risk patients, they just have to be early diagnosed with the PV to benefit from this strategies. In addition, this assessment helps in understanding the mutational profile of the population in order to improve the planning of services in oncogenetics.

P-092 - O PAPEL DO CCR2 RS1799864 NA IMUNOPATOGÊNESE DA COVID-19.

MARIA FERNANDA PEREIRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), JOÃO GUERREIRO DUARTE (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), MARIANA CARVALHO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), BEATRIZ POMPEU (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), ANTÔNIO VALLINOTO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), FERNANDA FIGUEIREDO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), JOÃO GUERREIRO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ)

Introdução: O rs1799864 é um polimorfismo de nucleotídeo único (SNP) documentado no códon 64 do gene do receptor de quimiocinas CCR2. Este SNP consiste na troca do aminoácido leucina (GCT) pela valina (ACT) na estrutura do receptor. Diversos autores relataram a sua função protetora na progressão de doenças inflamatórias, como esclerose múltipla e arteriosclerose, e no desenvolvimento de câncer de mama. A COVID-19 é uma doença respiratória causada pelo vírus SARS-CoV-2, cuja infecção leva a respostas inflamatórias descontroladas em pacientes graves.

Objetivos: O presente estudo tem como objetivo analisar a influência do rs1799864 na imunopatogênese da COVID-19, visto que este SNP foi relatado como protetor no desenvolvimento de algumas doenças inflamatórias.

Metodologia: O estudo foi aprovado pelo Comitê Nacional de Ética (CAEE: 33470020.1001.0018, número de protocolo nº 2190330). Após a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, foram coletadas amostras de sangue dos pacientes para posterior estudo genético. Os indivíduos são residentes de Belém (Pará/Brasil), acima de 18 anos, não vacinados até o início do estudo, com diagnóstico positivo para COVID-19 por RT-PCR ou teste de antígeno. Os pacientes foram agrupados, de acordo com a gravidade dos sintomas, em: Assintomáticos (AS), Sintomáticos Leves (SL), Sintomáticos Moderados (SM) e Sintomáticos Graves (SG). O SNP rs1799864 foi identificado por meio do ensaio de genotipagem TaqMan SNP (Thermo Fisher Scientific). Os dados foram tabulados em Excel e analisados no programa SPSS, no qual foram calculados por contagem simples. O equilíbrio de Hardy-Weinberg (HWE) foi verificado utilizando o software Bioestat.

Resultados: Foram analisados 326 indivíduos de ambos os gêneros com idade média de 47 anos (21 a 89 anos). Quanto à gravidade da COVID-19, cinco eram assintomáticos, 170 tinham sintomas leves, 54 tinham sintomas moderados e 97, sintomas graves. A genotipagem identificou 252 indivíduos com genótipo GG, 68 heterozigotos GA e seis homozigotos AA. Não foi possível identificar diferenças estatisticamente significativas na distribuição dos genótipos entre os grupos de pacientes e entre os gêneros.

Conclusão: Os resultados não revelaram associação entre a variante A do rs1799864 e a gravidade da COVID-19 nos pacientes aqui analisados.

P-093 - DETECÇÃO DE EXPANSÕES PATOGÊNICAS POR SEQUENCIAMENTO COMPLETO DO GENOMA AUMENTA O RENDIMENTO DIAGNÓSTICO EM PACIENTES COM DOENÇAS RARAS

VIVIAN PEDIGONE CINTRA (HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN), RENATA YOSHIKO YAMADA (HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN), ANNE CAROLINE BARBOSA TEIXEIRA (HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN), MARINA DE FRANÇA BASTO SILVA (HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN), ANTÔNIO VICTOR CAMPOS COELHO (HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN), RAFAEL LUCAS MUNIZ GUEDES (HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN), RAFAEL SALES DE ALBUQUERQUE (HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN), MARCEL PINHEIRO CARACIOLO (HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN), KARLA DE OLIVEIRA PELEGRINO (HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN), JOÃO BOSCO OLIVEIRA (HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN)

Introdução: O Projeto Genomas Raros é uma iniciativa conjunta entre o Hospital Israelita Albert Einstein e o Ministério da Saúde, que visa sequenciar mais de 8.000 pacientes e ampliar o número de diagnóstico de doenças raras no Brasil. Até o momento, fornecemos 2.905 laudos, dos quais 38,3% com diagnóstico molecular definitivo. Com o intuito de aumentar a taxa de positividade, utilizamos outras abordagens, incluindo a detecção de expansões patogênicas através do ExpansionHunter (EH), ferramenta de bioinformática recentemente desenvolvida que torna possível a identificação de short tandem repeats (STR) através de dados do sequenciamento completo do genoma (WGS).

Objetivos: Avaliar o aumento diagnóstico produzido através da detecção de expansões STR a partir de dados provenientes do WGS do Projeto Genomas Raros.

Metodologia: As amostras foram sequenciadas utilizando-se o protocolo WGS livre de PCR no equipamento Illumina Novaseq 6.000. Selecionamos 16 loci bem caracterizados para doenças de expansão (AR, ATN1, ATXN1, ATXN2, ATXN3, ATXN7, ATXN8OS, ATXN10, C9orf72, CACNA1A, DMPK, FMR1, FXN, HOXD13, HTT, TBP) e executamos o software EH.

Resultados: Fornecemos o diagnóstico molecular a mais 12 pacientes ao identificar 14 alelos expandidos em seis genes (ATXN1, ATXN8OS, DMPK, FMR1, FXN, HOXD13), aumentando o rendimento diagnóstico geral para 38,8%. De todos os pacientes incluídos no projeto, a coorte neurológica apresentou o maior rendimento diagnóstico utilizando-se esta abordagem, cuja frequência de positividade passou de 41,6 para 42,3%. Todos os alelos expandidos foram confirmados por reação em cadeia da polimerase (PCR) ou Repeat-primed PCR (RP-PCR).

Conclusão: Os dados de WGS livre de PCR são uma ferramenta de triagem válida para a detecção de expansões e têm o potencial de aumentar o diagnóstico molecular em cortes de pacientes com doenças raras.

P-094 - RECLASSIFICATION OF A LOSS OF FUNCTION VARIANT FROM THE PMS2 GENE TO THE PMS2CL PSEUDOGENE IN 12 PATIENTS TESTED FOR HEREDITARY CANCER PREDISPOSITION SYNDROMES

ANTHONY VLADIMIR CAMPOS SEGURA (A.C.CAMARGO CANCER CENTER), SARA IOLANDA OLIVEIRA DA SILVA (A.C.CAMARGO CANCER CENTER), KARINA MIRANDA SANTIAGO (A.C.CAMARGO CANCER CENTER), RAFAEL CANFIELD BRIANESE (A.C.CAMARGO CANCER CENTER), DIRCE MARIA CARRARO (A.C.CAMARGO CANCER CENTER), GIOVANA TARDIN TORREZAN (A.C.CAMARGO CANCER CENTER)

Introdução: The use of Next-Generation Sequencing (NGS) has been of utmost importance in improving the efficiency of genetic diagnosis in patients with hereditary cancer predisposition syndromes. However, errors have been detected in the classification of variants in genes that have pseudogenes with similar sequences to the original gene. Previous research has reported a misclassification of the loss of function (LoF) variant c.2182_2184delACTinsG from the PMS2CL pseudogene to the exon 13 of PMS2 gene. PMS2 is a gene associated with Lynch Syndrome, which leads to a high risk of developing colorectal, endometrial, and other tumors. To ensure a correct genetic diagnostic, it is crucial to detect these misclassification errors caused by the inability of NGS to differentiate short regions that are very similar between PMS2 and its pseudogene PMS2CL.

Objetivos: To describe a series of cases harboring a rare LoF variant in PMS2CL pseudogene that has been incorrectly described as a pathogenic variant in PMS2, with different nomenclatures.

Metodologia: We collected data from 647 patients that performed genetic testing with multigene panels harboring 26 to 126 cancer predisposing genes at the Genomic Diagnostic Laboratory at A.C.Camargo Cancer Center. The analysis was carried out using Sophia Genetics software to identify patients carrying the NM_000535.5(PMS2):c.2182_2184delACTinsG or c.2186_2187delTC variants. For 2 patients, RNA was extracted from peripheral blood, converted into cDNA and submitted to a nested PCR to analyze PMS2 transcript (first PCR for exons 10 to 15, second PCR for exons 12 to 14). PCR products were submitted to Sanger sequencing and sequences were analyzed in the CLC Genomics workbench software.

Resultados: Out of the 647 tested individuals, 12 (1.8%) patients carried the c.2182_2184delACTinsG variant, with variant allele frequencies ranging from 15 to 34%. The variant was called by two different nomenclatures: V1: c.2186_2187delTC, p.(Leu729Glnfs) - rs587779335, and V2: c.2182_2184delinsG (p.Thr728Alafs) - rs1554294508. By visually inspecting the alignments, we confirmed that the two nomenclatures represented the same variant, and that V2 is the recommended HGVS nomenclature. Furthermore, we observed that V1/V2 reads contain one SNV only present in PMS2CL. Through PMS2 transcript analysis of 2 patients, we determined that V1/V2 is not present in the PMS2 gene. Genomic databases (ExAC and gnomAD) have reported an incidence of 2.5% - 5.3% of this variant in the African population.

Conclusão: Currently, V1 is classified as 'uncertain significance' and V2 as "conflicting" in ClinVar, with several laboratories classifying them as pathogenic. We believe that both V1/V2 have been erroneously assigned to PMS2 in several manuscripts and by clinical laboratories. Considering the inability of short-read NGS to differentiate between genes and their pseudogenes, the use of complementary methodologies is imperative to provide a precise diagnosis.

P-095 - CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA, EPIDEMIOLÓGICA E MOLECULAR DE PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA MASCULINO NO NORTE E NORDESTE DO BRASIL: RESULTADOS PRELIMINARES

IVANA NASCIMENTO (LABORATÓRIO DE IMUNOLOGIA E BIOLOGIA MOLECULAR (UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA)), JULIANA CORTES (DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS DA VIDA, UNIVERSIDADE DO ESTADO DA BAHIA), THAÍS FERREIRA BOMFIM-PALMA (LABORATÓRIO DE IMUNOLOGIA E BIOLOGIA MOLECULAR, UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA), JULIANA LIMA GOMES RODRIGUES (LABORATÓRIO DE IMUNOLOGIA E BIOLOGIA MOLECULAR, UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA), THAMARA MELO (LABORATÓRIO DE IMUNOLOGIA E BIOLOGIA MOLECULAR, UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA), POLLYANA CAROZO (DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS DA VIDA, UNIVERSIDADE DO ESTADO DA BAHIA), AIDIL GARCEZ (LABORATÓRIO DE IMUNOLOGIA E BIOLOGIA MOLECULAR, UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA), RODRIGO GUINDALINI (HOSPITAL SÃO RAFAEL, REDE D'OR SÃO LUIS), MARIA BETÂNIA TORALLES (LABORATÓRIO DE IMUNOLOGIA E BIOLOGIA MOLECULAR, UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA), TAÍSA MANUELA BONFIM MACHADO-LOPES (LABORATÓRIO DE IMUNOLOGIA E BIOLOGIA MOLECULAR, UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA)

Introdução: O câncer de mama masculino é uma neoplasia rara, frequentemente associada a mutações germinativas nos genes BRCA1 e BRCA2. Entretanto, tem sido observado que outros genes podem ser importantes no desenvolvimento da doença. Por se tratar de uma doença rara, poucos estudos definem o perfil das pessoas afetadas em diferentes populações. De acordo com estimativas de ancestralidade na população brasileira, dentro do país pode haver uma variação na contribuição de diferentes grupos ancestrais em diferentes regiões e estados, o que pode resultar em diferentes perfis genéticos.

Objetivos: O presente estudo tem como objetivo analisar uma amostra de pacientes câncer de mama masculino do Norte e Nordeste do Brasil, de modo a caracterizar clínica, molecular e epidemiologicamente este grupo de pacientes.

Metodologia: Pacientes do sexo masculino, com 18 anos ou mais, com diagnóstico de câncer de mama avaliados quanto ao perfil imuno-histoquímico do tumor (marcadores RE, RP, HER2 e Ki-67) e sequenciamento genético da linhagem germinativa. O sequenciamento genético foi realizado a partir de amostras de DNA extraídas do sangue periférico, por sequenciamento de nova geração, utilizando-se a análise de no mínimo 18 genes: ATM, BARD1, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CHEK2, NBN, PALB2, PTEN, RAD51C, RAD51D, TP53, SLX4, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2.

Resultados: Foram avaliados, até o momento, 9 pacientes, com média de idade de 53 anos ao diagnóstico. Em se tratando das características do tumor, todos os pacientes apresentaram carcinoma ductal invasivo, receptor de estrogênio e progesterona positivos e receptor HER2 negativo. Dos 9 pacientes avaliados, 3 apresentaram mutações patogênicas (BRCA2(NM_000059.4):c.2111delC, PALB2(NM_024675.4):c.1240C>T e BRCA2(NM_000059.4):C.6938-1G>A), 1 provavelmente patogênica (NBN(NM_002485.5):c.2238C>G) e 5 apresentaram painel negativo para os 18 genes avaliados na linhagem germinativa.

Conclusão: Estes resultados demonstram que o câncer de mama masculino não tem a sua ocorrência restrita a pacientes com mutações nos genes BRCA. A proposta de avaliação de um número maior de pacientes e também da análise somática trará informações valiosas sobre o perfil deste tipo de câncer. O conhecimento da prevalência do câncer de mama masculino na população do norte e nordeste do Brasil, a avaliação genética germinativa e do tumor podem ser relevantes não apenas na avaliação deste tipo de câncer, mas podem também impactar no tratamento e acompanhamento destes pacientes.

P-096 - RELATO DE CASO: MUCOPOLISSACARIDOSE E SUAS RELAÇÕES GENÉTICAS E FENOTÍPICAS ENTRE IRMÃOS AFETADOS

LETÍCIA SANTIAGO DA SILVA FERREIRA (FUNDAÇÃO TÉCNICO EDUCACIONAL SOUZA MARQUES), CAIO SERRA AYRES FRANCISCO CRAVEIRO DE ALMEIDA (FUNDAÇÃO TÉCNICO EDUCACIONAL SOUZA MARQUES), BRUNO FRANÇA DA CUNHA PEREIRA (FUNDAÇÃO TÉCNICO EDUCACIONAL SOUZA MARQUES), CARLOS MILTON PINTO MONTEIRO NETO (FUNDAÇÃO TÉCNICO EDUCACIONAL SOUZA MARQUES), GIOVANNA CHAGAS (FUNDAÇÃO TÉCNICO EDUCACIONAL SOUZA MARQUES), MARIA MORENO MAIA BARBOSA (FUNDAÇÃO TÉCNICO EDUCACIONAL SOUZA MARQUES), GABRIELA FELIX LEITÃO ROSA MARTINS (FUNDAÇÃO TÉCNICO EDUCACIONAL SOUZA MARQUES), LARISSA ENES COTA (FUNDAÇÃO TÉCNICO EDUCACIONAL SOUZA MARQUES), LUCIANA CRESTA DE BARROS DOLINSKY (FUNDAÇÃO TÉCNICO EDUCACIONAL SOUZA MARQUES)

Introdução: O trabalho estuda uma paciente portadora do gene para Mucopolissacaridose tipo II (MPS). A Síndrome de Hunter é uma classificação da MPS de herança genética ligada ao cromossomo X. Afeta mais homens, pois necessitam de apenas um cromossomo afetado. O trabalho objetiva fomentar o interesse científico dessa patologia, estimulando a pesquisa de abordagens terapêuticas.

Objetivos: Paciente do sexo feminino, 38 anos, parda, descendência indígena, natural do Rio de Janeiro, dirigente de ONG e gestora pública. Relata portar o gene para Mucopolissacaridose do tipo II (MPS II), sem apresentar fenótipo. Seus filhos, porém, são afetados por essa mutação. G3P3A0, ocorridas aos 16, 25 e 35 anos sem complicações. Os 3 filhos do sexo masculino, parto normal, aparentemente sem deficiências e com exames de triagem neonatal normais. O primogênito foi diagnosticado com 2 anos e meio, tinha otites, pneumonias de repetição, cistos, fimose e hérnias, característicos da Síndrome de Hunter. Realizou reposição por 5 anos e faleceu um ano pós término. O 2º e 3º filho foram diagnosticados intraútero, ambos receberam transplante de células tronco de cordão umbilical aos 2 meses de vida e realizaram transplante de medula óssea. Os diagnósticos foram realizados de forma precoce. Refere que o 2º e o 3º filhos apresentam uma melhor qualidade de vida, devido ao transplante, em comparação ao primogênito. Contudo, apesar do aspecto saudável e a ausência de complicações sistêmicas, o 2º filho apresenta deficiência intelectual, atraso de fala e déficit auditivo.

Resultados: MPS II tem um padrão genético que permite o cenário do relato, em que a mãe não expressa a doença, mas seus filhos sim, sendo mais comum em homens que em mulheres. A probabilidade de um filho homem nascer afetado é de 25% nessas condições. Em mulheres, o cromossomo X inativado é uma causa mais comum que uma progênie de um pai afetado e uma mãe portadora. O diagnóstico pré-natal é recomendado para mães portadoras que já tiveram filhos doentes. O prognóstico e eficácia do tratamento adotado em mulheres é similar ao dos homens. Tratamentos, como a reposição enzimática, são mais benéficos quanto antes forem aplicados, prevenindo problemas no desenvolvimento. O quadro do primogênito pode ser comparado ao dos dois últimos filhos. O 1º com diagnóstico tardio, sintomas frequentes e óbito e, o 2º com diagnóstico precoce, tratamento aos 2 meses de vida e maior sobrevida e qualidade de vida. Ainda, houve diferença no comprometimento do SNC nos dois últimos filhos: apenas um teve danos cerebrais. O tratamento adotado tem limitações para evitar o tipo de dano visto e o controle desse comprometimento é dificultado pela existência da BHE.

Conclusão: No relato, foi observado que o primogênito, por ter sido diagnosticado tardiamente, foi a óbito. Os outros dois filhos, nos quais foram reconhecidos com a doença ainda no útero, permaneceram vivos. Logo, a realização de diagnóstico precoce é essencial para o tratamento antecipado e sobrevivência.

P-097 - ANALYSIS OF DIAGNOSTIC RATES AMONG NGS GENE PANELS AND EXOME FOR HEARING LOSS

D. ALENCAR-COUTINHO (HOSPITAL DA CLINICAS-FMUSP/LIM32), S. DIOGO-CAVASSANA (HOSPITAL DA CLINICAS-FMUSP/LIM32), JPFW KITAJIMA (MENDELIC GENOMIC ANALYSIS), J. OITICICA (HOSPITAL DA CLINICAS-FMUSP/LIM32), RF BENTO (HOSPITAL DA CLINICAS-FMUSP/LIM32), BATISSOCO AC (HOSPITAL DA CLINICAS-FMUSP/LIM32), K LEZIROVITZ (HOSPITAL DA CLINICAS-FMUSP/LIM32)

Introdução: Next-generation Sequencing (NGS) is a powerful and ground-breaking technology that has transformed the field of genetic testing, genomics, and diagnosis. Allowing the analysis of large quantities of genetic materials, it has revolutionized biology and medicine allowing diagnosis for a substantial number of diseases, especially genetic hearing loss, which exhibits great genetic and clinical heterogeneity (syndromic and nonsyndromic), with different inheritance patterns. NGS is an important ally in diagnosing hearing loss as it is incredibly heterogenic in terms of etiology with new causes still being revealed.

Objetivos: Determine the diagnostic rate among NGS gene panels and exome in a subset (26 probands) of a cohort of 619 cases of hearing-impaired subjects belonging from different geographic regions of Brazil and ascertained in the Genetic Deafness Service.

Metodologia: Small NGS panel (18 genes), Big NGS panel (116 genes) and Exome sequencing were applied to a subset of our cohort of 621 hearing-impaired probands. Variant pathogenicity prediction was carried out with the following bioinformatics tools: VEP (Variant Effect Predictor) GRCh37, Ensembl, and we considered probably deleterious those predicted as moderate to high impact, dbNSFP was also used with the following enabled tools: Mutation Taster, CADD Phred, PROVEAN, SIFT, PolyPhen2, deleterious, MaxEntScan, SpliceAI pred, and REVEL.

Resultados: Among the probands studied with a small panel, 20% resulted in a molecular diagnosis. As expected the big panel and exome yielded a higher rate, with causative variants identified in 43% and 38%, respectively. Two genes were found in two cases each in compound heterozygosis: MYO15a [NM_016239:c.1615C>T:p.(Gln539Ter)/c.3524_3525insA:p.(Ser1176Val fsTer14) and, c.7636C>T: p. (Gln2546TerMY)/c.4430G>A: p. (Arg1477His)] and TMPRSS3 (NM_024022.2: c.1276G>A:p.(Ala426Thr)/c.916G>A: p.(Ala306Thr) and c.1180G>C: p.(Asp394His)/c.413C>A:p.(Ala138Glu)]. Other genes were identified in only one case each. MYO6 [NM_004999: c.2717C>A: p.(Ser906Ter)] in heterozygosis and with autosomal dominant. OTOF [NM_194248: c.2153G>A:p.(p.Trp718Ter)/c.3332C>p.(Pro1111Leu)] in compound heterozygosis. USH2A [NM_206933: c.7932G>A:p.(Trp2644Ter)/c.10385C>T:p.(Thr3462Ile)] in compound heterozygosis but second variant was classified as of unknown significance and the case was inconclusive. CDH23 [M_022124.6: c.1075G>A: p.(Glu359Lys)/c.8507T>G: p. (Leu2836Arg) in compound heterozygosis, ATP6V1B2 (NM_001693: c.1516C>T (p.Arg506Ter)) in heterozygosis with autosomal dominant.

Conclusão: The nine cases with causative or probably causative variants, seven were nonsyndromic: six of recessive inheritance, and one was dominant. Two cases were probably syndromic, one possible autosomal recessive, one autosomal dominant. NGS showed special benefits for the probands carrying variants associated with syndromic deafness. Regarding the undiagnostic cases, nine exhibited family recurrence and might reveal novel deafness genes in future.

P-098 - RASTREAMENTO MOLECULAR DO GENE PCBD1 EM PACIENTES BRASILEIROS COM FENÓTIPO CLÍNICO SUGESTIVO DE DIABETES MONOGÊNICO

PEDRO SAVARY FIGUEIRÓ (INSTITUTO OSWALDO CRUZ, FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ), RITIELE BASTOS DE SOUZA (INSTITUTO OSWALDO CRUZ, FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ), GABRIELLA DE MEDEIROS ABREU (INSTITUTO OSWALDO CRUZ, FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ, INSTITUTO DE NUTRIÇÃO JOSUÉ DE CASTRO, UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO), AMANDA FERREIRA DE ANDRADE SILVA (INSTITUTO OSWALDO CRUZ, FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ), DEBORAH SANIDER NICOLAY (INSTITUTO OSWALDO CRUZ, FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ), ROBERTA MAGALHÃES TARANTINO (SERVIÇO DE NUTROLOGIA, DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA, UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO), MELANIE RODACKI (SERVIÇO DE NUTROLOGIA, DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA, UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO), LENITA ZAJDENVERG (SERVIÇO DE NUTROLOGIA, DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA, UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO), VERÔNICA MARQUES ZEMBRZUSKI (INSTITUTO OSWALDO CRUZ, FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ), MÁRIO CAMPOS JUNIOR (INSTITUTO OSWALDO CRUZ, FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ)

Introdução: Segundo a federação internacional de diabetes, em 2021, cerca de 10,5% da população mundial possuía diabetes mellitus (DM). Sabe-se que as formas multifatoriais são as mais prevalentes, contudo formas monogênicas também contribuem para doença. As formas monogênicas são causadas por mutações em um único gene, sendo elas o DM neonatal, DM mitocondrial, lipodistrofias, Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY), entre outras. Dentre todos os tipos, o DM do tipo MODY é o mais prevalente. Existem 14 genes já associados ao desenvolvimento de MODY: GCK, HNF1A, HNF4A, PDX1, HNF1B, NEUROD1, KLF11, CEL, PAX4, INS, BLK, ABCC8, KCNJ11 e APPL1. Os genes mais prevalentes no desenvolvimento de MODY são GCK e HNF1A. Contudo, mesmo os 14 genes mencionados não respondem pela causa molecular de todos os casos de MODY. Estudos recentes apontaram variantes no gene PCBD1 como uma possível causa de MODY.

Objetivos: O objetivo desse estudo é buscar por mutações no gene PCBD1 em pacientes com suspeita clínica de DM monogênico dentro da população brasileira.

Metodologia: Foram selecionadas amostras de oito pacientes brasileiros com quadro clínico sugestivo de diabetes monogênico do biorrepositório do Laboratório de Genética Humana. Todos os pacientes passaram pelos critérios de inclusão: 1) ter pelo menos três gerações com DM, 2) apresentar auto-anticorpos contra células beta negativos, 3) idade ao diagnóstico <40 anos, 4) índice de massa corporal <30 kg/m² no diagnóstico, 5) não apresentar sintomas de DM tipo 2. Os pacientes selecionados foram previamente testados e tiveram resultado negativo para o rastreamento de mutações nos genes mais comumente ligados a MODY (GCK e HNF1A). O método de rastreamento adotado foi o sequenciamento de Sanger.

Resultados: Nenhuma alteração patogênica foi encontrada nos oito pacientes analisados. Foi encontrado um polimorfismo na região 3' não traduzida em sete pacientes (c.*36G>A, rs9712). Essa variante está presente no banco de dados Clinvar e é classificada como benigna através da plataforma VARSOME, utilizando os critérios da ACMG (American College of Medical Genetics).

Conclusão: Até o momento, não foram encontradas mutações patogênicas nesse gene, porém acreditamos que será possível descrever novas variantes no gene PCBD1 dentro da população brasileira utilizando uma maior amostra de pacientes.

P-099 - NEOPLASIAS MALIGNAS DE ESÔFAGO E OS GENES SUPRESSORES TUMORAIS TP53 E CDK13: GENÉTICA MÉDICA EM CONTEXTO EPIGENÉTICO E ECOSISTÊMICO.

GABRIELA CECÍLIA ECHART (UNIVERSIDADE CATÓLICA DE PELOTAS (UCPEL)), JACQUELINE SALLETE DEI SVALDI (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE (FURG))

Introdução: As neoplasias malignas de esôfago, como o carcinoma epidermoide e o adenocarcinoma, ocupam a oitava posição mundial em incidência de câncer. Apresentam-se como patologias multifatoriais relacionadas à incapacidade celular de descartar cadeias defeituosas de RNA, o processo ocorre através da inativação de genes efetivos para o reparo de erros no DNA, como os supressores de tumor. Os genes TP53 e o CDK13 atuam como guardiões do ciclo celular e reduzem a probabilidade da célula realizar metaplasia/dislásia. Nesse sentido, o câncer de esôfago é considerado doença genética de nível celular, sobretudo pelo fato do gene TP53 sofrer mutações somáticas em 50% dos casos e da crescente investigação de inativação do CDK13. Consoante o exposto, evidencia-se as mutações destes genes na doença, associando-se padrões epigenéticos a fatores ecossistêmicos vinculados aos hábitos de vida potenciais para o risco de anormalidades genéticas.

Objetivos: Analisar e relacionar os resultados da mutação dos genes TP53 e CDK13 que podem potencializar a incidência do carcinoma de células escamosas e do adenocarcinoma de esôfago aos hábitos de vida.

Metodologia: Estudo transversal retrospectivo a partir de três repositórios públicos internacionais. Combinou-se estudos para análise em cBioPortal for cancer genomics, totalizando 684 pacientes e 715 amostras envolvendo o Esophageal Squamous Cell Carcinoma (ICGC, Nature 2014) com sequenciamento do genoma de 88 pares de carcinoma epidermoide de esôfago, Esophageal Carcinoma (TCGA, Nature 2017) com sequenciamento completo do exoma de 559 tumores de carcinoma esofágico, Esophageal Cancer TRAP Project (MSK, Lancet Oncology 2020). Utilização do COSMIC Catalogue Of Somatic Mutations In Cancer para visualizar as características do TP53 e CDK13, TNMplot com mapa de calor que exibe valores de expressão medianos para um conjunto de genes selecionado em todos os tecidos de Seq de RNA tumorais disponíveis, selecionados os genes TP53 e CDK13.

Resultados: O perfil molecular foi de 93,7% de mutações nas neoplasias malignas esofágicas (606 pacientes) dos quais 63% possuem mutação no gene TP53 (427) e 4,2% de mutação para o CDK13. A maior prevalência se dá no sexo masculino (72,8%) na faixa etária dos 60 aos 75 anos. A sobrevivência de metade dos pacientes não ultrapassa 40 meses. Hábitos de vida como tabagismo, consumo de bebidas quentes, etilismo, alimentação gordurosa/ultraprocessada e DRGE refratária são significativos para disfunção celular.

Conclusão: A desarmonia entre a oncogenética e o ecossistema natural e social, o qual o indivíduo pertence, pode resultar em anormalidades celulares e inibição de genes indispensáveis para o reparo celular, como os supressores tumorais, CDK13 e, especialmente, TP53. Portanto, as neoplasias malignas de esôfago necessitam da compreensão multifatorial da doença, bem como as medidas de prevenção e adoção de hábitos de vida saudáveis tornam-se urgentes para evitar distúrbios metabólicos em pacientes que têm maior propensão ao desenvolvimento dessa patologia.

P-100 - NEOPLASIA MALIGNA DOS OSSOS E CARTILAGENS ARTICULARES DOS MEMBROS: A CONTRIBUIÇÃO ONCOGENÉTICA PARA COMPREENSÃO DE CASOS NO RIO GRANDE DO SUL.

GABRIELA CECÍLIA ECHART (UNIVERSIDADE CATÓLICA DE PELOTAS (UCPEL)), JACQUELINE SALLETE DEI SVALDI (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE (FURG))

Introdução: As neoplasias malignas ósseas e de tecidos moles, particularmente o osteossarcoma e o condrossarcoma, definem-se pelo desordenado crescimento celular. Esse desequilíbrio é identificado pela apresentação histológica de osteoblastos e condroblastos indiferenciados, formadoras do tecido ósseo e cartilaginoso. O osteossarcoma é o câncer ósseo primário mais frequente nos diagnósticos oncológicos. Além disso, cumpre salientar que é prevalente em adultos jovens e em jovens idosos, homens. O condrossarcoma é o segundo tipo mais frequente de tumor ósseo primário e geralmente raro em pessoas com idade inferior a 20 anos. O Rio Grande do Sul (RS), quarto estado nacional com maior densidade demográfica, conta com população adulta e idosa jovem relevante na pirâmide etária. Assim, a correlação dos casos, associados a alterações genéticas, é interessante do ponto de vista de diagnóstico precoce e da escolha terapêutica adjuvante ou neoadjuvante.

Objetivos: Analisar dados do Ministério da Saúde (MS) de neoplasia maligna dos ossos e cartilagens articulares dos membros e compará-los com a literatura científica que versa sobre alterações do gene TP53, bem como a perda de função do gene P16.

Metodologia: Estudo transversal retrospectivo, baseado no Painel-Oncologia do MS sobre 696 pacientes do RS, entre os anos 2013 a Maio de 2023. Este painel obtém dados por meio das fontes Sistema de Informação Ambulatorial (SIA), através do Boletim de Produção Ambulatorial Individualizado (BPA-I) e da Autorização de Procedimento de Alta Complexidade, Sistema de Informação Hospitalar (SIH) e Sistema de Informações de Câncer (SISCAN) e de revisão bibliográfica acerca das alterações no gene TP53 e perda do P16 nos osteossarcomas e condrossarcomas.

Resultados: No RS a maior parte dos diagnósticos foi realizada em pessoas com até 19 anos (25,57%) e 20 a 29 anos (12,5%). Em relação à faixa etária dos 55 aos 74 anos, notou-se significativo aumento de casos nos últimos anos (29,31%). Há discreta diferença entre os sexos, sendo o masculino mais acometido (55,02%). Quanto ao tempo, a maior parte dos pacientes (77,72%) tratou-se por até 30 dias ou mais de 60 dias (15,94%). As modalidades terapêuticas adotadas foram: cirurgia em (62,5%), quimioterapia (26,72%) e radioterapia (10,78%). Notou-se substancial aumento da realização do tratamento a partir do ano de 2018 (82,47%) em relação ao total de pacientes desde 2013. Por fim, o estadiamento da doença é moderado ou avançado em (75,09%), sugerindo maior mortalidade.

Conclusão: É urgente a ampliação de estudos Oncogenéticos nesta população do RS, uma vez que a literatura versa sobre informações confirmadas por esta análise de dados. É necessária a investigação da atuação dos genes supressores de tumor, bem como dos proto-oncogenes relacionados ao aparecimento do osteossarcoma e condrossarcoma, especialmente porque a população de jovens idosos com a doença está aumentando e o índice de mortalidade também, sendo contrassenso em um Estado que está em plena transição demográfica e mais longo.

P-101 - SÍNDROME DA INSENSIBILIDADE ANDROGÊNICA NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE DE ALAGOAS

GABRIELA MARIA DE ANDRADE CORREIA (PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS, FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS), JOÃO VITOR MATOS DE OLIVEIRA (GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS, FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS), CARLOS VIRGÍLIO ROCHA DE SOUSA (PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS, FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS, MACEIÓ, ALAGOAS), MARSHALL ÍTALO BARROS FONTES (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE ALAGOAS), DÉBORA DE PAULA MICHELATTO (SETOR DE GENÉTICA MÉDICA, FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS), ISABELLA LOPES MONLLEÓ (SERVIÇO DE GENÉTICA CLÍNICA, HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR ALBERTO ANTUNES, SETOR DE GENÉTICA MÉDICA, PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS, FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE FEDERAL DE A), REGINALDO JOSÉ PETROLI (PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS, SETOR DE GENÉTICA MÉDICA, FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS)

Introdução: Síndrome da Insensibilidade Androgênica (AIS) é uma doença genética rara caracterizada por alterações patogênicas no gene do Receptor de Andrógenos (AR), que leva a diversos graus de resistência à ação androgênica e que pode ser classificada em forma Completa (CAIS), Parcial (PAIS) ou Branda (MAIS) da insensibilidade androgênica.

Objetivos: Investigar o gene AR em pacientes com diagnóstico clínico de SIA.

Metodologia: Estudo observacional, transversal, descritivo e retrospectivo, com casuística constituída por pessoas com suspeita clínica de SIA atendidos no ambulatório multidisciplinar de distúrbios/diferenças do desenvolvimento do sexo do Serviço de Genética Clínica do Hospital Universitário Professor Alberto Antunes/Universidade Federal de Alagoas entre 2008-2022. Do total de 232 pacientes atendidos, com diagnóstico clínico de Distúrbio da Diferenciação do Sexo (DDS), 114 possuem cariótipo 46,XY, e, destes, 62 apresentaram suspeita clínica de SIA e cederam amostra para investigação molecular. A investigação molecular do gene AR foi realizada através do sequenciamento de Sanger e as sequências obtidas foram analisadas com programas de livre acesso.

Resultados: O fenótipo CAIS foi observado em 6,56% da casuística, PAIS foi observado em 75,41% e MAIS em 18,03%. A idade na primeira consulta variou de 6 dias a 22 anos. A análise molecular do gene AR permitiu a identificação de três alterações patogênicas já descritas na literatura: duas alterações patogênicas missense (p.A475V e p.D696N) e uma alteração patogênica nonsense (p.Q868X). A alteração p.A475V foi identificada em uma paciente de 10 anos de idade registrada e criada com sexo feminino. É portadora de genitália ambígua classificada como Quigley 5. Trata-se de um fenótipo de PAIS. A alteração p.D696N, relacionada ao fenótipo CAIS, foi identificada em um paciente de 13 anos de idade com genitália externa feminina. Ela apresentou pubarca incipiente, ausência de telarca e amenorreia primária. Já a alteração patogênica p.Q868X foi identificada em uma paciente de 22 anos de idade, com história de herniorrafia inguinal realizada aos dois anos de idade, cujo laudo anatomopatológico descreve tecido testicular diferenciado, porém fibrótico. Com genitália feminina e pilificação pubiana escassa, foi classificada como CAIS. Essa paciente apresentou amenorreia primária e seu desenvolvimento puberal foi induzido por terapia hormonal.

Conclusão: A investigação molecular é fundamental para a elucidação etiológica dos casos suspeito de SIA. Devido sobreposição fenotípica e a grande variedade de genes envolvidos no desenvolvimento sexual e na fisiologia dos hormônios sexuais, a utilização de outras técnicas de biologia molecular, como o sequenciamento de nova geração, podem auxiliar na elucidação etiológica dos casos que não revelaram alterações no gene AR.

P-102 - EXOMA X IMMUNOMAPPING FOR EPIDERMOLYSIS BULLOSA: STUDY IN 67 BRAZILIAN PATIENTS.

SAMANTHA KELMANN (USP - UNIDADE DE GENÉTICA), BRUNO STEPHAN (USP - UNIDADE DE GENÉTICA), SILVIA BARBOSA (USP - UNIDADE PALEATIVOS), RITA POLASTRIN (USP - UNIDADE PALEATIVOS), ZILDA OLIVEIRA (USP - DERMATOLOGIA), MARIA CECÍLIA MACHADO (USP - DERMATOLOGIA), RACHEL HONJO (USP - UNIDADE DE GENÉTICA), KEN SAIDA (YOKOHAMA UNIVERSITY), NAOMICHI MATSUMOTO (YOKOHAMA UNIVERSITY), CHONG AE KIM (USP - UNIDADE DE GENÉTICA)

Introdução: Introduction: Epidermolysis bullosa (EB) is characterized by skin fragility and blistering. Diagnosis is commonly made by immunomapping involving a skin biopsy procedure. Recently, molecular studies have proved to be an important tool for the accurate diagnosis of this disease. In Brazil, access to these methods is still limited.

Objetivos: Objectives: To describe the clinical picture of patients with EB, Identify mutations in genes involved in EB and carry out genetic counseling, Correlate histological and immunomapping findings with molecular studies.

Metodologia: Methods: The 67 patients (60 families) with EB were clinically evaluated and complete exome sequencing of the patient and his parents was performed

Resultados: Results: The results of the molecular study 67 patients (M: 34 F: 33) were classified into: 47 patients with recessive dystrophic EB, 4 with dominant dystrophic EB, 15 patients with simple EB and 1 patient with junctional EB. New variants not described in the literature were found: recessive dystrophic EB 10/86 variants in COL7A1, dominant dystrophic EB 3/4 variants COL7A1, Simple EB found a homozygous variant in KRT5 and a homozygous variant in PLEC. The result of immunomapping compared to molecular study was discordant in 22% of patients and inconclusive in 15%. In recessive dystrophic EB, all patients had the clinical picture with generalized skin involvement, except for two sister patients with localized pre-tibial lesions, three patients had squamous cell carcinoma and two died during the study. In simple EB, patients with alterations in the autosomal recessive PLEC gene had more severe clinical conditions than alterations in the KRT5 and KRT14 genes.

Conclusão: Conclusion: This study was able to clinical analysis and accurately classify all patients by molecular study, thus offering appropriate genetic counseling to the family. We recommend complete exome sequencing as the method of choice for the diagnosis of EB.

P-103 - MIRNAS NO LÍQUIDO CEFALORRAQUIDIANO ASSOCIADOS À DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E ANÁLISE DE VIAS USANDO UMA ABORDAGEM DE APRENDIZADO DE MÁQUINA

JESSICA DINIZ PEREIRA (FACULDADE DE MEDICINA - UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS), LÍVIA CRISTINA RIBEIRO TEIXEIRA (FACULDADE DE FARMÁCIA - UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS), IZABELA MAMEDE COSTA ANDRADE DA CONCEIÇÃO (INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS - UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS), PAULO CARAMELLI (FACULDADE DE MEDICINA - UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS), MARCELO RIZZATTI LUIZON (INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS - UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS), ADRIANO ALONSO VELOSO (INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS - UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS), KARINA BRAGA GOMES (FACULDADE DE MEDICINA E FACULDADE DE FARMÁCIA - UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS)

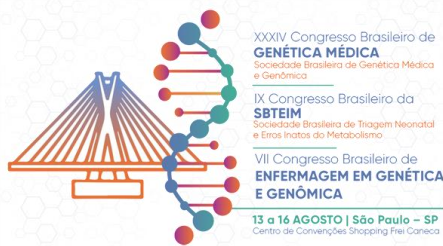
Introdução: Aproximadamente 55 milhões de pessoas vivem com demência e 10 milhões de casos são diagnosticados a cada ano em todo o mundo. A doença de Alzheimer (DA) é o tipo mais comum de demência e é responsável por 60% - 70% dos casos relatados. MicroRNAs são pequenos RNAs não codificantes que apresentam sequências altamente conservadas, envolvidos na modulação gênica e em diversos mecanismos moleculares. Os miRNAs podem ser encontrados no líquido cefalorraquidiano (LCR) e são potenciais biomarcadores para o diagnóstico da DA.

Objetivos: Este estudo teve como objetivo realizar uma análise in silico da expressão de miRNAs no LCR de pacientes com DA em comparação com controles cognitivamente saudáveis e realizar uma análise das vias biológicas reguladas por esses miRNAs.

Metodologia: Usando abordagem de machine learning, identificamos os miRNAs mais diferencialmente expressos em datasets depositados no Gene Expression Omnibus (GEO). Os mesmos foram validados em uma revisão sistemática da literatura. A análise de enriquecimento de vias foi realizada para identificar as principais vias biológicas envolvendo pelo menos quatro dos miRNAs selecionados.

Resultados: Por meio do algoritmo LightGBM de machine learning foi possível selecionar os miRNAs do GEODATA com os melhores valores preditivos e sobrepor com os miRNAs encontrados na revisão sistemática. A revisão sistemática realizada identificou 2.060 estudos que foram recuperados e, após a remoção de duplicatas e leitura de títulos, resumos e texto completo, 26 estudos preencheram os critérios de inclusão. Os miRNAs em comum nas duas abordagens foram 1274a, 193a-5p, 28-3p, 30a-3p, 145, 19b, e 143 todos reduzidos nos pacientes com DA em relação aos controles. As principais vias biológicas envolvendo os genes regulados por estes miRNAs foram: sinalização do TGF-beta, via da MAPK, ERBB e EGF, via de sinalização intracelular mediada por segundo mensageiro e via de dano ao DNA ATM-dependente, todas relacionadas com a fisiopatologia da DA.

Conclusão: Nossos resultados sugerem que os miRNAs 1274a, 193a-5p, 28-3p, 30a-3p, 145, 19b, e 143 estão envolvidos em vias biológicas relacionadas à DA e são potenciais biomarcadores para a doença.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER

P-104 - VARIANTES NO GENE KMT2A EM TRÊS INDIVÍDUOS COM SUSPEITA DE SÍNDROME DE DELEÇÃO 22Q11.2

LUISE LONGO ANGELONI (UNICAMP), HENRIQUE SILVEIRA (UNIFESP), JULIA LONDERO HELENO (UNICAMP), GIOVANA TOCCOLI (UNIFESP), SAMIRA SPINELLI SILVA (UNICAMP), ANA MONDADORI DOS SANTOS (FACULDADE SÃO LEOPOLDO MANDIC), CARLOS EDUARDO STEINER (UNICAMP), TARSIS PAIVA VIEIRA (UNICAMP), MARIA ISABEL MELARAGNO (UNIFESP), VERA LUCIA GIL DA SILVA LOPES (UNICAMP)

Introdução: A síndrome da deleção 22q11.2 (SD22q11.2, OMIM611867) tem prevalência de 1:2500-4000 indivíduos e apresenta grande heterogeneidade clínica, o que implica em sobreposição de sinais clínicos com outras condições. Variantes deletérias no gene KMT2A tem sido associadas à síndrome de Wiedemann-Steiner (WDSTS, OMIM 605130). Descrevemos três pacientes com suspeita inicial de SD22q11.2 e posterior identificação de variantes no gene KMT2A.

Objetivos: Comparar os achados clínicos que levaram à suspeita de SD22q11.2, descrever as semelhanças e diferenças entre os três indivíduos e os achados já descritos relacionados ao gene KMT2A.

Metodologia: Os pacientes foram avaliados conforme checklist para SD22q11.2, desenvolvido pelo Projeto Crânio-Face Brasil. Cariótipo com banda G realizado nos três pacientes, Investigação para SD22q11.2 ocorreu por meio de MLPA (Kit P250-B2, Mc Holland) em dois casos e um por FISH (Vysis LSI TUPLE1). Sequenciamento completo do exoma foi realizado por meio do NovaSeq 600 (Illumina, San Diego, CA, USA), análise utilizou xGen Exome Research Panel v2 (Integrated DNA Technologies, Coralville, Iowa, USA) e a interpretação das variantes seguiu as recomendações do American College of Medical Genetics and Genomics e a Association for Molecular Pathology, com posterior correlação genótipo-fenótipo das variantes identificadas.

Resultados: As três pacientes preencheram critérios para SD22q11.2, porém o único sinal em comum foi a ponta nasal bulbosa. Os exames citogenômicos não revelaram a deleção 22q11.2. O sequenciamento do exoma identificou três variantes diferentes em heterozigose no gene KMT2A: no caso 1 a variante provavelmente patogênica [c.6158+1del,p?], no caso 2 a variante patogênica [c.173dup,p.Ala59GlyfsTer88] e no caso 3 a variante provavelmente patogênica [c.3241C>T,p.Arg1081Ter]. A reavaliação clínica posterior mostrou que todos os casos apresentavam alguns sinais clínicos de WDSTS, porém esse diagnóstico não foi aventado a partir do exame físico preliminar por não apresentarem os sinais característicos desta síndrome (baixa estatura, fâcias típica, hipertricose cubital e deficiência intelectual). Embora o exame dismorfológico atual não tenha evidenciado os sinais comumente relatados na forma clássica da WDSTS, as três pacientes exibiam uma combinação de achados faciais sugestivos (especialmente fendas palpebrais oblíquas para baixo e nariz com ponta bulbosa), e ao menos duas outras características frequentes nessa condição, como hipertricose e transtornos do neurodesenvolvimento. Em revisão da literatura, duas grandes coortes de indivíduos com mutações em KMT2A demonstraram alta variabilidade clínica e, deste modo, em seu conjunto todas as três apresentam sinais compatíveis com o diagnóstico do fenótipo expandido da WDSTS.

Conclusão: Os achados moleculares de perda de função nas variantes identificadas permitem conclusão diagnóstica considerando o fenótipo expandido da WDSTS. Portanto, variantes no gene KMT2A podem ter relevância do diagnóstico diferencial da SD22q11.2.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER

P-105 - ACIDEMIA GLUTÁRICA TIPO 1 E ALEITAMENTO MATERNO: AVALIAÇÃO DA SATISFAÇÃO MATERNA, DO CRESCIMENTO E DO CONTROLE METABÓLICO NOS PRIMEIROS 6 MESES DE VIDA DE UMA LACTENTE DIAGNOSTICADA PELA TRIAGEM NEONATAL BIOLÓGICA.

ALLAN C DE OLIVEIRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO)

Introdução: A acidemia glutárica tipo 1 (AG1) é um erro inato do catabolismo dos aminoácidos lisina (Lis), hidroxilisina e triptofano, decorrente da deficiência da atividade da enzima Glutaril-CoA Desidrogenase. Os indivíduos acometidos apresentam crises encefalopáticas agudas desencadeadas por intercorrências infecciosas, reações vacinais e outros estresses metabólicos nos primeiros anos de vida, de modo que o diagnóstico pré-sintomático seja particularmente vantajoso na prevenção das sequelas e da mortalidade associadas a esta condição. O aleitamento materno é uma das principais iniciativas de promoção de saúde na infância e pode ser desafiador para as crianças acometidas por doenças metabólicas hereditárias. A escala de avaliação do aleitamento materno (EAAM) é um instrumento validado no Brasil, em que se avalia o prazer e realização do papel materno, os aspectos físicos, emocionais e sociais maternos, e o crescimento, o desenvolvimento e a satisfação infantil, com uma pontuação que varia de 30 a 150 pontos.

Objetivos: Apresenta-se uma lactente diagnosticada com AG1 através do teste de triagem neonatal biológica, realizada em maternidade privada, confirmado com a análise quantitativa de ácidos orgânicos urinários. A aleitamento materno estava plenamente estabelecido quando da confirmação diagnóstica. A partir de então, a criança recebeu aleitamento materno complementado com fórmula isenta de Lis e com baixo teor de triptofano e foi suplementada com arginina (Arg) e carnitina. O aleitamento materno apenas foi interrompido por 48 horas durante a aplicação das vacinas, seguindo o calendário proposto pela Sociedade Brasileira de Pediatria. Nenhum quadro infeccioso foi diagnosticado nos primeiros 6 meses de vida, indicando a interrupção do aleitamento materno em outros momentos.

Resultados: A evolução mensal do comprimento (C), do peso (P), da relação do peso para o comprimento (P/C), do índice de massa corporal (IMC) e do perímetro cefálico PC foi adequada, variando entre escores Z: C = 0,16 e 0,54, P = -0,85 e -0,11, P/C = -2,23 e -0,14, IMC = -1,55 e -0,35 e PC = +1,5 e -0,16. As concentrações sérias de Lis se mantiveram entre 25 e 73 micromol/L (referência laboratorial, RL = 70 a 258) e as de Arg, entre 50 e 115 micromol/L (RL = 30 a 147), prevendo um influxo cerebral de Lis variando entre 2,3 e 6,0 nmol/min/g, valores compatíveis com os descritos na literatura internacional (Mol Gen Metab 2020 131:325-340). Na EAAM, a pontuação materna foi de 115 pontos.

Conclusão: A inclusão da AG1 no programa nacional de triagem neonatal pode ter impacto positivo na evolução dos pacientes identificados, como descrito em outros países e a manutenção do aleitamento materno parecer ser uma fonte adequada de proteína natural para o crescimento das crianças acometidas, sem comprometer o controle metabólico da doença, assegurando os benefícios do aleitamento materno a longo prazo para estas crianças.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER

P-106 - SÍNDROME DE RICHIERI-COSTA-PEREIRA: AVALIAÇÃO DE CASO CLÍNICO APÓS DUAS DÉCADAS DE SUA PUBLICAÇÃO.

GABRIELA GAYER SCHEIBLER (DNA LABORATÓRIO), RYUICHI HOSHI (UNIFTC), REJANE HUGHES CARVALHO (DNA LABORATÓRIO), MARIA BETÂNIA PEREIRA TORALLES (DNA LABORATÓRIO)

Introdução: A Síndrome de Richieri-Costa-Pereira é uma disostose acrofacial autossômica recessiva que cursa com sequência de Robin, fenda mandibular, ausência de incisivos inferiores, anomalias craniofaciais, anomalias laríngeas e defeitos de membros. É causada por perda de função do gene EIF4A3, geralmente por expansão bialélica de sua região promotora. Apesar de ter sido reportada em 1992, esta síndrome só teve seu mecanismo molecular desvendado cerca de 20 anos depois. Uma das pacientes previamente reportadas, único caso descrito no nordeste do Brasil, perdeu o seguimento aos 2 anos e permaneceu sem informação diagnóstica até os 26 anos, quando foi encaminhada ao geneticista pelo cirurgião bucomaxilofacial responsável por sua reconstrução e reabilitação mandibular.

Objetivos: Paciente do sexo feminino, 29 anos, natural e procedente de Jequié/BA, filha de casal não consanguíneo e sem outros casos na família. Diagnosticada com sequência de Robin ao nascimento, com necessidade de suporte ventilatório e uso de sonda até o primeiro ano de vida. Refere ter sido estudada por grupo de geneticistas do HRAC-USP aos 2 anos, porém perdeu o contato com a equipe. Aos 26 anos, veio em consulta médica encaminhada por seu cirurgião bucomaxilofacial, para investigação de quadro sindrômico associado a fenda mandibular com falha de fusão da sínfise mandibular. Ao exame físico, apresentava micrognatia, fenda mandibular com ausência de dentes inferiores, microstomia, anquiloglossia, palato ogival, encurtamento bilateral de 5º quirodáctilo, hipoplasia bilateral de hálux, hipoplasia bilateral de calcâneo, assimetria e encurvamento varo de membros inferiores. Paciente sem prejuízo cognitivo.

Resultados: Foi realizado o exame físico, anamnese e estudo do caso, que permitiram identificar a paciente como um dos casos relatados em 2013. Foram solicitados exames complementares para atualização de quadro clínico, bem como o sequenciamento do exoma, a fim de investigar presença de variantes tanto no gene de interesse quanto em genes de diagnósticos diferenciais. O resultado negativo, com queda da cobertura na região 5'UTR do gene EIF4A3, e ausência de outras variantes potencialmente patogênicas em genes com fenótipo relacionado, corrobora a hipótese de que a paciente possa carregar uma expansão patogênica na região promotora do gene EIF4A3, não detectada pelo NGS. Dada a complexidade técnica e laboratorial do sequenciamento desta região, a paciente ainda aguarda o resultado da análise específica por sequenciamento Sanger.

Conclusão: A atualização do quadro clínico, após mais de 20 anos, de uma das primeiras pacientes descritas com Síndrome de Richieri-Costa-Pereira, permite um olhar privilegiado da história natural desta condição e da evolução de sua apresentação clínica. Além disso, a possibilidade atual de diagnóstico molecular nos permitirá confirmar o diagnóstico clínico, possibilitando também o aconselhamento genético.

P-107 - INDICAÇÃO E ELEGIBILIDADE PARA TERAPIA GÊNICA EM PACIENTES DE 0 A 18 ANOS COM FIBROSE CÍSTICA
LUANA DA SILVA BAPTISTA ARPINI (HOSPITAL INFANTIL NOSSA SENHORA DA GLÓRIA - SESA/ES| PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE PÚBLICA E MEIO AMBIENTE - ENSP/FIOCRUZ), FERNANDA MAYRINK GONÇALVES LIBERATO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO. CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE. DEPARTAMENTO DE EDUCAÇÃO INTEGRADA EM SAÚDE.), SABRINA DA SILVA SANTOS (PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE PÚBLICA E MEIO AMBIENTE - ENSP/FIOCRUZ), GINA TORRES REGO MONTEIRO (PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE PÚBLICA E MEIO AMBIENTE - ENSP/FIOCRUZ)

Introdução: A terapia gênica com uso de moduladores CFTR vem sendo o tratamento mais promissor para os indivíduos com fibrose cística (FC). Conhecer o perfil genético e a indicação dos moduladores é crucial para a sobrevivência e qualidade de vida desses pacientes.

Objetivos: Analisar o perfil genético de pacientes de 0 a 18 anos com Fibrose Cística (FC) e descrever a indicação e elegibilidade para terapia gênica com uso de moduladores CFTR, de acordo com os fármacos disponíveis no Brasil.

Metodologia: Foram coletados os dados de prontuário dos pacientes acompanhados em 2022 no único centro de referência em FC no Espírito Santo – Brasil que atende pacientes menores de 18 anos, após aprovação do comitê de ética em pesquisa (Parecer nº5697818). Todos os pacientes apresentam registros de resultados de exames genéticos evidenciando 2 variantes patogênicas bialélicas para FC e foram incluídos no estudo. Para a análise descritiva da indicação e elegibilidade dos fármacos, foi considerado o perfil genético desta população, a idade e as medicações aprovadas no Brasil para tal fim.

Resultados: Desde a instituição do centro de referência em 2007 até dezembro de 2022 foram atendidos 111 pacientes com idade entre 0 a 18 anos, com confirmação diagnóstica de fibrose cística com exame genético. A maioria é do sexo masculino (n=61) e branco (n=71). 45 variantes diferentes foram identificadas, com 70,3% dos pacientes apresentando genoma com característica heterozigótica. 72,0% dos pacientes apresentaram ao menos uma variante F508del, sendo que 35,0% destes em homozigose. As variantes mais frequentes são: F508del (48,6%), G542X (7,2%) e 3120+1G>A (5,9%), consideradas graves e que cursam com diversas manifestações clínicas.

Dos 78 indivíduos que seguem neste centro, 48 (61,5%) são elegíveis a pelo menos 1 fármaco modulador, dentre os quais 4 já estão em uso. O restante dos elegíveis está aguardando a oportunidade para obtenção da medicação para uso. Outros 13 (16,7%) ainda não possuem idade indicada e 17 (21,8%) não são elegíveis para nenhuma das terapias gênicas aprovadas no país.

Conclusão: Esta população é representativa por corresponder a totalidade de pacientes com diagnóstico de fibrose cística menores de 18 anos do estado. Apresenta um perfil genético completo dos pacientes, o que permite identificar com quais fármacos moduladores CFTR aprovados no país podem se beneficiar.

P-108 - EXPRESSÃO GÊNICA DE TERT E ANÁLISE DE MUTAÇÕES EM SUA REGIÃO PROMOTORA EM ADENOMAS HIPOFISÁRIOS

PAULO VITOR LIMA DA SILVA SOUSA (ENDOCLIM/HUUFMA), WELLYANDRA COSTA DOS SANTOS (ENDOCLIM/HUUFMA), ANNA KAROLLYNE CASTRO RODRIGUES (ENDOCLIM/HUUFMA), RAFAELA PAVÃO SILVA (ENDOCLIM/HUUFMA), CLARIANO PIRES DE OLIVEIRA NETO (ENDOCLIM/HUUFMA), ROSSANA SANTIAGO DE SOUSA AZULAY (ENDOCLIM/HUUFMA), GILVAN CORTÊS DO NASCIMENTO (ENDOCLIM/HUUFMA), VANDILSON PINHEIRO RODRIGUES (ENDOCLIM/HUUFMA), MARCELO MAGALHÃES (ENDOCLIM/HUUFMA), MANUEL DOS SANTOS FARIA (ENDOCLIM/HUUFMA)

Introdução: Os adenomas hipofisários (APs) são os tumores neuroendócrinos mais comuns dessa glândula, sendo classificados em funcionantes e não funcionantes, dependendo da produção hormonal em quantidade suficiente para manifestar alterações clínicas. O desenvolvimento de neoplasias é um processo multifatorial, incluindo alterações em genes relacionados à replicação celular. Estudos têm sugerido que alterações nos níveis de expressão do gene TERT pode desempenhar um papel no desenvolvimento de tumores endócrinos, incluindo os APs. A compreensão da patogênese molecular em tumores hipofisários ainda é limitada e, portanto, torna-se necessário mais estudos sobre o tema em diferentes populações.

Objetivos: Avaliar a expressão gênica de TERT e alterações moleculares em seu promotor nos em distintos subtipos de APs.

Metodologia: Foram analisadas 89 amostras de diferentes subtipos de APs nos pacientes submetidos à cirurgia hipofisária no Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão – HUUFMA. O isolamento de ácidos nucleicos e síntese de cDNA foi realizado a partir do material biológico coletado. Subsequentemente, procedeu-se a realização de PCR quantitativa em tempo real (qPCR) para avaliação da expressão gênica de TERT. A análise de mutações no promotor TERT (posições C228T e C250T), foi realizada por sequenciamento de DNA utilizando o método Sanger.

Resultados: Na nossa amostragem, o maior quantitativo correspondeu ao sexo feminino (59/89 - 66,3 por cento), com faixa etária variando entre 20 a 70 anos. Dos casos analisados, 64 (71,9 por cento) foram classificados como não funcionantes e 83 tumores (93,3 por cento) apresentaram-se como macroadenomas. Quanto às análises moleculares, embora os pacientes acromegálicos tenham apresentado maior índice de expressão de TERT (Índice de expressão =1,67), não foram observadas diferenças significativas dessa variável entres os tipos tumorais. Além disso, não foram detectadas mutações nas posições C228T e C250T do promotor TERT.

Conclusão: Alterações na expressão do gene TERT parece não ser um evento chave no desenvolvimento e comportamento biológico nos diferentes subtipos de APs. Ademais, a ausência de mutações na região promotora de TERT sugere que esse não seria um mecanismo importante na regulação da expressão deste gene nos APs.

P-109 - IMPORTÂNCIA DA AVALIAÇÃO GENÉTICA PARA O DIAGNÓSTICO DE PACIENTES COM LIPODISTROFIA

ANNA KAROLLYNE CASTRO RODRIGUES (ENDOCLIM/HUUFMA), ANA GREGORIA FERREIRA PEREIRA DE ALMEIDA (ENDOCLIM/HUUFMA), PAULO VITOR LIMA DA SILVA SOUSA (ENDOCLIM/HUUFMA), WELLYANDRA COSTA DOS SANTOS (ENDOCLIM/HUUFMA), RAFAELA PAVÃO SILVA (ENDOCLIM/HUUFMA), ROSSANA SANTIAGO DE SOUSA AZULAY (ENDOCLIM/HUUFMA), ALEXANDRE NOGUEIRA FACUNDO (ENDOCLIM/HUUFMA), GILVAN CORTÊS DO NASCIMENTO (ENDOCLIM/HUUFMA), MANUEL DOS SANTOS FARIA (ENDOCLIM/HUUFMA), MARCELO MAGALHÃES (ENDOCLIM/HUUFMA)

Introdução: As lipodistrofias são síndromes raras, complexas, de difícil reconhecimento diagnóstico, dotadas de elevada morbidade e mortalidade, envolvendo diabetes mellitus de difícil controle, insulino resistência e dano vascular importante, com marcante comprometimento da qualidade de vida de seus portadores. As lipodistrofias podem ser classificadas conforme sua etiologia (genéticas e adquiridas) e a distribuição da perda de tecido gorduroso (generalizado e parcial). Há quatro principais categorias de síndromes lipodistroficas: Generalizada Congênita (LGC), Parcial Familiar (LPF), Generalizada Adquirida (LGA) e Parcial Adquirida (LPA). A extensão da perda de gordura aponta a gravidade das complicações clínicas.

Objetivos: caracterizar o perfil genético dos pacientes com suspeita clínica de lipodistrofia no estado do Maranhão.

Metodologia: foram incluídos 19 casos suspeitos de lipodistrofia encaminhados ao Centro de Referência em Endocrinologia e Diabetes-CRED do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão-HUUFMA. Os dados clínicos foram coletados durante as consultas e avaliação de exames complementares. A investigação de alterações genéticas foi realizada a partir dos sequenciamentos de Sanger e uso de painel por next generation sequencing (NGS).

Resultados: os pacientes avaliados forma predominantemente do sexo feminino (73,7 por cento), com faixa etária variando de 5 a 62 anos. Quanto aos dados genéticos, 52,6 por cento dos casos apresentam mutações, sendo 36,8 por cento no gene LMNA, 10,5 por cento no gene AGPAT2 e 5,3 por cento no gene BSCL2. Quanto à proporção na variação de bases nitrogenadas dessas mutações, 31,6 por cento dessas alterações ocorreram pela substituição da citosina por timina.

Conclusão: A investigação de alterações genéticas em pacientes apresentando aspectos clínicos e achados laboratoriais sugestivos de lipodistrofia, torna-se uma importante ferramenta para confirmação diagnóstica desse raro distúrbio, o que enseja a opção de novas abordagens terapêuticas, com importantes benefícios clínicos e metabólicos e da qualidade de vida aos pacientes.

P-110 - GRUPO DE TRABALHO EM DOENÇAS RARAS, NO INTERIOR DE SÃO PAULO: DESAFIOS E OPORTUNIDADES

GEISA DOS SANTOS LUZ (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE MARÍLIA - HCFAMEMA)), THIAGO LUCCAS CORREA DOS SANTOS GOMES (HCFAMEMA), DORALICE MARVULLE TAN (HCFAMEMA), ZILDOMAR DEUCHER JÚNIOR (HCFAMEMA), ROBERTA CARDOZO FLORES (HCFAMEMA), JULIANA RODRIGUES SOARES RUZENE (CENTRO DE REABILITAÇÃO LUCY MONTORO - MARÍLIA), MIRELA MACHADO PICOLINI PEREIRA (CENTRO DE REABILITAÇÃO LUCY MONTORO - MARÍLIA), ALESSANDRO JOSÉ PEREIRA (CENTRO DE REABILITAÇÃO LUCY MONTORO - MARÍLIA), DAHER SABBAG FILHO (FACULDADE DE MEDICINA DE MARÍLIA (FAMEMA))

Introdução: O atendimento para as doenças raras é feito prioritariamente na Atenção Básica, principal porta de entrada para o SUS e, se houver necessidade, o paciente é encaminhado para atendimento especializado em unidade de média ou alta complexidade. Segundo o Ministério da Saúde (2021), os gestores estaduais e municipais podem empregar recursos próprios na oferta de assistência e cuidado à pessoa com doença rara. Neste sentido, construir uma rede de atendimento regional às pessoas com doenças raras e suas famílias pode ser um caminho para fortalecer a Linha de Cuidados às Pessoas com Doenças Raras, na região de Marília-SP.

Objetivos: Relatar a experiência de um Grupo de Trabalho em Doenças Raras, de serviços públicos de média e alta complexidade, do interior de São Paulo.

Metodologia: Trata-se de relato de experiência de um GT em Doenças Raras, na região de Marília/SP, composto por nove profissionais, das seguintes classes profissionais: médica, enfermagem, fonoaudiologia, fisioterapia e educação física. Dois serviços e uma faculdade na área da saúde foram representados, tais como: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Marília, Centro de Reabilitação Lucy Montoro - Unidade Marília e Faculdade de Medicina de Marília. As reuniões ocorrem, desde abril/2023, quinzenalmente. As etapas de construção do GT, correspondem a: 1) Levantamento de dados, 2) Construção de uma Rede Regional de Atendimento às Doenças Raras, por meio do itinerário dos pacientes atendidos, 3) Propostas.

Resultados: O GT identificou os tipos de doenças raras, nos serviços citados, a seguir: Hemofilias, Doença de Von Willebrand, Hemoglobinúria Paroxística Noturna, Doença de Gaucher, Síndrome de Hunter, Síndrome Marateaux-Lamy Síndrome de Krisbourne, Distrofia Muscular de Duchenne, Neuromielite Óptica, Síndrome de Prader Willi, Porfíria e outras. Quanto aos desafios, a inexistência de um profissional médico da Genética se mostrou como barreira central no atendimento integral às pessoas com doenças raras. A dificuldade no acesso aos exames de apoio diagnóstico no âmbito da Genética, seja pelo custo e/ou pela fragilidade do Laboratório existente, caracteriza o segundo desafio. Há ainda, a necessidade de uma equipe multiprofissional qualificada para atender essa demanda em todos os níveis da Linha de Cuidado à Pessoa com Doença Rara. Há oportunidade futura, após esses desafios sanados, da criação de um Ambulatório de Doenças Raras na região de Marília.

Conclusão: O GT visualiza possibilidades futuras de continuidade ao trabalho, tais como: Criar um Grupo de Estudo em Doenças Raras com as Especialidades Médicas e Equipe Multiprofissional, (Tele)matriciamento em Doenças Raras, Integrar a Rede de Atendimento Regional em Doenças Raras às Redes de Atenção às Pessoas com Doenças Crônicas, Rede de Atenção à Pessoa com Deficiência, Rede de Urgência e Emergência, Rede de Atenção Psicossocial e Rede Cegonha, Lançar um Evento Científico de Divulgação para ampliar o conhecimento das doenças raras, na região de Marília.

P-111 - ABORDAGEM MULTIDISCIPLINAR NA SÍNDROME DE LI-FRAUMENI: DA GENÉTICA MOLECULAR AO IMPACTO PSICOSSOCIAL NO ACONSELHAMENTO GENÉTICO.

RODRIGO RODRIGUES ALVES DE PINHO (LABORATÓRIO DE ENDOCRINOLOGIA MOLECULAR E TRANSLACIONAL, DEPARTAMENTO DE MEDICINA, DISCIPLINA DE ENDOCRINOLOGIA, ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA (CAMPUS SÃO PAULO), UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO), ILDA KUNI (LABORATÓRIO DE ENDOCRINOLOGIA MOLECULAR E TRANSLACIONAL, DEPARTAMENTO DE MEDICINA, DISCIPLINA DE ENDOCRINOLOGIA, ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA (CAMPUS SÃO PAULO), UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO), MARIA SHARMILA SOUSA (LABORATÓRIO DE BASES GENÉTICAS DOS TUMORES DA TIROIDE, DISCIPLINA DE GENÉTICA, DEPARTAMENTO DE MORFOLOGIA E GENÉTICA, ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA (CAMPUS SÃO PAULO), UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO), JANETE MARIA CERUTTI (LABORATÓRIO DE BASES GENÉTICAS DOS TUMORES DA TIROIDE, DISCIPLINA DE GENÉTICA, DEPARTAMENTO DE MORFOLOGIA E GENÉTICA, ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA (CAMPUS SÃO PAULO), UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO), LUCAS LEITE CUNHA (LABORATÓRIO DE ENDOCRINOLOGIA MOLECULAR E TRANSLACIONAL, DEPARTAMENTO DE MEDICINA, DISCIPLINA DE ENDOCRINOLOGIA, ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA (CAMPUS SÃO PAULO), UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO)

Introdução: A Síndrome de Li-Fraumeni (SLF) é uma síndrome de predisposição hereditária ao câncer, com padrão de herança autossômico dominante, associada ao alto risco de desenvolver um amplo espectro de tumores primários, sobretudo em jovens. A SLF decorre de variantes patogênicas germinativas no gene supressor de tumor TP53.

Objetivos: Estudo transversal das variáveis genéticas, clínicas e psicossociais de pacientes e familiares portadores e não-portadores de variantes patogênicas no geneTP53, a partir de uma paciente-índice com diagnóstico clínico de SLF.

Metodologia: Uma família composta por caso-índice e três familiares de primeiro grau é seguida em nosso ambulatório didático Centro-Alfa da Unifesp. O caso-índice é uma paciente do sexo feminino, diagnosticada com sarcoma aos 16 anos e câncer de mama aos 34 anos. O pai da paciente fora diagnosticado com adenocarcinoma de colon aos 43 anos. A irmã mais velha da paciente fora diagnosticada com leucemia aos 23 anos. A suspeita clínica para a SLF foi realizada com base no padrão de tumores observado no caso índice e seus familiares. A partir deste caso-índice, desenvolvemos uma abordagem de métodos mistos de pesquisa em saúde pública genômica. Anteriormente ao sequenciamento genético dos candidatos, implementamos os questionários estruturados SF-36, da Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HAD) e do Impact of Event Scale (IES) para uma avaliação quantitativa de categorias qualitativas para avaliar o impacto desta abordagem nas percepções e atitudes destes pacientes e familiares frente à possibilidade do diagnóstico para SLF. O sangue da paciente-índice e dos familiares foram então coletados. Realizamos extração de DNA, amplificação dos éxons do gene TP53 por PCR, seguido de sequenciamento de Sanger. Análise in silico do potencial patogênico da mutação foi realizada por meio das plataformas de predição Provean e ClinVar.

Resultados: A paciente índice é portadora da variante patogênica no éxon 6 do gene TP53 (c.586C>T) que leva a substituição de Arginina por stop códon prematuro (p. Arg196*). Esta variante mostrou-se deletéria pelo método de predição Provean (Provean score -14,002) e patogênica pelo ClinVar. A análise semi-qualitativa dos questionários SF-36, HAD e IES mostrou maior nível de ansiedade e impacto psicossocial na irmã mais nova do caso-índice, guardando possível relação entre faixa etária e compreensão da síndrome e seus impactos na família. O pouco conhecimento dos filhos com relação à doença guarda correlação com idade e desenvolvimento abstrativo, segundo os questionários SF-36, HAD e IES.

Conclusão: Ao nosso conhecimento, esta é a primeira descrição desta mutação na população Brasileira. A patogenidade da variante e o fato de segregar com o fenótipo nesta família, confirma o diagnóstico de SFL. A capacidade de abstração e o conhecimento sobre a condição, bem como seus riscos potenciais podem ser determinantes essenciais da forma de elaboração individual de cada paciente e familiar com a doença para o seu enfrentamento.

P-112 - DEFICIÊNCIA DE MIELOPEROXIDASE ASSOCIADA AO POLIMORFISMO DO GENE MPO (RS119468010): UM RELATO DE CASO DE PACIENTE COM MANIFESTAÇÕES AUTOIMUNES.

LORENA MELO DE JESUS (UFAM), JULIA CASTRO RODRIGUES (UFAM), VINÍCIUS COSTA PRAIA (UFAM), RAYSSA LORENA SILVA (UFAM), ANTÔNIO LUIZ BOECHAT (UFAM)

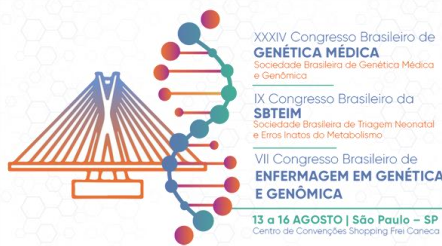
Introdução: O polimorfismo do gene MPO c.1705C>T (p.Arg569Trp, rs119468010) é variação genética mais fortemente associada à Deficiência Mieloperoxidase (DMPO), uma condição genética que acomete 1 em cada 2000 indivíduos. Ela é caracterizada pela ausência ou redução significativa da enzima mieloperoxidase, essencial para a atividade antimicrobiana dos neutrófilos. É uma condição clínica subdiagnosticada e está associada a maior frequência de infecções fúngicas e bactérias extracelulares. Neste trabalho apresentamos um relato de caso de paciente portadora de DMPO com diagnóstico na vida adulta.

Objetivos: Paciente, do sexo feminino, 27 anos, foi atendida em ambulatório de reumatologia para diagnóstico diferencial, apresentando dor esternal sensível a compressão, ombros, joelho, tornozelos e região lombar baixa de ritmo inflamatório. O quadro doloroso teve início aos 9 anos de idade. Relatou que sofre de infecções recorrentes das vias aéreas superiores (sinusites, laringites e amigdalites) e inferiores (pneumonia), infecção do trato urinário e olhos (conjuntivites). Referiu em seus antecedentes familiares que o avô é falecido de Doença de Wegener, irmã com tireoidite de Hashimoto. Ao exame físico foi identificado o fenômeno de Raynaud nas mãos e pés. Além disso, o exame clínico dos joelhos revelou flutuação da patela com sinal da onde, sugerindo derrame articular bilateral.

Metodologia: A paciente foi avaliada clinicamente com painel de 450 genes relacionados a imunodeficiências primárias e painel de autoanticorpos. Foram quantificadas imunoglobulinas totais (IgG, IgM, IgA e IgE), contagem de células CD4+, CD8+ e NK.

Resultados: O painel genético para imunodeficiências primárias detectou o polimorfismo MPO c.1705C>T (p.Arg569Trp, rs119468010) em heterozigose. A avaliação por imagem com US com doppler revelou derrame articular dos joelhos com sinovite ativa. O painel de autoanticorpos não detectou anticorpos positivos (FR, Anti-CCP, Anti-Ro, Anti-La, Anti-Sm, ANCA, Anti-Centrômero ou outros). Os níveis séricos de imunoglobulinas IgG, IgM, IgA e IgE foram normais. As contagens de células CD4+ e NK foram normais com discreto aumento de células CD8+. Uma tomografia de face mostrou hipertrofia da mucosa de seios nasais e paranasais e assim como calcificação do ligamento estilóide (Síndrome de Eagle).

Conclusão: A imunodeficiência de mieloperoxidase pode se manifestar com uma grande variedade de sintomas, sendo que infecções recorrentes são comuns. A ocorrência de DMPO está associada à Doença de Wegener e poliartrites inflamatórias e à nefrite lúpica, além de aumentar o risco de doenças cardiovasculares. Embora a DMPO relacionada ao polimorfismo MPO c.1705C>T seja considerada uma doença recessiva, está demonstrado que os padrões de herança são complexos e a maior parte dos pacientes com deficiência de MPO em associação com este SNP tem padrão em heterozigose.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER

P-113 - CLUSTERS OF ALBINISM IN ISOLATED POPULATIONS IN BRAZIL

PAULYANA MOURA (PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO DE GENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR, INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS, UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), AUGUSTO CARDOSO-DOS-SANTOS (SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE E AMBIENTE, MINISTÉRIO DA SAÚDE, INSTITUTO NACIONAL DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA DE GENÉTICA MÉDICA POPULACIONAL (INAGEMP)), LAVINIA SCHULER-FACCINI (PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO DE GENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR, INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS, UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL, HOSPITAL DE CLÍNICAS PORTO ALEGRE (HCPA))

Introdução: It is estimated that approximately 400 genes are involved in the production of human melanin. However, only 19 genes have currently been associated with albinism. Albinism is broadly classified as syndromic and non-syndromic. The non-syndromic forms are classified as ocular albinism (OA) and oculocutaneous albinism (OCA). The predominant phenotypes often observed are associated with non-syndromic, autosomal recessive OCA. OCA encompasses a diverse range of genetic disorders characterized by deficiencies in the metabolic route of melanin biosynthesis without any impairment in the number of melanocytes, resulting in reduced or absence pigmentation of the skin, hair, and eyes. The world prevalence is estimated at 1/17,000, but there is high variability among populations.

Objetivos: The Brazilian population is highly admixed, with significant european, native and african genetic ancestry and with the existence of isolated and inbred communities. Previous nine reports from CENISO's (Censo Nacional de Isolados) indicated the presence of diverse clusters of OCA in Brazil. Therefore our aim was to actively search and to characterize clusters of albinism in Brazil through a narrative review.

Metodologia: Our search was based both on scientific and 'gray' (newspapers and websites) literature.

Resultados: We identified and characterized 18 clusters. Nine were new occurrences, not yet added to the Ceniso's Platform. Thirteen were already confirmed by scientific studies. Seven were located in the Northeast region, with predominant African ancestry especially in 'quilombo' communities, and seven others in indigenous communities, particularly among the Kaingang ethnicity in South Brazil. Geographical or cultural isolation and inbreeding associated with founder effects seem to be the most plausible explanation. Molecular studies and clinical classification are still limited.

Conclusão: The location of albinism clusters was generally in deprived regions, with poor infrastructure, which makes them particularly vulnerable for the social and clinical consequences of the lack of melanin. We reinforce the need for a tailored approach to these communities including appropriate medical care, social support, and genetic counseling.

P-114 - PLASMA LYSO-SPHINGOMYELIN AS A BIOMARKER FOR ACID SPHINGOMYELINASE DEFICIENCY: CORRELATIONS WITH BASELINE DISEASE AND RESPONSE TO OLIPUDASE ALFA TREATMENT IN CLINICAL TRIALS

ROBERTO GIUGLIANI (UFRGS), SIMON JONES (MANCHESTER UNIVERSITY), ROBIN LACHMANN (NATIONAL HOSPITAL FOR NEUROLOGY AND NEUROSURGERY), MAURIZIO SCARPA (UNIVERSITY HOSPITAL OF UDINE), MELISSA WASSERSTEIN (ALBERT EINSTEIN COLLEGE OF MEDICINE), MONICA KUMAR (SANOFI), NICOLE ARMSTRONG (SANOFI), MÁRIO AGUIAR (SANOFI)

Introdução: Acid sphingomyelinase deficiency (ASMD) is a debilitating and progressive lysosomal storage disease caused by autosomal recessive pathogenic variants in the SMPD1 gene encoding acid sphingomyelinase (ASM). Insufficient ASM activity results in pathologic storage of sphingomyelin in target cells, especially those of macrophage/monocyte origin, resulting in pulmonary dysfunction, splenomegaly, hepatomegaly, dyslipidemia, and growth deficits. The first disease-modifying treatment, enzyme replacement therapy with olipudase alfa (recombinant human ASM), was recently approved in over 35 countries (including Brazil). Patients with acid sphingomyelinase deficiency (ASMD) have elevated levels of plasma lyso-sphingomyelin (deacylated form of sphingomyelin) and these elevations are highly disease-specific.

Objetivos: Plasma lyso-sphingomyelin data were analyzed from three Sanofi-sponsored clinical trials of olipudase alfa in adults and children with ASMD: ASCEND/NCT020046911 (36 adults), ASCEND-Peds/NCT02292654 (20 children), Phase 1b/NCT01722526 (5 adults).

Metodologia: We examined correlations (Spearman) between plasma lyso-sphingomyelin and clinical manifestations at baseline, the time course and magnitude of response to olipudase alfa treatment, and the impact of treatment interruptions on plasma lysosphingomyelin.

Resultados: Pre-treatment lyso-sphingomyelin values ranged from 12-144 times the upper limit of normal (9.9 µg/L). For adults (combined data from ASCEND and Phase1b), baseline correlations were statistically significant (nominal P-values) and generally moderate to strong ($r=0.805, P=0.0001$) between lyso-sphingomyelin and spleen volume in multiples of normal (MN) ($r=0.808, P=0.0001$) and liver volume (MN) ($r=0.67, P=0.0001$), HDL cholesterol ($r=0.554, P=0.0002$), diffusing capacity of lung for carbon monoxide (DLCO) ($r=-0.436, P=0.0049$), and alanine aminotransferase ($r=0.630, P<0.0001$). For children (ASCEND-Peds), correlations were moderate to strong for liver volume ($r=0.734, P=0.0002$), HDL cholesterol ($r=-0.536, P=0.0147$), DLCO ($r=-0.700$ [n=9 able to do test], $P=0.0358$), and alanine aminotransferase ($r=0.518, P=0.0192$). Correlations were not significant in children for spleen volume ($r=0.215, P=0.3626$) or height z-score ($r=-0.290, P=0.2145$). With olipudase alfa treatment, lyso-sphingomyelin levels decreased rapidly (>60% within 3 months, plateauing at 70-88% decrease after 9-12 months), but did not fully normalize in most patients. Missed infusions resulted in marked transient increases in lyso-sphingomyelin. In contrast, most clinical improvements, while evident within 6 months of treatment, continue to build over 2 to 7.5 years on treatment rather than plateauing within the first year.

Conclusão: These data confirm high elevations of lyso-sphingomyelin in untreated children and adults with ASMD, correlating with many indices of disease severity, as well as its very rapid and sustained reduction with olipudase alfa treatment.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER

P-115 - THE POTENTIAL OF POLYGENIC RISK SCORES IN PRIMARY CARE: IMPROVING PRECISION IN CANCER SCREENING BEYOND AGE AND FAMILY HISTORY ALONE

MARIA INEZ DACOREGIO (UNIVERSIDADE ESTADUAL DO CENTRO OESTE - UNICENTRO)

Introdução: Current guidelines for cancer screening rely primarily on age and family history as indicators for determining screening eligibility. However, these criteria may not accurately capture an individual's true risk. Polygenic risk scores (PRS) have emerged as a promising tool to assess an individual's genetic susceptibility to cancer, enabling more precise risk stratification. This study aims to evaluate the potential of PRS in primary care to enhance screening strategies by predicting and targeting high-risk individuals more accurately.

Objetivos: This study aims to assess the feasibility and effectiveness of integrating PRS into primary care for improved risk prediction and targeted screening. Specifically, the objectives include evaluating the association between PRS and cancer risk, comparing the performance of PRS-based screening with current age and family history-based guidelines, and assessing the acceptability and feasibility of incorporating PRS into routine primary care practice.

Metodologia: A comprehensive literature review was conducted to gather relevant studies exploring the association between PRS and cancer risk. Meta-analyses were performed to evaluate the strength of this association across different cancer types. Additionally, a prospective cohort study was conducted, involving individuals attending primary care clinics. Participants underwent genetic testing to obtain PRS, and their cancer outcomes were monitored over a specified period. Screening outcomes and costs were compared between PRS-based and standard guideline-based approaches.

Resultados: The literature review revealed a significant association between PRS and cancer risk across various cancer types. The meta-analyses demonstrated a strong correlation, indicating the potential of PRS in predicting individual cancer susceptibility. The prospective cohort study demonstrated that integrating PRS into primary care allowed for more precise risk stratification and targeted screening, resulting in improved detection rates and cost-effectiveness compared to age and family history-based guidelines alone.

Conclusão: Polygenic risk scores hold great promise in primary care for enhancing cancer screening strategies beyond age and family history. Incorporating PRS into routine practice enables more precise risk prediction, facilitating the identification of individuals who may benefit from targeted screening interventions. The integration of PRS into primary care has the potential to improve early detection rates, optimize resource utilization, and ultimately reduce the burden of cancer. Further research and implementation studies are warranted to assess the long-term impact and feasibility of PRS-based screening in diverse primary care settings.

P-116 - IMPORTÂNCIA DO RECONHECIMENTO PRECOZE DA DEFICIÊNCIA DE AADC, RELATO DE CASO.

LETÍCIA PUGIM FERREIRA (HOSPITAL DAS CLÍNICAS UFPR), DANIELLE CALDAS BUFARA (HOSPITAL DAS CLÍNICAS UFPR), MAYTZA MAINDRA CORREA (HOSPITAL DAS CLÍNICAS UFPR), JOÃO VITOR MORTARI LISBOA (HOSPITAL DAS CLÍNICAS UFPR)

Introdução: Apresentação do caso: masculino, 18 meses. Iniciou aos 40 dias de vida episódios de crises tônicas associadas a choro intenso, com piora progressiva, além de atraso nos marcos do neurodesenvolvimento. Fez uso de fenobarbital, carbamazepina e ácido valpróico sem melhora. Aos 16 meses, evoluiu com piora da hipotonia, disfagia, perda de marcos motores (deambulação). Ao exame físico, apresentava fácie hipotônica com fasciculações de língua e ptose palpebral bilateral, discreto aumento de tônus em membro superior direito, hipotonia axial, hiperreflexia global (vídeo 1). Apresentava RNM crânio com cisto aracnóide pequeno de fossa média e eletroencefalograma normal. Em exame genético foi evidenciada deficiência da descarboxilase de L-aminoácidos em heterozigose e dosagem da AADC e 3-OMD, confirmando o diagnóstico.

Objetivos: A deficiência de AADC é um distúrbio metabólico autossômico recessivo congênito causado por variantes patogênicas homozigóticas ou heterozigóticas compostas no gene da dopa descarboxilase. A enzima AADC é necessária para a etapa final da descarboxilação, levando a síntese de neurotransmissores monoamina. Tal carência leva a uma grave deficiência de serotonina, dopamina, norepinefrina e epinefrina. Até o momento são conhecidos 261 casos, a prevalência da doença é desconhecida, mas é visto em maior proporção na população asiática, devido a efeito fundador. O início dos sintomas ocorre geralmente nos primeiros 6 meses de vida, sendo hipotonia e atraso no desenvolvimento os sinais cardinais e precoces, além de crises oculogíricas, hipocinesia, ptose, características disautonômicas e sintomas gastrointestinais. São comuns também distúrbios do sono e do comportamento, além de episódios de hipoglicemia na infância. Epilepsia e fenótipos leves e atípicos têm sido relatados, porém são raros. O diagnóstico pode ser realizado com dosagem dos níveis plasmáticos de 3-OMD no soro, análise de neurotransmissores no líquido ou dosagem de ácidos orgânicos urinários. É confirmado geneticamente pela detecção de variantes patogênicas homozigóticas ou heterozigóticas compostas no gene DDC. Neuroimagem e eletroencefalograma, revelam achados normais ou alterações inespecíficas, não sendo úteis no diagnóstico. A primeira linha de tratamento inclui agonistas seletivos da dopamina, inibidores da MAO e vitamina B6. Agentes anticolinérgicos para sintomas autonômicos, melatonina para distúrbios do sono e benzodiazepínicos para distúrbios do movimento. A possibilidade terapêutica atual é a terapia gênica (AGIL-AADC) um vetor viral adeno-associado recombinante sorotipo 2 portador do gene da proteína AADC humana, ainda não disponível em nosso país.

Conclusão: O reconhecimento precoce da deficiência de AADC é fundamental para melhores resultados com o tratamento e menor chance de complicações, apesar de rara, deve entrar no diagnóstico diferencial no caso de crianças com atraso do desenvolvimento associado a hipotonia.

P-117 - MICROHIDRANENCEFALIA RELACIONADA AO GENE NDE1: RELATO DE CASO

EMILLY DE JESUS GARCIA ATAÍDE (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), ANNA PIRES TERRA (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), RICARDO ROHWEDER (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), FERNANDA SANTA MARIA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), TACIANA SEIXAS MAIA DA SILVA (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), LAÉRCIO MOREIRA CARDOSO JÚNIOR (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), AMARO FREIRE DE QUEIROZ JÚNIOR (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), MARIA TERESA VIEIRA SANSEVERINO (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), LAVINIA SCHULER-FACCINI (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE)

Introdução: A etiologia da microcefalia congênita é complexa e envolve múltiplos fatores como os ambientais, infecciosos e genéticos. Quanto aos fatores genéticos, há casos atribuíveis às anomalias cromossômicas ou a doenças monogênicas.

Objetivos: Este relato traz um caso grave de microcefalia congênita que realizou análise molecular, possibilitando o diagnóstico de uma causa monogênica para a condição.

Resultados: Paciente feminina de 2 anos, encaminhada para investigação de microcefalia. Na história pregressa negava-se infecções, febre, episódios de exantema e uso de substâncias tóxicas na sua gestação. Nasceu a termo por parto cesárea por apresentação pélvica com Apgar 9/9, peso 2890, comprimento 45 cm e perímetro cefálico 28 cm. Era o quinto filho de um casal não consanguíneo, sem casos semelhantes na família. Evoluiu com microcefalia de início pré-natal, atraso do desenvolvimento neuropsicomotor e epilepsia, necessitando do uso de três anticonvulsivantes em dose plena. Alimenta-se por via oral, emite sons incompreensíveis, sorri, fixa o olhar e senta, mas somente com apoio. Ao exame físico apresenta perímetro cefálico de 37,5 cm (abaixo do escore z -3), hipotonia central e síndrome piramidal. Realizou investigação de causas infecciosas de microcefalia, que se mostrou normal. Na investigação com neuroimagem foi evidenciado o compartimento supratentorial preenchido praticamente em toda a sua totalidade, por conteúdo de sinal líquórico, com exceção de remanescente parenquimatoso nas fossas temporais, demonstrando hidranencefalia. Na investigação molecular foi evidenciado variante patogênica em homozigose no gene NDE1:c.684_685delp.(Pro229Trpfs*85) relacionada a Microhidranencefalia de forma autossômica recessiva. Após este resultado, foi feito aconselhamento genético e orientado aos pais o risco de recorrência de 25% a cada gestação para prole do casal.

Conclusão: O gene NDE1 codifica uma proteína envolvida no desenvolvimento cortical cerebral. Alterações neste gene resultam em um defeito grave do neurodesenvolvimento caracterizado por microcefalia extrema, atraso de desenvolvimento grave, comprometimento motor profundo, espasticidade e formação cerebral incompleta. Não há, até o momento, terapia específica para tal condição. Demonstra-se, portanto, a importância do diagnóstico molecular dos casos de microcefalia para fins de esclarecimento diagnóstico, expectativas terapêuticas e aconselhamento genético.

P-118 - LI-FRAUMENI SYNDROME: A CASE REPORT

AMANDA HELENA LAMEIRO DIZ (FACULDADE DE MEDICINA, UFMT), RAUL KONRAD GONZAGA (FACULDADE DE MEDICINA, UFMT), LUIZA SANTOS RODRIGUES (FACULDADE DE MEDICINA, UFMT), MATHEUS GABRIEL CASTRO BEZERRA (FACULDADE DE MEDICINA, UFMT), FERNANDA CRISTINA ARRUDA RODRIGUES (FACULDADE DE MEDICINA, UFMT), LUAN JUNIO PEREIRA BITTENCOURT (FACULDADE DE MEDICINA, UFMT), GABRIEL BOVOLON DE LIMA (FACULDADE DE MEDICINA, UFMT), BIANCA BORSATTO GALERA (FACULDADE DE MEDICINA, UFMT), GLAUCIA CHIYOKO AKUTAGAVA-MARTINS (FACULDADE DE MEDICINA, UFMT), MARCIAL FRANCIS GALERA (DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA, FACULDADE DE MEDICINA, UFMT)

Introdução: Introduction: Li-Fraumeni syndrome (LFS, OMIM 151623) is a cancer syndrome of autosomal dominant inheritance, caused by heterozygous mutations in the p53 tumor suppressor gene (TP53, chr17p13.1). It is characterized by early onset of tumors, multiple tumors within an individual, and a familial history of many affected individuals. The most frequent cancer types are soft tissue sarcomas, osteosarcomas, breast cancer, brain tumors, leukemia, and adrenocortical carcinoma. The worldwide incidence is estimated at 1 case every 5,000-20,000 individuals. However, due to a founder mutation (TP53 Arg337His, rs121912664), LFS incidence can be as high as 1 case every 300 individuals in some regions of both Southern and Southeast Brazil.

Objetivos: Case report: A female patient, 31 years old, was referred to the Genetics Outpatient Clinic of Hospital Universitário Júlio Müller (HUJM, Cuiabá-MT, Brazil) for evaluation. Three years ago, a progressively growing nodule was found in the right breast. Six months ago, after imaging and biopsy testing, an invasive carcinoma diagnosis was confirmed. The patient reports several family members with different types of cancer: a brother died of leukemia at 4 years old, both maternal and paternal grandmothers were diagnosed with uterine cancer, and a maternal aunt with thyroid cancer. Given her age, a multi gene panel testing for hereditary cancer was ordered. The molecular testing of TP53 identified one likely pathogenic variant (NM_000546.5: c.1010G>A (p.Arg337His), rs121912664) and one of uncertain clinical significance (NM_000546.5:c.572C>G (Pro191Arg), rs587778718) according to ClinVar.

Resultados: Discussion: Despite reporting knowledge of several cases of cancer in both maternal and paternal sides of the family, the patient was unable to provide further specific information such as type and age, which is unfortunately common. However, given that female breast cancer risk rises progressively after 40 years old, her breast cancer diagnosis at an early age is in itself an indicative to test for hereditary cancer.

Conclusão: Conclusion: The patient reported herein is a case of LFS. This diagnosis is based mainly on the results from molecular testing given that to obtain a precise familial history is difficult and often impossible. Currently, a multi gene panel testing for hereditary cancer was ordered for her mother, sister, and children to allow for proper genetic counseling.

P-119 - DEFICIÊNCIA DE ESFINGOMIELINASE ÁCIDA – DESAFIOS NA CONCLUSÃO DIAGNÓSTICA

MÁRCIA RIBEIRO (UFRJ), NATHÁLIA KRAUSE (UFRJ), GUSTAVO TORRACA (UFRJ), RENATA SILVA (UFRJ), CAROLINA CASTILHO (UFRJ), LETÍCIA COSSICH (UFRJ), GABRIELA BLANCO (UFRJ), STELLA SEQUERRA (UFRJ), LAURA TEIXEIRA (UFRJ)

Introdução: A deficiência de esfingomielinase ácida (ASMD) é uma doença genética, herdada de maneira autossômica recessiva, devida à deficiência enzimática causada por variantes patogênicas no gene SMPD1. Doença progressiva e multissistêmica, que se manifesta com fenótipo variado, indo desde a forma visceral crônica (anteriormente chamada de Doença de Niemann-Pick tipo B) até forma grave com comprometimento neurológico, além do visceral e diminuição importante da expectativa de vida (anteriormente referida como Doença de Niemann-Pick tipo A). Dentro deste espectro temos a forma intermediária, onde há comprometimento visceral e neurológico de modo menos intenso do que na forma mais grave (anteriormente chamada de Doença de Niemann-Pick tipo AB). É uma doença rara e provavelmente subdiagnosticada.

Objetivos: Duas irmãs com 9 e 8 anos respectivamente, filhas de pais não consanguíneos e jovens, cujo fenótipo é semelhante. Sem outros casos da doença na família. Início do quadro ainda no primeiro ano de vida com hepatoesplenomegalia, que evoluiu com infecções respiratórias repetidas associadas ou não a crises de broncoespasmo, desnutrição proteico-energética e episódios de sangramento (epistaxe). Desenvolvimento motor adequado, entretanto, com o passar do tempo evoluíram com dificuldade escolar.

Metodologia: Relato de Caso

Resultados: Exames complementares identificaram dislipidemia, aumento das transaminases, padrão pulmonar em vidro fosco, diminuição da atividade enzimática: 0,12mcmol/L/h e 0,09 mcmol/L/h respectivamente (Valor de Referência = maior ou igual a 1,02) e presença de duas variantes em heterozigose ao exame molecular do gene SMPD1: uma provavelmente patogênica e uma de significado incerto, NM_000543.5(SMPD1):c.[631T>C(,)1382A>T],p.[Trp211Arg(,)His461Leu], não foi possível avaliar se encontravam-se em cis ou em trans. O estudo de segregação familiar está em curso.

Conclusão: As duas irmãs apresentam fenótipo clínico e bioquímico compatível com a ASMD, embora o resultado molecular não tenha correspondido inicialmente. A interpretação dos exames moleculares ainda nos traz algumas dificuldades, e devemos ter cuidado na interpretação de uma variante de significado incerto (VUS). Como algumas variantes são descritas pela primeira vez, não apresentam um histórico de publicações ou citações que podem levá-las à classificação de patogênica ou provavelmente patogênica, é um conhecimento em construção. Ainda assim, providências foram tomadas em relação ao tratamento específico com a reposição da enzima para as duas irmãs. Nossa avaliação confirma o diagnóstico de ASMD, que provavelmente será corroborado com o estudo de segregação familiar. O relato deste caso detalhado irá contribuir para a reclassificação da VUS e adequado aconselhamento genético.

P-120 - SUDDEN CARDIAC DEATH RISK AND MOLECULAR FINDINGS IN MYH7-RELATED HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY PATIENTS

GABRIELA SOUZA (CENTRO DE MEDICINA DE PRECISÃO EM CARDIOLOGIA, INSTITUTO DO CORAÇÃO, HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), LUCAS PIRES (CENTRO DE MEDICINA DE PRECISÃO EM CARDIOLOGIA, INSTITUTO DO CORAÇÃO, HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), FERNANDO GIUGNI (CENTRO DE MEDICINA DE PRECISÃO EM CARDIOLOGIA, INSTITUTO DO CORAÇÃO, HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), BRUNO STEPHAN (CENTRO DE MEDICINA DE PRECISÃO EM CARDIOLOGIA, INSTITUTO DO CORAÇÃO, HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), BIANCA LINNENKAMP (CENTRO DE MEDICINA DE PRECISÃO EM CARDIOLOGIA, INSTITUTO DO CORAÇÃO, HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), SILAS FURQUIM (CENTRO DE MEDICINA DE PRECISÃO EM CARDIOLOGIA, INSTITUTO DO CORAÇÃO, HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), EMANUELLE MARQUES (CENTRO DE MEDICINA DE PRECISÃO EM CARDIOLOGIA, INSTITUTO DO CORAÇÃO, HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), MARIANA CARVALHO (CENTRO DE MEDICINA DE PRECISÃO EM CARDIOLOGIA, INSTITUTO DO CORAÇÃO, HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), FÁBIO FERNANDES (INSTITUTO DO CORAÇÃO, HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), JOSÉ KRIEGER (CENTRO DE MEDICINA DE PRECISÃO EM CARDIOLOGIA, INSTITUTO DO CORAÇÃO, HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO)

Introdução: Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is a common genetic heart disease with diverse clinical manifestations and is often associated with sudden cardiac death (SCD), which may affect young individuals and asymptomatic patients. Precision medicine plays a vital role in determining genetic factors, facilitating effective monitoring, and enhancing treatment strategies for patients.

Objetivos: This study aims to describe the 5-year risk of SCD in patients with MYH7-related HCM and investigate the association with molecular findings.

Metodologia: We enrolled HCM patients with a confirmed variant in the MYH7 gene through whole-exome sequencing at the Heart Institute (InCor) of the University of São Paulo Medical School. The identified variants were characterized and classified according to the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) standards. Clinical data were collected from medical records, and the 5-year risk of SCD was estimated using the American Heart Association Hypertrophic Cardiomyopathy - Sudden Cardiac Death Risk Calculator.

Resultados: A total of 38 patients were included in the study, of which 63.15% were male. The age of the participants ranged from 19 to 81 years (mean=44.77 years-old). Among them, 50% (n=19) had a family history of sudden death, and 34.21% (n=13) experienced unexplained syncope. Regarding the variants, 81.75% (n=31) were classified as likely pathogenic or pathogenic. Notably, 92.1% (n=35) of them were located within the mutational hotspot, with 28 in the functional domain of the myosin head, two in the functional domain of the tail, and two outside both domains. The calculated risk of SCD in 5 years ranged from 1.15% to 23.40% (median=5.47%). Patients with variants in the functional domain of the myosin head exhibited a higher risk of SCD compared to other locations (median risk=5.70%). Every patient with a risk above 10% had a variant in this specific location. Also, secondary variants were identified in seven patients, selected based on their potential contribution to the phenotype or inclusion in the ACMG Secondary Findings v3.1 list. Among these, two were deemed irrelevant for the study (FBN1, PMS2), while the others were found in MYBPC3 (VUS), FHOD3 (pathogenic), RYR2 (VUS), and TCAP (pathogenic). One patient with a variant in MYBPC3 had previously experienced cardiac arrest and received an implantable cardioverter-defibrillator. The MYH7 variant in this patient was classified as a (variant of uncertain significance) VUS, located outside the hotspot and within the functional domain of the myosin tail.

Conclusão: Based on our findings, we observed a higher risk of SCD in MYH7-related HCM patients with variants in the functional domain of the myosin head compared to other locations. These results emphasize the importance of genetic sequencing in precision medicine, enabling more precise prognosis, advantageous monitoring, and tailored treatment strategies for patients with HCM.

P-121 - CLUSTER DE SÍNDROME DE DOWN NO MEIO OESTE CATARINENSE E CARACTERÍSTICAS MATERNAS ASSOCIADAS

LAYSA KARINY KRIECK (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), MÁRCIA HELENA BARBIAN (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), LAVÍNIA SCHULER-FACCINI (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), BETINE PINTO MOEHLECKE ISER (UNIVERSIDADE DO SUL DE SANTA CATARINA)

Introdução: A Síndrome de Down é caracterizada pela deficiência intelectual e tem como causa a trissomia do cromossomo 21. Mais de 90 por cento dos casos ocorrem devido a não-disjunção meiótica, sendo o único fator de risco conhecido a idade materna avançada (acima de 35 anos).

Objetivos: Identificar a presença de clusters geográficos para Síndrome de Down no estado de Santa Catarina e descrever características maternas relacionadas.

Metodologia: Estudo realizado a partir de dados secundários do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (Sinasc). A população foi constituída por todos os recém-nascidos vivos do estado de Santa Catarina (SC) no período de 2011-2020. A análise de cluster foi realizada considerando os casos de Síndrome de Down (CID-10 Q90) e macrorregião de residência da mãe, sendo realizada em linguagem R versão 4.1.1 com o pacote rflexscan 1.0.0. O método utilizado para identificação dos conglomerados foi a estatística Scan, proposta por Kulldorff (1997) e a distribuição da variável aleatória número de casos foi modelada por uma distribuição de Poisson.

Resultados: Um cluster foi identificado no Meio Oeste Catarinense (p igual a 0,001, risco relativo igual a 2,539). Pertencem ao cluster os municípios de Catanduvas, Concórdia, Irani, Jaborá, Joaçaba, Lacerdópolis, Ouro e Presidente Castello Branco. Em relação às características maternas neste cluster, 92 por cento eram brancas, com média de idade de 38 anos (DP 5), 50,3 por cento possuíam ensino fundamental completo ou incompleto, 47 por cento eram donas de casa ou trabalhadoras rurais e a média de filhos vivos foi de 1,89 (DP 1,65). Destas mães com baixa escolaridade, a média de filhos foi de 3,08 (DP 1,73), entre as mães com pelo menos o ensino médio o número de filhos médio foi de 0,93 (DP 0,70) [p igual a 0,001]. Considerando as características maternas para toda SC, 88 por cento eram brancas, com média de idade de 35 anos (DP 7), média de número de filhos de 1,38 (DP 1,38), 25 por cento possuíam ensino fundamental completo ou incompleto, e 30,6 por cento eram donas de casa ou trabalhadoras rurais.

Conclusão: No cluster identificado, a média de idade foi três anos maior do que a média em SC (p igual a 0,007), e 50 por cento das mulheres possuíam apenas o ensino fundamental e número maior de filhos. Com isso, levanta-se a hipótese de que o baixo nível socioeconômico pode ter levado essas mulheres a terem mais filhos, sendo os últimos em idade mais avançada. Dessa forma, destaca-se a necessidade de educação em saúde e planejamento familiar nas comunidades mais carentes para que as mulheres possam tomar suas decisões reprodutivas de maneira informada.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER

P-122 - DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ENTRE AS SÍNDROMES DE FREEMAN-SHELDON E SHELDON-HALL BASEADO NA EVOLUÇÃO CLÍNICA

MARCELA RODRIGUES NUNES (UFCSPA/ISCMPA), HELENA FROENER PERUZZO (UFCSPA), LOUISE DA SILVA LINCK (UNISINOS), MONIQUE BANIK SIQUEIRA (UNISINOS), VICTÓRIA FEITOSA MUNIZ (UFCSPA), LÍVIA POLISSENI COTTA NASCIMENTO (UFCSPA/ISCMPA), BRUNA BAIERLE GUARANÁ (UFCSPA), CARLA GRAZIADIO (UFCSPA), PAULO RICARDO GAZZOLA ZEN (UFCSPA)

Introdução: A síndrome de Freeman-Sheldon (SFS) faz parte do espectro das síndromes de artrogripose distal congênita. O objetivo deste trabalho é descrever o caso de uma paciente que apresentou quadro clínico inicialmente sugestivo de SFS e que, ao longo do tempo, evoluiu com características compatíveis com a síndrome de Sheldon-Hall (SSH), variação da SFS.

Objetivos: Paciente do sexo feminino, 2 anos de idade, segunda filha de um casal jovem, hígido e não consanguíneo. Tem um irmão hígido de 4 anos. Durante a gestação, verificou-se oligodrâmnio e baixo ganho de peso materno. Cariótipo em amniocentese com resultado 46,XX. Nasceu de parto cesáreo, à termo, em apresentação pélvica, com peso de nascimento de 2,670 g (p3), comprimento de 40cm (abaixo do p3) e perímetro cefálico de 33,5cm (p25-50), Apgar 7/8/9. Ao nascer, apresentou bradicardia, sinais de disfunção respiratória e dificuldades na alimentação necessitando de sonda. Ao exame dismorfológico apresentava microstomia, sulcos nasolabiais proeminentes, aparente micro e retrognatia e lábios franzidos com queixo em H conferindo o aspecto da 'face do assobiador'. Artrogripose distal, rigidez da articulação dos quadris, camptodactilia em mãos e pés e pé torto congênito bilateral também foram observados. Aos 2 anos de idade, apresentava características faciais atenuadas em relação à descrição inicial, não sendo mais possível perceber a expressão facial típica da 'face do assobiador' como os lábios franzidos e o queixo em H, apenas sulcos nasolabiais proeminentes. Apresentava pescoço curto, alado e artrogripose com marcada redução da mobilidade articular que impedia a deambulação.

Conclusão: A SFS é uma síndrome bem caracterizada que associa quadro de artrogripose e dismorfias faciais específicas. Alguns critérios clínicos são obrigatórios para o diagnóstico, como a presença da 'face do assobiador', sulcos nasolabiais proeminentes e queixo em H. Também podem apresentar contraturas em graus variados, desvio ulnar de dedos e punhos, camptodactilia, pregas flexoras hipoplásicas ou ausentes, talipes equinovarus, calcâneo valgo, pé talo vertical e/ou metatarso varo. Está ligada a mutações na cadeia pesada da miosina (MYH3). A maioria dos casos é esporádica, mas pode se apresentar com padrão de herança autossômica dominante e autossômica recessiva. A SSH pode ser considerada uma variação da SFS com fenótipo de artrogripose distal, mas nem todas as características faciais obrigatórias. Também costuma apresentar herança autossômica dominante. Aproximadamente 50% dos casos podem ser explicados por variantes patogênicas nos genes que codificam as troponinas I e T (TNN2 e TNN3) e na cadeia pesada da miosina (MYH3). A paciente apresenta artrogripose distal e outras dismorfias que se assemelham ao fenótipo de ambas. Com os dados obtidos até o momento, ainda não é possível estabelecer o diagnóstico de certeza. O exame molecular seria de grande auxílio nesta diferenciação, tendo impacto direto no aconselhamento genético desta família.

P-123 - SÍNDROME DE PHELAN-MCDERMID COMO ACHADO OCASIONAL NA INVESTIGAÇÃO PARA SÍNDROME DIGEORGE

MARCELA RODRIGUES NUNES (UFCSPA/ISCMPA), BRUNA LIXINSKI DINIZ (UFCSPA), NATASHA MALGAREZI DE MORAES (UFCSPA), RAFAELLA MERGENER (UFCSPA), VICTÓRIA FEITOSA MUNIZ (UFCSPA), LÍVIA POLISSENI COTTA NASCIMENTO (UFCSPA/ISCMPA), ANA KALISE BÖTTCHER DA SILVEIRA (UFCSPA), MONIQUE BANIK SIQUEIRA (UNISINOS), CARLA GRAZIADIO (UFCSPA), PAULO RICARDO GAZZOLA ZEN (UFCSPA)

Introdução: A síndrome de deleção 22q13.3, também conhecida como síndrome de Phelan-McDermid (SPM), é causada pela haploinsuficiência do gene SHANK3. O fenótipo do paciente com SPM se assemelha a um paciente com síndrome DiGeorge (SDG) sendo necessário exames citogenéticos e moleculares para distingui-las e esclarecer os genes envolvidos. O presente estudo tem o objetivo de relatar o caso de uma paciente com suspeita clínica de SDG que apresentou resultado de FISH e MLPA diferentes do esperado.

Objetivos: Paciente do sexo feminino, 4 anos de idade, primogênita de pais jovens e não consanguíneos. A ecografia fetal mostrou restrição de crescimento intrauterino e ectasia bilateral do sistema pielocalicial. Nasceu de parto cesáreo, à termo, com peso de 1.622 g, (abaixo do p3). Aos 8 dias de vida, apresentou piora da função ventilatória. A ecografia abdominal mostrou estenose bilateral da junção uretero-piélica (JUP) e o ecocardiograma revelou estenose de valva pulmonar, CIA, CIV, valva mitral espessada e coarctação de aorta leve. Na ecografia transfontanelar foi possível observar hipodensidade de substância branca dos hemisférios cerebrais. Aos 2 anos de idade, passou a apresentar atraso do desenvolvimento neuropsicomotor que iniciou após internações hospitalares, por infecções respiratórias e síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica (SIM-P). Havia relato de ter cariótipo com deleção do cromossomo 22, mas não foi possível ter acesso ao exame. A investigação citogenética por FISH para síndrome de microdeleção 22q11.2 mostrou: ish 22q11.2(TUPLE1x2), del(22)(q13.3)(ARSAx1). Foi realizado então teste de MLPA com kit SALSA Probemix P250 DiGeorge que identificou a deleção dos genes ARSA e SHANK3 presentes na região 22q13.33.

Conclusão: A SPM ocorre devido a deleções na região 22q13.33 ou por variantes patogênicas do gene SHANK3. Nas deleções, pode envolver também genes próximos, como ARSA, ACR e RABL2B. Possui uma sobreposição de sintomas com a SDG (del22q11.2) e FISH é usualmente realizado para confirmar a presença da deleção. A deleção 22qter costuma ser observada ao acaso em pacientes encaminhados para a investigação de SDG (ausência de sinais da sonda de controle 22q13). Os genótipos da síndrome podem ser definidos como deleções de Classe I, SHANK3 apenas, SHANK3 em combinação com ARSA e/ou ACR e RABL2B e deleções de Classe II, compreendendo as demais deleções. Embora a paciente em questão seja classificada pelos achados nos exames complementares como Classe I, ela apresenta sinais e sintomas que são mais comuns na Classe II, como cardiopatia e anormalidades renais, além de doenças mais graves. Dados adicionais são necessários para o diagnóstico definitivo desta paciente. Não podemos descartar que o declínio de sua função neurológica possa ter sido causado pelas comorbidades apresentadas. Exame de array seria importante para melhor averiguar a extensão da região deletada.

P-124 - WAARDENBURG SYNDROME: CONTRIBUTION OF NEXT-GENERATION SEQUENCING TO THE IDENTIFICATION OF NOVEL CAUSATIVE VARIANTS

WILLIAM BERTANI TORRES (CENTRO DE ESTUDOS SOBRE O GENOMA HUMANO E CÉLULAS TRONCO, INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS / UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO, BRAZIL AND UNIVERSITE769, DE PARIS AND INSTITUT IMAGINE, PARIS, FRANCE.), KARINA LEZIROVITZ LEZIROVITZ (LABORATÓRIO DE OTORRINOLARINGOLOGIA/LIM 32, HOSPITAL DAS CLÍNICAS HCFMUSP, FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO, SÃO PAULO, BRAZIL.), LARISSA NASCIMENTO ANTUNES (CENTRO DE ESTUDOS SOBRE O GENOMA HUMANO E CÉLULAS TRONCO, DEPARTAMENTO DE GENÉTICA E BIOLOGIA EVOLUTIVA, INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS / UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO, BRAZIL.), DANILLO ALENCAR COUTINHO (LABORATÓRIO DE OTORRINOLARINGOLOGIA/LIM 32, HOSPITAL DAS CLÍNICAS HCFMUSP, FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO, SÃO PAULO, BRAZIL.), ELIETE PARDONO (CENTRO DE ESTUDOS SOBRE O GENOMA HUMANO E CÉLULAS TRONCO, INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS / UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO AND UNIVERSIDADE PAULISTA UNIP AND COLÉGIO MIGUEL DE CERVANTES, SÃO PAULO, BRAZIL.), PAULO ALBERTO OTTO (DEPARTAMENTO DE GENÉTICA E BIOLOGIA EVOLUTIVA, INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS / UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO, BRAZIL.), REGINA CÉLIA MINGRONI-NETTO (CENTRO DE ESTUDOS SOBRE O GENOMA HUMANO E CÉLULAS TRONCO, DEPARTAMENTO DE GENÉTICA E BIOLOGIA EVOLUTIVA, INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS / UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO, BRAZIL.)

Introdução: Waardenburg syndrome (WS) is characterized by hearing loss and pigmentary abnormalities of the eyes, hair, and skin. The incidence of all types of WS is estimated at 1/42,000. It is clinically classified into four types. WS type 1 (WS1, OMIM 193500) and WS type 2 (WS2, OMIM 193510) are differentiated by the occurrence of telecanthus only in WS1, with type 2 patients having no distinctive feature apart from hearing and pigmentary abnormalities. WS type 3 (WS3, OMIM 148820) is similar to WS1, with the addition of upper limb anomalies. In WS type 4 (WS4, OMIM 277580), Hirschsprung disease also occurs. The genes PAX3, MITF, SOX10, EDNRB, and EDN3 were already related to WS of different types. Despite the efforts, in all types there are cases with no molecular alteration detected.

Objetivos: The aim of this study was to detect causative variants by exome sequencing in samples in which preliminary molecular analyses failed to identify the molecular cause of WS. Our goal was to contribute to the characterization of novel variants that explain WS.

Metodologia: Patients with clinical characteristics suggesting WS (26), WS1 (8) or WS2 (18), were ascertained in Centro de Estudos sobre o Genoma Humano e Células Tronco (IBUSP) and Hospital das Clínicas (FMUSP). Some of the genes associated with WS had been previously analyzed by Sanger sequencing, and in some cases, MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) had been performed to exclude copy number alterations in known genes. DNA was analyzed by exome sequencing. Fragmentation and enrichment was performed by the kit SureSelectQXT Target Enrichment (Agilent Technologies, Santa Clara, California, USA) and sequenced with “HiSeq 2500” (Illumina, San Diego, Calif 769, rnia, USA). Picard (Broad Institute, Cambridge, Massachusetts, USA), GATK (Broad Institute, Cambridge, Massachusetts, USA), 0 and Annovar were used to generate the final annotated VCF (variant call format) file. Standard filtering strategies were used to select candidate variants.

Resultados: Causative variants of WS were detected in 20 of the 26 probands analyzed, being five in PAX3 (three indels, one missense, and one inversion), eight in MITF (two indels, two nonsense, two exon deletions, one synonymous, and one splice-site), two in SOX10 (one nonsense and one indel) and four in EDNRB (one missense, one splice-site, one whole gene deletion, and one exon deletion). Six of these families were submitted to trio analysis (comparison of proband-father-mother exomes): one proband had the causative variant detected de novo in the ACTG1 gene (missense), which led to the conclusion that the case was a type 2 Baraitser-Winter syndrome (OMIM 614583).

Conclusão: In conclusion, in our cohort of 26 patients, the detection rate of the causative variant was 77%, confirming that exome sequencing is valuable in molecularly undiagnosed patients, especially in a genetically heterogeneous disease such as WS.

P-125 - AVALIAÇÃO DE FUNÇÃO PULMONAR EM PACIENTES COM MUCOPOLISSACARIDOSE EM IDADE ADULTA

ANA CAROLINA ESPOSITO (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO GAFFREE E GUINLE/HUGG-UNIRIO/EBSERH), MARIA ANGELICA DE FARIA DOMINGUES DE LIMA (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO GAFFREE E GUINLE/HUGG-UNIRIO/EBSERH), FERNANDO REGLA VARGAS (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO GAFFREE E GUINLE/HUGG-UNIRIO/EBSERH), MARCIA GONÇALVES RIBEIRO (INSTITUTO DE PUERICULTURA E PEDIATRIA MARTAGÃO GESTEIRA/IPPMG/UFRJ), DAFNE DAIN GANDELMAN HOROVITZ (INSTITUTO NACIONAL DE SAÚDE DA MULHER, DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE FERNANDES FIGUEIRA/IFF/FIOCRUZ), ANNELIESE LOPES BARTH (INSTITUTO NACIONAL DE SAÚDE DA MULHER, DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE FERNANDES FIGUEIRA/IFF/FIOCRUZ), JULIO CEZAR RODRIGUES FILHO (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO GAFFREE E GUINLE/HUGG-UNIRIO/EBSERH), ALEXANDRE CIMINELLI MALIZIA (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO GAFFREE E GUINLE/HUGG-UNIRIO/EBSERH)

Introdução: As Mucopolissacaridoses (MPS) fazem parte do grupo das doenças de depósito lisossômico, que afetam vários sistemas incluindo esquelético, cardíaco e respiratório.

Objetivos: Descrever a avaliação da função pulmonar realizada em 4 pacientes com MPS adultos.

Metodologia: Foram avaliados 2 pacientes com MPS II masculinos e 2 pacientes com MPS VI femininos. Realizadas provas de função pulmonar completa com pletismografia com capacidade de difusão de monóxido de carbono (DLCO) no ambulatório de pneumologia do Hospital Universitário Gaffree e Guinle/UNIRIO. Os pacientes avaliados não apresentam deficiência intelectual e colaboraram com as avaliações. Possuíam idades entre 23 e 45 anos no momento do exame.

Resultados: Uma das pacientes, com MPS VI, apresentou dificuldade na realização do exame, mostrando um distúrbio ventilatório restritivo de grau acentuado medido pela capacidade pulmonar total (CPT). Outra paciente com MPS VI apresentou distúrbio ventilatório obstrutivo puro com CPT normal, aumento de volume residual e redução da VEF1/CVF, pelo VEF1 distúrbio considerado acentuado e DLCO reduzida em grau acentuado. O paciente mais velho, com MPS II mostrou distúrbio ventilatório combinado, restritivo leve medido pela CPT e obstrutivo acentuado medido pela VEF1 e prova broncodilatadora negativa, apesar de melhora dos fluxos após o broncodilatador, DLCO reduzida grau leve. O outro paciente com MPS II mostrou distúrbio ventilatório obstrutivo puro de grau acentuado, prova broncodilatadora negativa, DLCO normal.

Conclusão: Com essas avaliações podemos verificar que os pacientes apresentam padrão misto ou apenas padrão obstrutivo, diferente do que habitualmente verifica-se realizando avaliação apenas com a espirometria, que mostra padrão predominantemente restritivo nesse grupo de pacientes. Isso mostra que entender os mecanismos que levam às alterações pulmonares em pacientes com MPS continua sendo um desafio devido à complexidade da doença e à falta da possibilidade de avaliações mais completas. Além disso, o acompanhamento com valores absolutos poder ser importante também para monitorar a evolução da doença em um único paciente, pois mesmo pacientes assintomáticos podem já apresentar doença pulmonar avançada.

P-126 - ANOMALIAS CONGÊNITAS ASSOCIADAS A PÉ TORTO CONGÊNITO EM UM HOSPITAL TERCIÁRIO NO SUL DO BRASIL

JÚLIA KERSTING CHADANOWICZ (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), LAUREM OLIVEIRA E SILVA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), JÚLIA CORDEIRO MILKE (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), JORDY GUIMARÃES COSTA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), BÁRBARA POLLI (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), LAURA FERRARENSE BRUM (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), CAROLINA LUEDKE DE OLIVEIRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), JULIO CESAR LOGUERCIO LEITE (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), LAVÍNIA SCHULER-FACCINI (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), MARIA TERESA SANSEVERINO (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE)

Introdução: O pé torto congênito é uma deformidade caracterizada pelo posicionamento anormal das articulações do pé e do tornozelo. É a anomalia mais prevalente do sistema musculoesquelético de membros, com incidência aproximada de um para cada 1.000 nascidos vivos. Em aproximadamente 25% dos casos, o pé torto é acompanhado de outras anomalias. Mais recentemente o pé torto se tornou objeto de vigilância pois é um dos defeitos que podem estar associados à Síndrome Congênita por vírus zika.

Objetivos: Identificar as principais anomalias congênitas associadas a pé torto congênito e sua associação com a mortalidade durante a internação neonatal em nascidos no Hospital de Clínicas de Porto Alegre nos últimos 20 anos.

Metodologia: Foi conduzido um estudo transversal, retrospectivo, observacional a partir de registros médicos de um hospital colaborador do Estudo Colaborativo Latino-Americano de Malformações Congênitas (ECLAMC) de maio de 2003 a maio de 2023, no qual todos os nascidos vivos ou mortos com registro de pé torto congênito foram incluídos. As análises estatísticas foram realizadas por meio do programa SPSS.

Resultados: Incluímos 201 pacientes com pé torto congênito, dos quais 126 (62,7%) apresentam pé torto congênito isolado e 74 (36,8%), associado a outras anomalias. Destas, as mais frequentes foram as do sistema nervoso central (35, 14,4%), com destaque para hidrocefalia e espinha bífida, seguidas por anomalias de face, orelha, olhos e palato (28, 13,9%), musculoesqueléticas (23, 11,4%) e geniturinárias (21, 10,4%). A maioria dos pacientes foi do sexo masculino (104, 51,7%). Ainda, 34 (16,9%) vieram a óbito durante a internação neonatal, sendo que 31 (91,2%) eram bebês com anomalias múltiplas (coeficiente de contingência de Pearson (C) = 0,454, $p < 0,001$). Avaliando individualmente os diferentes grupos de anomalias congênitas, anomalias da via geniturinária (C = 0,475, $p < 0,001$), de face, orelha, olho e palato (C = 0,426, $p < 0,001$) e cardiopatias (C = 0,406, $p < 0,001$) apresentam maior associação com mortalidade na internação neonatal. Anomalias do trato gastrointestinal e parede abdominal (C = 0,347, $p < 0,001$), musculoesqueléticas (C = 0,321, $p < 0,001$), pulmonares (C = 0,301, $p < 0,001$) e de sistema nervoso central (C = 0,273, $p < 0,001$) apresentam correlação fraca de mortalidade hospitalar no período neonatal.

Conclusão: O pé torto congênito é frequentemente associado a outras anomalias congênitas, especialmente do sistema nervoso central. Ao avaliarmos a frequência dessa associação no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, observamos proporções maiores do que as descritas na literatura (36,8% vs em torno de 20%), o que pode ser explicado por ser este um hospital terciário. Além disso, a associação com outras anomalias foi relacionada com maior mortalidade hospitalar neonatal, principalmente de via geniturinária.

P-127 - ANÁLISE ESTRUTURAL DA ALTERAÇÃO P.(Y61D) NA ENZIMA GLUCOQUINASE IDENTIFICADA EM UM PACIENTE BRASILEIRO COM FENÓTIPO SUGESTIVO DE GCK-MODY

RITIELE BASTOS DE SOUZA (LABORATÓRIO DE GENÉTICA HUMANA, INSTITUTO OSWALDO CRUZ, FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ), DEBORAH ANTUNES DOS SANTOS (LABORATÓRIO DE GENÔMICA APLICADA E BIOINOVAÇÕES, INSTITUTO OSWALDO CRUZ, FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ), GABRIELLA DE MEDEIROS ABREU (INSTITUTO DE NUTRIÇÃO JOSUÉ DE CASTRO, UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO), PEDRO HERNÁN CABELLO (LABORATÓRIO DE GENÉTICA, UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO), VERÔNICA MARQUES ZEMBRUSKI (LABORATÓRIO DE GENÉTICA HUMANA, INSTITUTO OSWALDO CRUZ, FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ), ANA CAROLINA GUIMARÃES (LABORATÓRIO DE GENÔMICA APLICADA E BIOINOVAÇÕES, INSTITUTO OSWALDO CRUZ), MÁRIO CAMPOS JUNIOR (LABORATÓRIO DE GENÉTICA HUMANA, INSTITUTO OSWALDO CRUZ, FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ)

Introdução: O Diabetes Mellitus (DM) do tipo Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY) é uma condição genética conhecida por sua heterogeneidade clínica e a forma mais frequente do diabetes monogênico. Dentre os diferentes genes associados ao MODY, mutações no gene GCK que codifica a enzima glucocinase (GK) é considerado uma das causas mais comum desta patologia. A GK é uma proteína monomérica, intrinsecamente móvel e apresenta diferentes estados de conformação, equivalente a diferentes afinidades pela glicose, possui dois domínios e um único sítio ativo. Esta enzima é conhecida por atuar como um sensor da glicose expresso em células 946, pancreáticas e no fígado, atuante no metabolismo da glicose, uma vez que é ela quem promove a catálise da conversão da glicose em glicose-6-fosfato, que será metabolizado através das próximas etapas da via glicolítica. Pacientes com quadro clínico de GCK-MODY apresentam hiperglicemia leve, muitas vezes subclínica desde o nascimento, não progressiva e que raramente evolui com complicações crônicas. Esta patologia é assintomática em muitos casos e os pacientes geralmente não necessitam de tratamento farmacológico.

Objetivos: O presente estudo teve como objetivo, avaliar o impacto estrutural da alteração c.181T>G, p.(Y61D) na proteína GK.

Metodologia: Utilizamos a técnica modelagem molecular para avaliar o possível impacto estrutural da alteração c.181T>G, p.(Y61D) identificada no éxon 2 do gene GCK de um paciente do sexo masculino com fenótipo sugestivo de GCK-MODY. Essa alteração foi encontrada durante a triagem molecular pelo sequenciamento de Sanger. A estrutura da enzima GK de tipo selvagem em complexo com a glicose, ATPgS e ativador foi recuperada através do Protein Data Bank (PDB) sob o ID: 3VEY. A mutação na posição 61 foi realizada in silico com o programa UCSF Chimera X. Simulações de dinâmica molecular da GK de tipo selvagem e mutante foram realizadas com o programa Amber 22.

Resultados: Os resultados preliminares mostram que o resíduo mutado p.(Y61D) interage diretamente com os resíduos do loop 2 da GK, resíduos importantes para a mobilidade e atividade da proteína, e que o impacto de uma mutação localizada a 5,8 Å do sítio de ligação do ativador, não afetou a energia livre de ligação do ativador à GK.

Conclusão: Métodos computacionais como a dinâmica molecular podem contribuir no entendimento das bases moleculares desta, e novas alterações identificadas na enzima GK de pacientes com fenótipo sugestivo de GCK-MODY.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER

P-128 - NOVA VARIANTE NO GENE CTNNB1: CONSIDERAÇÕES CLÍNICAS

KAUANE BARRETTO (FACULDADE DE MEDICINA SÃO LEOPOLDO MANDIC, SLMANDIC), ANA MONDADORI SANTOS (FACULDADE DE MEDICINA SÃO LEOPOLDO MANDIC, SLMANDIC), KARINA ANTERO ROSA RIBEIRO (FACULDADE DE MEDICINA SÃO LEOPOLDO MANDIC, SLMANDIC)

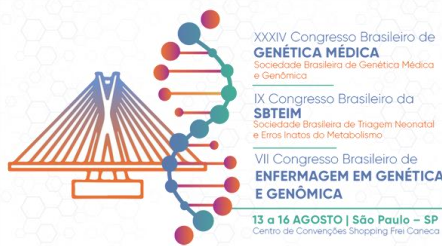
Introdução: Variantes deletérias no gene CTNNB1 estão associadas a distúrbios do neuro desenvolvimento com comprometimento intelectual grave. Embora não existam critérios clínicos definidos para a suspeita, achados como atraso moderado a grave do desenvolvimento, alterações vitreoretinianas, hipotonia e espasticidade devem levantar a suspeita.

Objetivos: Feminino, 5 meses, avaliada por neurologista devido microcefalia pós natal e atraso global do desenvolvimento. Gestação sem intercorrências, nascimento a termo (38 semanas e 4 dias), peso: 3,200 Kg, comprimento: 42cm e perímetro cefálico: 33cm. Evoluiu com atraso importante do desenvolvimento motor, cognitivo e identificado baixa acuidade visual com estrabismo o que motivou investigação molecular com teste genético.

Metodologia: Foi realizado sequenciamento completo do exoma e identificado variante provavelmente patogênica no gene CTNNB1 p.Met174Asnfs*7 em heterozigose, provavelmente, de novo.

Resultados: A variante foi classificada como provavelmente patogênica por não existir descrição na literatura, no entanto, segundo os critérios do Colégio Americano de Genética Médica e Genômica (ACMG) poderíamos considerar: PVS1, PM2, PM4, PP3, portanto, variante patogênica. Esse gene possui um alto score de pLI (1,0), o que indica que é extremamente intolerante a perda de função.

Conclusão: A nova variante observada no gene CTNNB1, caracterizada por padrão de herança autossômica dominante, é bastante rara, estando ausente entre cerca de 140 mil indivíduos da população mundial, e não foi previamente descrita na literatura, derivando, possivelmente, de um evento mutacional "de novo", sendo responsável pelo diagnóstico de distúrbio do neurodesenvolvimento com diplegia espástica e defeitos visuais (MIM 615075).



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER

P-129 - REINTERPRETAÇÃO DE RESULTADOS MOLECULARES NEGATIVOS NA PRÁTICA CLÍNICA – A IMPORTÂNCIA DA INTERAÇÃO CLÍNICA-LABORATORIAL

BEATRIZ RIBEIRO VERSIANI (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA), JULIANA FORTE MAZZEU DE ARAÚJO (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA), MARA SANTOS CÓRDOBA (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA)

Introdução: Acompanhar a evolução das técnicas laboratoriais em uma época de avanços rápidos é desafiador para o geneticista clínico, mas cada dia mais fundamental para um atendimento abrangente do paciente.

Objetivos: Paciente do sexo masculino de 17 anos de idade, com diagnóstico desde a infância de doença reumatológica (feito em serviço médico da cidade de origem), em tratamento e sem melhora clínica. A história clínica é de deformidade articular indolor progressiva iniciada na infância, associada a manchas eritematosas e posterior dificuldade respiratória. Na adolescência foi avaliado por equipe de Reumatologia do Hospital Universitário de Brasília que descartou doença reumatológica e encaminhou para avaliação genética. Ao exame físico detectado baixa estatura, baixo peso e microcefalia, manchas hiperocrômicas em tórax, sendo algumas rugosas, e deformidade em mãos, pés e joelhos. Não há acometimento cognitivo nem história familiar positiva.

Resultados: A análise (e reanálise) de Exoma realizada em laboratório particular não detectou variantes que explicassem o quadro clínico do paciente. Feito inicialmente hipótese diagnóstica de Sd JMP (joint contractures, muscle atrophy, microcytic anemia and panniculitis-induced lipodystrophy) pelos achados clínicos, porém não foi possível a confirmação molecular. Solicitados dados brutos para reanálise no Laboratório de Genética da Universidade de Brasília, que detectou variante no gene NOD2, responsável pela síndrome de Blau. Esta síndrome é caracterizada pela tríade de dermatite granulomatosa, artrite e uveíte com sintomatologia iniciada na infância, e é compatível com o quadro do paciente.

Conclusão: O caso reforça a suma importância do conhecimento de técnicas moleculares por parte do geneticista clínico, assim como a importância do conhecimento clínico para a correta interpretação dos dados moleculares. A investigação diagnóstica no campo da Genética Médica pode ser difícil e demorada, mas o conhecimento clínico não deve ser ignorado face a um resultado negativo de análise molecular. O conhecimento científico cresce a grande velocidade, e é desafiador manter-se atualizado, mas não o fazer não é mais uma escolha, tanto para jovens geneticistas quanto para os já experientes.

P-130 - INFANTILE-ONSET MULTISYSTEM NEUROLOGIC, ENDOCRINE, AND PANCREATIC DISEASE 2 SYNDROME: FIRST BRAZILIAN CASE

ANA EDUARDA SARAIVA PEREIRA CAMPOS (DLE - DIAGNÓSTICOS LABORATORIAIS ESPECIALIZADOS), MATEUS OLIVEIRA TORRES (DLE - DIAGNÓSTICOS LABORATORIAIS ESPECIALIZADOS), FERNANDA TEIXEIRA BELLUCO (DLE - DIAGNÓSTICOS LABORATORIAIS ESPECIALIZADOS), THIAGO CAVOLE (DLE - DIAGNÓSTICOS LABORATORIAIS ESPECIALIZADOS), BETANIA MACHADO LOURES (DLE - DIAGNÓSTICOS LABORATORIAIS ESPECIALIZADOS), CECILIA MICHELETTI (DLE - DIAGNÓSTICOS LABORATORIAIS ESPECIALIZADOS), JAQUELINE H. R. FONSECA (DLE - DIAGNÓSTICOS LABORATORIAIS ESPECIALIZADOS), MARIA ARISMENDI GONÇALVES (DLE - DIAGNÓSTICOS LABORATORIAIS ESPECIALIZADOS), ARMANDO FONSECA (DLE - DIAGNÓSTICOS LABORATORIAIS ESPECIALIZADOS)

Introdução: The YARS1 gene encodes the cytosolic tyrosyl-tRNA synthetase (TyrRS) responsible for the attachment of the tyrosine to its specific tRNA. Heterozygous pathogenic variants in YARS1 have been first identified to cause autosomal-dominant Charcot-Marie-Tooth (CMT) neuropathy type C. Recently, five different biallelic variants in YARS1 have been published to cause an infantile-onset multisystem disease. To our knowledge this is the first description of this disease in Brazil.

Objetivos: The proband, a 1-year-old and 10 months male, was the product of the fourth pregnancy of a nonconsanguineous healthy couple following two miscarriages and the birth of a healthy boy. The patient was born by cesarean section at the 38th week, although a third-trimester ultrasound showed intrauterine growth restriction, birth parameters were normal. At physical examination, he presented with developmental delay, microcephaly, failure to thrive and dysmorphic features (flat philtrum, an open mouth appearance, deep set eyes, small nares, low set and large ears, sparse hair). Complementary exams showed microcytic anemia and moderate-grade diffuse infiltrative liver disease which improved without the need for any kind of intervention. Previous history of gastroesophageal reflux disease and skin peeling. Ophthalmological and audiological evaluations were normal, and parents chose not to perform a brain MRI. An YARS1 homozygous variant NM_003680.3(YARS1):c.1099C8201,>8201,T,p.(Arg367Trp) [GRCH38/hg38] in exon 10 was identified by exome sequencing. No other variant of clinical significance was identified.

Resultados: To date, only 12 patients have been described carrying the Arg367Trp mutation in homozygosis. Including our patient, they share many characteristics, including: intrauterine growth restriction, acquired microcephaly, a postnatal failure to thrive and developmental delay. Also, neurological assessment showed muscular hypotonia including the face, ataxia and poor coordination. All patients displayed the same facial dysmorphic features, together reminding of a progeroid-like appearance. Some patients, including ours, were reported to have abnormal liver findings including hepatomegaly, hyperechogenic liver texture on ultrasonography or elevated liver enzymes. Brain magnetic resonance imaging (MRI) findings included a reduced brain volume, a thin corpus callosum and a delay in myelination. Clinical heterogeneity is only observed for hypothyroidism and some sporadic findings, such as hearing loss or gastroesophageal reflux. Although YARS1 is one of the established disease genes of CMT, no clinical signs of peripheral neuropathy were present in any of the described patients.

Conclusão: We report the first Brazilian case with molecular characterization of a recently described distinct multisystemic disease, which presents a clinical picture that can be confused with diseases of different etiologies, thus improving the identification of undiagnosed patients and the counseling of affected families.

P-131 - CASE REPORT OF A PARIETAL FORAMINA CASE

LUAN JUNIO PEREIRA BITTENCOURT (FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO), RAUL KONRAD GONZAGA (FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO), AMANDA HELENA LAMEIRO DIZ (FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO), LUIZA SANTOS RODRIGUES (FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO), GABRIEL BOVOLON DE LIMA (FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO), FERNANDA CRISTINA ARRUDA RODRIGUES (FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO), MATHEUS GABRIEL CASTRO BEZERRA (FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO), BIANCA BORSATTO GALERA (FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO), GLAUCIA CHIYOKO AKUTAGAVA-MARTINS (FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO), MARCIAL FRANCIS GALERA (DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA, FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO)

Introdução: Parietal foramina are bilateral, symmetric, oval defects of the posterior aspect of the parietal bone on each side of the sagittal suture. The opening size decreases with age. In most cases, it is caused by heterozygous mutation in the MSX2 gene (chr5q35.2, PFM1 OMIM 168500) or ALX4 gene (chr11p11.2, PFM2 OMIM 609597). Both PFM1 and PFM2 are of autosomal dominant inheritance.

Objetivos: A male patient, 4 years old, was referred to the Genetics Outpatient Clinic of Hospital Universitário Júlio Müller (HUIJM, Cuiabá-MT, Brazil) two years ago for evaluation due to multiple congenital anomalies. The patient was born at term from an uneventful pregnancy of non-consanguineous parents. At birth, polydactyly on both hands and feet was observed. Bilateral depressions at the parietal region were also noted. A magnetic resonance angiography performed at 2 months of age showed bilateral cranial defect at level of the parietal foramina, absence of the straight sinus and persistence of the falcine sinus with small superficial veins. Upon physical examination, a broad forehead without macrocrania and biparietal irregularities and depressions at the posterior fontanel region were noted. Karyotype is 46,XY with no evidence of structural abnormalities. Evaluation by a neurosurgical team determined that there is no current need for surgical intervention. The father presents polydactyly and a congenital cranial bone discontinuity that resolved without surgical intervention, in addition to congenital amaurosis. The family also reports that several paternal relatives in each generation and of both sexes have a similar cranial defect.

Resultados: The clinical presentation of the case reported herein is highly suggestive of parietal foramina. Also, the paternal familial history is consistent with an autosomal dominant condition. However, based solely on clinical manifestations, it is impossible to distinguish between PFM1 and PFM2. Even though polydactyly is not listed as a clinical manifestation of PFM2 in humans, ALX4 mutant mice do present polydactyly. Also, ALX4 is deleted in Potocki-Shaffer syndrome (OMIM 601224), another autosomal dominant condition which presents a more severe phenotype that includes developmental delay and intellectual disability in addition to the parietal foramina.

Conclusão: The patient meets clinical criteria for parietal foramina diagnosis. Molecular testing is needed to distinguish between PFM1 and PFM2, to determine if polydactyly is a related or an independent phenotype, and to allow for proper genetic counseling. The patient is currently in a regular follow-up schedule to monitor his development.

P-132 - SÍNDROME DE MYHRE COM TRANSMISSÃO VERTICAL: HETEROGENEIDADE CLÍNICA INTRAFAMILIAL EM INDIVÍDUOS COM VARIANTE PATOGENICA NO GENE SMAD4

LARISSA BRETANHA PONTES (GENÉTICA MÉDICA E MEDICINA GENÔMICA, DEPARTAMENTO DE MEDICINA TRANSLACIONAL, FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS, UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS), SAMIRA SPINELI-SILVA (GENÉTICA MÉDICA E MEDICINA GENÔMICA, DEPARTAMENTO DE MEDICINA TRANSLACIONAL, FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS, UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS), GABRIELA ROLDÃO CORREIA-COSTA (GENÉTICA MÉDICA E MEDICINA GENÔMICA, DEPARTAMENTO DE MEDICINA TRANSLACIONAL, FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS, UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS), VERA LÚCIA GIL-DA-SILVA-LOPES (GENÉTICA MÉDICA E MEDICINA GENÔMICA, DEPARTAMENTO DE MEDICINA TRANSLACIONAL, FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS, UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS), TÁRSIS PAIVA VIEIRA (GENÉTICA MÉDICA E MEDICINA GENÔMICA, DEPARTAMENTO DE MEDICINA TRANSLACIONAL, FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS, UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS)

Introdução: A síndrome de Myhre (MYHRS, OMIM139210) é uma condição de herança autossômica dominante causada por variantes patogênicas de ganho de função no gene SMAD4. Os casos já descritos mostram penetrância completa e variante de novo na maioria destes. Até o momento, apenas dois casos familiares foram descritos, ambos com transmissão vertical. Descrevemos uma família com transmissão vertical de MYHRS em que foram diagnosticados quatro afetados.

Objetivos: Família composta por casal não consanguíneo com prole de oito filhos, sendo que o quarto filho faleceu lactente sem causas esclarecidas. Duas filhas, uma com oito e outra com dois anos foram encaminhadas ao serviço de genética por distúrbios com atraso de desenvolvimento e somente distúrbios, respectivamente. Na evolução foram avaliados dois outros filhos, sendo um menino não afetado pelos distúrbios familiares e uma menina que aos cinco anos foi avaliada com distúrbios semelhantes aos das irmãs e aos do pai. O sequenciamento completo do exoma na filha mais velha afetada mostrou uma variante patogênica em heterozigose no gene SMAD4 c.1486C>T p.(Arg496Cys). Os demais membros da família foram investigados por sequenciamento de Sanger e a mesma variante foi identificada nas duas irmãs afetadas e no pai e não foi encontrada no irmão e mãe não afetados. Foi oferecida análise da variante para os outros filhos do casal, mas até o momento não tinham demonstrado desejo de investigação. Os indivíduos afetados apresentam características clínicas semelhantes, mas com heterogeneidade do fenótipo: ptose (4/4), olhos profundos (4/4), hipoplasia de face média (4/4), orelhas rodadas (4/4), frontal alargado (4/4), face triangular (3/4), fissuras palpebrais estreitas (3/4), prognatismo (3/4) e clinodactilia (3/4), atraso de desenvolvimento/déficit intelectual (2/4) e déficit de crescimento intrauterino foi identificado nas três filhas.

Conclusão: Discussão: A variante patogênica detectada nesta investigação é a mesma apresentada nos dois casos familiares previamente relatados, que incluem seis indivíduos. Entretanto, alguns achados clínicos já descritos como pele fina (6/6), boca estreita (6/6), lábio superior fino (6/6), filtro curto (4/6), anomalias cardíacas (4/6), orelhas pequenas (5/6), braquidactilia (3/3), baixa estatura (2/6), perda auditiva (1/6) e alterações gênitopuberais (1/2) não foram encontrados entre os indivíduos afetados no presente estudo.

Conclusão: Trata-se da terceira família descrita com variante patogênica no SMAD4. Reforça-se a variabilidade clínica e a necessidade de exame distúrbiofóico de genitores.

P-133 - EXPANDINDO O FENÓTIPO DE MICRODUPLICAÇÃO 17Q11.2: UM RELATO DE CASO

LARISSA BRETANHA PONTES (GENÉTICA MÉDICA E MEDICINA GENÔMICA, DEPARTAMENTO DE MEDICINA TRANSLACIONAL, FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS, UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS), PATRÍCIA MAZZONETTO (DIAGNÓSTICOS DA AME769, RICA S.A., DASA), CARLA ROSENBERG (DIAGNÓSTICOS DA AME769, RICA S.A., DASA), TÁRSIS PAIVA VIEIRA (GENÉTICA MÉDICA E MEDICINA GENÔMICA, DEPARTAMENTO DE MEDICINA TRANSLACIONAL, FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS, UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS), CARLOS EDUARDO STEINER (GENÉTICA MÉDICA E MEDICINA GENÔMICA, DEPARTAMENTO DE MEDICINA TRANSLACIONAL, FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS, UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS)

Introdução: A região 17q11.2 é mais conhecida pela síndrome de microdeleção NF1 que é um distúrbio genômico dominante recorrente responsável por cerca de 5% dos casos de neurofibromatose tipo I. Há raros relatos de microduplicação dessa região, geralmente associada ao fenótipo de deficiência intelectual (DI), início precoce da calvície, hipoplasia do esmalte dentário e dismorfismos faciais secundários, sendo a maioria herdada e com relatos de penetrância incompleta. Os casos de microduplicação relatados na literatura englobam uma região recorrente de aproximadamente 1,4 Mb.

Objetivos: Paciente de 4 anos, feminino, encaminhada ao serviço de genética devido obesidade e alterações comportamentais compatíveis com TEA. Filha de pais não consanguíneos com recorrência familiar de TEA em primo de 1º grau materno, além de DI em prima de 1º grau paterna. Antecedentes perinatais sem intercorrências. Evoluiu com desenvolvimento motor adequado, porém atraso de fala, com repertório restrito de no máximo 10 palavras em avaliação aos 4 anos e 6 meses. Ao exame físico peso acima do p97 com altura e perímetro cefálico normais. Ao exame dismorfológico frontal abaulado, sobrancelhas rarefeitas em terço distal, boca com lábio superior arqueado, hipoplasia dentária, leve clinodactilia de 5º em mãos bilateral, hipoplasia de pequenos lábios. O sequenciamento genômico com baixa cobertura para avaliação de variação no número de cópias revelou uma duplicação de 1,8 Mb em 17q11.2 - seq[GRCh38] 17q11.2(29625365_31425364)x3 - provavelmente patogênica.

Conclusão: Discussão: O fenótipo nos relatos de duplicação 17q11.2 incluem atraso no desenvolvimento, dismorfismos faciais variáveis, DI, início precoce da calvície, hipoplasia do esmalte dentário e convulsões. A paciente deste caso é jovem para avaliar a calvície precoce e não apresenta convulsões e atraso de desenvolvimento global, somente de fala. Não há alterações de esmalte dentário, mas foi observada hipodontia. Sugere-se, baseado em análise da segregação familiar das microduplicações, que existe penetrância incompleta/expressividade variável, mas até o momento não foi possível realizar a investigação dos genitores. Apenas 18 casos em cinco publicações foram encontrados na literatura, com grande variabilidade clínica. Assim, até o momento não há definição de um quadro fenotípico característico para essa condição. Não foram encontradas duplicações com os mesmos pontos de quebra do presente caso. A duplicação dessa paciente é de 1,8 Mb, inclui 18 genes codificantes e tem cerca de 40% de sobreposição com a duplicação recorrente em 17q11.2, incluindo 11 genes OMIM, entre eles o NF1. A região duplicada proximal, sem sobreposição com casos da literatura, inclui seis genes OMIM. O tamanho e conteúdo gênico da duplicação podem também explicar a variabilidade clínica.

Conclusão: O presente relato descreve uma paciente com duplicação atípica em 17q11.2, incluindo o gene NF1, contribuindo na caracterização clínica desta rara síndrome de microduplicação.

P-134 - NOVA VARIANTE NO GENE SOX11 EM PACIENTE COM DEFICIÊNCIA INTELECTUAL E HIPOGONADISMO HIPOGONADOTRÓFICO

BEATRIZ SCHINCARIOL-MANHE (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS (UNICAMP)), ANA MONDADORI DOS SANTOS (UNIVERSIDADE SÃO LEOPOLDO MANDIC), SAMIRA SPINELI-SILVA (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS (UNICAMP)), ÉRICA CAMPAGNOLO (UNIVERSIDADE SÃO LEOPOLDO MANDIC), GABRIELA ROLDÃO CORREIA-COSTA (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS (UNICAMP)), VERA LÚCIA GIL-DA-SILVA-LOPES (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS (UNICAMP)), TÁRSIS PAIVA VIEIRA (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS (UNICAMP))

Introdução: O SOX11 é um gene de éxon único mapeado em 2p25.2 que pertence à família SOX (SRY box-related). Ele é expresso no sistema nervoso e codifica fatores de transcrição envolvidos na diferenciação celular e na maturação dos neurônios, desempenhando um papel importante no desenvolvimento do cérebro. Variantes patogênicas no SOX11 foram relatadas pela primeira vez associadas à Síndrome de Coffin-Siris e, até o momento, menos de 60 indivíduos com variantes do SOX11 foram descritos na literatura.

Objetivos: Neste trabalho, apresentamos o relato de uma paciente com uma variante nova no gene SOX11.

Resultados: Paciente encaminhada para avaliação genética aos 09 anos devido a atraso no desenvolvimento. Além de movimentos fetais fracos, não houve intercorrências durante a gravidez, tendo a ultrassonografia obstétrica revelado fenda labial. Nasceu a termo por cesariana por apresentação pélvica, antropometria normal e sem intercorrências, exceto por dificuldade de sucção. No acompanhamento clínico, foram observados atrasos na marcha e fala, com episódios de crise epiléptica. A correção cirúrgica da fenda labial foi realizada após 3 meses. Na primeira consulta com geneticista, aos 09 anos de idade, apresentava microcefalia, fenda labial esquerda corrigida, assimetria dos membros inferiores, além de dismorfismos menores em face e dedos das mãos. A análise do cariótipo revelou uma translocação balanceada – 46,XX,t(4,5)(p10,p10) – herdada do pai não afetado. A análise cromossômica por microarray não identificou alterações patogênicas. Em avaliação aos 19 anos foi relatada amenorréia primária, ovários e útero não visualizados em ultrassonografia pélvica. O sequenciamento do exoma identificou uma variante nova e missense em heterozigose no gene SOX11 - SOX11:NM_003108.4:exon1:c.251G>A:p.(Gly84Asp) - A variante foi confirmada por sequenciamento de Sanger e não foi encontrada nos pais, sendo, portanto, de novo e classificada como Provavelmente Patogênica.

Conclusão: Os genes da família SOX, como SOX3, SOX8, SOX9 e SOX10, contribuem para o processo do desenvolvimento sexual, como agentes fundamentais na diferenciação das gônadas. Embora o gene SOX11 esteja envolvido na regulação do desenvolvimento do tecido gonadal em camundongos, seu papel no desenvolvimento ovariano/testicular humano ainda não foi elucidado. Pacientes com malformações oculares, anomalias genitais, criptorquidia, puberdade atrasada e hipogonadismo hipogonadotrófico, foram previamente descritos na literatura, indicando uma ampla heterogeneidade fenotípica. No presente estudo, a investigação da variante nova no SOX11 trouxe evidências adicionais da associação deste gene com hipogonadismo hipogonadotrófico e amenorreia primária.

P-135 - CASE REPORT OF A TYPE 2 BERARDINELLI-SEIP SYNDROME CASE

RAUL KONRAD GONZAGA (FACULDADE DE MEDICINA, UFMT, CUIABÁ-MT), AMANDA HELENA LAMEIRO DIZ (FACULDADE DE MEDICINA, UFMT, CUIABÁ-MT), MATHEUS GABRIEL CASTRO BEZERRA (FACULDADE DE MEDICINA, UFMT, CUIABÁ-MT), LUAN JUNIO PEREIRA BITTENCOURT (FACULDADE DE MEDICINA, UFMT, CUIABÁ-MT), MARCO AURÉLIO PEREIRA DA SILVA (FACULDADE DE MEDICINA, UFMT, CUIABÁ-MT), SAMARA ALVES BASTOS (FACULDADE DE MEDICINA, UFMT, CUIABÁ-MT), ANA PAULA BARROS NINCE KANASHIRO (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JÚLIO MÜLLER, UFMT/EBSERH), GLÁUCIA CHIYOKO AKUTAGAVA-MARTINS (FACULDADE DE MEDICINA, UFMT, CUIABÁ-MT), BIANCA BORSATTO GALERA (DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS BÁSICAS EM SAÚDE, FACULDADE DE MEDICINA, UFMT, CUIABÁ-MT), MARCIAL FRANCIS GALERA (DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA, FACULDADE DE MEDICINA, UFMT, CUIABÁ-MT)

Introdução: Congenital generalized lipodystrophy or Berardinelli-Seip syndrome (BSS) is an autosomal recessive adipose tissue disorder. In BSS patients, lack of functional adipocytes causes lipid to deposit in other tissues, especially muscle and liver. Adipose tissue is nearly absent at birth or early infancy, there is severe insulin resistance, hepatomegaly, muscular hypertrophy, and hypertriglyceridemia. It is caused by mutation in the AGPAT2 (type 1, chr9q34, OMIM 608594), BSCL2 (type 2, chr11q12.3, OMIM 269700), CAV1 (type 3, chr7q31.2, OMIM 612526), or PTRF genes (type 4, chr 17q21, OMIM 613327). Mild to moderate intellectual impairment is common, especially in type 2. The worldwide prevalence is estimate at 1 case every 12,000,000 people. However, in some Northeast Brazilian regions, it can be as high as 3.23 cases per 100,000 people.

Objetivos: Female patient was born at term weighing 2,320g with 46cm in height, cephalic perimeter of 33cm, and Apgar scores of 7 and 10. Phototherapy was needed to treat early neonatal jaundice. At 3 months old, she was referred to the Neonatal Screening Service of Hospital Universitário Júlio Müller (HUJM, Cuiabá-MT, Brazil) to repeat the screening tests. There, she was promptly referred to clinical assessment of a possible protein-energy undernutrition. The hypothesis was confirmed and the patient was admitted into the pediatric ward. Upon physical examination it was observed absence of Bichat bags, generalized muscular hypertrophy, senile-appearing facies, globose abdomen, hepatomegaly, and splenomegaly. Blood and biochemical tests revealed elevated liver transaminase levels, hypertriglyceridemia, hyperglycemia, leukocytosis, and thrombocytosis. Imaging tests confirmed hepatomegaly and revealed heterogeneous liver and starry sky spleen. These findings lead to BSS suspicion. At 4 years old, there was evident hyperinsulinemia, hypertriglyceridemia, hypertrophic calves and forearms, elevated liver transaminase levels, hepatic steatosis, acanthosis nigricans, umbilical hernia, and a syndromic face. At 7 years old, precocious puberty was confirmed. The patient is currently 8 years old, has limited knowledge of colors, letters, and numbers and does not attend school due to difficulties in controlling glycemia while in class. Recently, molecular testing revealed homozygous pathogenic variant in the BSCL2 gene.

Resultados: Phenotype features are consistent with previously described BSS patients and molecular testing confirmed the diagnosis of BSS type 2. The pathogenic variant found in our patient (NM_001122955.4:c.766-2A>G, rs1013079991) is a single nucleotide substitution that disrupts mRNA splicing.

Conclusão: The patient reported here is a confirmed case of BSS type 2 and is being regularly monitored by primary and specialized healthcare professionals in order to manage symptoms and minimize complications.

P-136 - CASE REPORT OF A 47,XYY ADOLESCENT WITH MARFANOID HABITUS

MARCO AURÉLIO PEREIRA DA SILVA (FACULDADE DE MEDICINA, UFMT), VITÓRIA BATISTA E MATRICARDI (FACULDADE DE MEDICINA, UFMT), JÚLIA MAYUMI YAKABE NELSON (FACULDADE DE MEDICINA, UFMT), RAUL KONRAD GONZAGA (FACULDADE DE MEDICINA, UFMT), AMANDA HELENA LAMEIRO DIZ (FACULDADE DE MEDICINA, UFMT), MATHEUS GABRIEL CASTRO BEZERRA (FACULDADE DE MEDICINA, UFMT), LUAN JUNIO PEREIRA BITTENCOURT (FACULDADE DE MEDICINA, UFMT), BIANCA BORSATTO GALERA (FACULDADE DE MEDICINA, UFMT), GLAUCIA CHIYOKO AKUTAGAVA-MARTINS (FACULDADE DE MEDICINA, UFMT), MARCIAL FRANCIS GALERA (DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA, FACULDADE DE MEDICINA, UFMT)

Introdução: 47,XYY syndrome, also referred to as Jacobs syndrome, is not an inherited condition, but rather the result of a nondisjunction error during paternal gametogenesis. The incidence is estimated at 1 case every 1,000 male children. Phenotype features include tall stature, hypertelorism, learning disabilities, and behavioral problems. However, many 47,XYY do not show phenotypic abnormalities and as much as 85% of the cases are never formally diagnosed. Marfan syndrome (MFS, OMIM 154700) is a connective tissue disorder of autosomal dominant inheritance. It is caused by heterozygous mutation in the fibrillin-1 gene (FBN1, chr15q21.1). MFS incidence is estimated at 1 every 5,000 individuals. Its main phenotypic features are tall stature, disproportionally long limbs and digits, mitral valve prolapse, dilatation of the aortic root, ectopia lentis, among others. Co-occurrence of both conditions is rare.

Objetivos: A male patient, 15 years old, was referred to the Genetics Outpatient Clinic of Hospital Universitário Júlio Müller (HUJM, Cuiabá-MT, Brazil) for evaluation. At 1 year old, a karyotype test revealed the 47,XYY condition. At 7 years old, the patient underwent a surgical procedure to correct cryptorchidism. The primary caregivers report irritability, in addition to social and learning difficulties. The patient complains of increasing amount of lumbar skin striae and chest pain when exercising. Upon physical examination, the patient was 190 cm in height and 58.5 kg in weight (BMI = 16.2, underweight). Upper to lower segment ratio is 0.78. Arm span to height ratio is 1.03. X-rays of cervical, thoracic, and lumbosacral regions did not show any abnormality. Wrist and thumb sign are both positive. The face is triangular with hypertelorism, downslanting palpebral fissures, wide nasal dorsum, and low-set ears. Echocardiogram examination revealed mitral valve prolapse with mild regurgitation and mild tricuspid regurgitation. There is no evidence of ophthalmological abnormalities. Detailed familial history is not available.

Resultados: Ideally all 47,XYY cases should undergo rigorous evaluation to rule out MFS. The detection of a FBN1 mutation alone is not enough for a definitive MFS diagnosis. In addition to a highly variable expressivity, MFS diagnosis may be even more challenging in a situation of overlapping symptoms such as is tall stature, a feature shared with 47,XYY syndrome. Based on Ghent criteria, our patient presents a systemic score of 5 and thus does not meet criteria for MFS. However, he does present some features that lead to MFS suspicion: downslanting palpebral fissures, positive thumb sign, and lumbar skin striae.

Conclusão: The patient reported herein is a confirmed case of 47,XYY with marfanoid habitus. Although there is no definitive diagnosis of MFS, the patient is currently in a regular follow-up schedule to monitor cardiovascular abnormalities.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER

P-137 - TWO HEARTS, ONE STORY: EARLY ONSET HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY IN SIBLINGS

BIANCA DOMIT WERNER LINNENKAMP (INCOR), LUCAS VIEIRA LACERDA PIRES (INCOR), BRUNO DE OLIVEIRA STEPHAN (INCOR), LAYARA FERNANDA VICENTE PEREIRA LIPARI (INCOR), MARJORIE HAYASHIDA MIZUTA (INCOR), RACHEL SAYURI HONJO (INCOR, ICR), MARIANA LOMBARDI PERES DE CARVALHO (INCOR), EMANUELLE LEONÍLIA MARQUES (INCOR), NANA MIURA IKARI (INCOR), JOSÉ EDUARDO KRIEGER (INCOR)

Introdução: Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is characterized by genetic ventricular hypertrophy without secondary causes. The primary genetic causes of non-syndromic HCM involve sarcomeric genes such as MYH7 and MYBPC3, which account for 70% of cases, along with other less common genes like TNNI3, TNNT2, TPM1, MYL2, MYL3, and ACTC1. While 40% of HCM cases can be attributed to identifiable pathogenic genetic variants, genetic counseling remains challenging due to incomplete penetrance and variable expression, which are characteristic features of HCM. Identifying a causal variant in an affected individual enables cascade genetic testing in family members, helping to identify those at risk and providing opportunities for regular clinical screening or lifestyle modification.

Objetivos: Case Report: We present a case involving two siblings with early onset HCM, without any known family history of the condition. The older brother was diagnosed with HCM at the age of 7. Clinical screening of the parents revealed no abnormalities, and the mother was pregnant with the second brother at the time. Fetal echocardiogram showed no issues. However, the second brother was diagnosed with asymmetric non-obstructive HCM at just 6 months old. Tragically, the older brother experienced sudden cardiac death at the age of 11, while the younger brother underwent a heart transplant at 5 years old. Unfortunately, the younger brother faced various complications, which ultimately led to his death. Genetic testing through Whole Exome Sequencing was performed on both siblings, revealing similar results. Both brothers carried two heterozygous variants in MYBPC3: a likely pathogenic variant, p.(Lys505del), and a variant of uncertain significance, p.(Ala522Val). Proximity analysis indicated that these variants were in trans, and segregation studies confirmed maternal inheritance of the inframe deletion and paternal inheritance of the missense variant.

Conclusão: Discussion: Previous reports in the literature have described early onset cardiomyopathy in individuals with biallelic pathogenic variants in MYBPC3, suggesting a possible example of codominance. The inframe deletion identified in our family has been previously reported in individuals with HCM in a heterozygous state, as well as in compound heterozygosity with a different pathogenic variant in a family with severe fatal left ventricular non-compaction cardiomyopathy, supporting our findings. However, incomplete penetrance and variable expression may also be significant factors in this family, as neither parent exhibits signs or symptoms of HCM at the ages of 44 and 35, respectively. Nonetheless, clinical follow-up may prove beneficial. Conclusion: This case highlights the importance of genetic testing in instances of familial recurrence of HCM, enabling informed genetic counseling and facilitating well-informed reproductive decisions for the affected family.

P-138 - ESTUDO DE CASO: A IMPORTÂNCIA DA TÉCNICA COMPLEMENTAR DE BANDA C NA ROTINA DE ANÁLISE CITOGENÉTICA CONSTITUCIONAL.

STEPHANIE MILAGRE (DB DIAGNÓSTICOS DO BRASIL), JAQUELINE MIDORI NAGATOSHI (DB DIAGNÓSTICOS DO BRASIL), THAÍS DA SILVA FALCÃO (DB DIAGNÓSTICOS DO BRASIL), ANTONIELLA FRANCISCO COBACHO GIORGIONE (DB DIAGNÓSTICOS DO BRASIL)

Introdução: A citogenética clássica se baseia na análise cromossômica e avaliação de alterações numéricas e estruturais. A técnica de bandamento mais utilizada é o bandamento G na qual os cromossomos apresentam padrões de bandas específicos permitindo o seu estudo através do pareamento e análise comparativa. As técnicas complementares são de menor utilização em razão das limitações apresentadas por cada uma e custos adicionais, mas de extrema importância em casos específicos. A técnica de Banda C é indicada quando se faz necessária a visualização de centrômeros e região de heterocromatina principalmente nos cromossomos 1, 9, 16 e Y devido a variações polimórficas encontradas nesses cromossomos.

Objetivos: Foi realizado no laboratório do DB Molecular a análise de um cariótipo de um paciente com indicação clínica de atraso de crescimento. O paciente já possuía cariótipo anterior que indicava 46, X,i(X)(q10), alteração que condiz com a hipótese diagnóstica de atraso de crescimento. No laboratório em que o laudo anterior foi feito não foram realizadas técnicas complementares para a análise do caso.

Metodologia: Na análise feita em nosso laboratório, foi observado através de uma análise de alta resolução de 500 bandas, que o padrão de bandas apresentado pelo suposto isocromossomo do braço longo do cromossomo sexual X não é consistente com o resultado reportado. Para maior elucidação foi realizada a técnica adicional de bandamento C que evidenciou uma grande porção de heterocromatina na região terminal do braço curto do cromossomo alterado, este achado é compatível com o braço longo do cromossomo sexual Y indicando um resultado de 46,X,der(X)t(X,Y)(p22.33q11.23).

Resultados: Este resultado sugere um cromossomo X derivativo de uma translocação entre os cromossomos sexuais X e Y provavelmente herdada de um genitor. Por mais que a indicação clínica do paciente estivesse de acordo com o laudo anterior, o laudo liberado após a técnica de bandamento C acarreta uma outra abordagem clínica do paciente podendo se estender a pesquisa e diagnóstico de membros familiares com probabilidade de apresentar alterações genéticas relacionadas ao reportado neste trabalho.

Conclusão: Concluímos, portanto, que a técnica de bandamento C é fundamental para o esclarecimento de casos que apresentam alterações envolvendo regiões de heterocromatina impossíveis de serem determinadas apenas pelo bandamento G e é um processo essencial na rotina de análise citogenética para definição de resultados mais precisos que ajudem na elucidação do caso e/ou para auxiliar na melhor conduta para o paciente.

P-139 - ESTUDO DE CASO: A IMPORTÂNCIA DA TÉCNICA COMPLEMENTAR DE BANDA NOR PARA IDENTIFICAÇÃO DE ALTERAÇÕES ESTRUTURAIS NA ANÁLISE CITOGENÉTICA CONSTITUCIONAL.

STEPHANIE MILAGRE (DB DIAGNÓSTICOS DO BRASIL), JAQUELINE MIDORI NAGATOSHI (DB DIAGNÓSTICOS DO BRASIL), THAÍS DA SILVA FALCÃO (DB DIAGNÓSTICOS DO BRASIL), ANTONIELLA FRANCISCO COBACHO GIORGIONE (DB DIAGNÓSTICOS DO BRASIL)

Introdução: A citogenética clássica se baseia na análise cromossômica e avaliação de alterações numéricas e estruturais. A técnica de bandamento mais utilizada é o bandamento G na qual os cromossomos apresentam padrões de bandas característicos permitindo o seu estudo através do pareamento e análise comparativa. As técnicas complementares são de menor utilização em razão das limitações apresentadas por cada uma, e custos adicionais, mas de extrema importância em casos específicos. A técnica de Banda C é indicada quando se faz necessária a visualização de centrômeros e região de heterocromatina principalmente nos cromossomos 1, 9, 16 e Y devido a variações polimórficas encontradas nesses cromossomos e a Banda NOR para estudo das regiões de pedúnculo e organizadora de nucléolos/satélites.

Objetivos: Foi realizado no laboratório do DB Molecular a análise de um cariótipo de um paciente com indicação clínica de distúrbios. O paciente já possuía cariótipo anterior que indicava um aumento de satélite do cromossomo 14. No laboratório em que o laudo anterior foi feito não foram realizadas as técnicas complementares para a análise do caso. Na análise feita em nosso laboratório foi observado que o aumento no satélite do 14 era na verdade um derivativo da translocação entre os cromossomos 14 e 17 provavelmente herdada de uma translocação equilibrada de um dos genitores no qual há a troca de material entre os braços curtos dos cromossomos 14 e 17 gerando um desequilíbrio gênico no paciente.

Metodologia: Visto que se tratava de uma questão envolvendo os satélites foi realizada a técnica adicional de banda NOR que evidenciou que a região aumentada no braço curto do cromossomo 14 não se tratava de um polimorfismo envolvendo o pedúnculo ou o satélite. Foi solicitado um exame complementar de CGH-array que indicou um ganho de material na porção do braço curto do cromossomo 17 compatível com o resultado do cariótipo 46,XX,der(14)t(14,17)(p10,p11.2).

Resultados: Embora a alteração tenha se apresentado de tamanho, coloração e na região compatíveis com um polimorfismo de aumento de satélite reportado em outro laboratório, a realização da técnica de banda NOR foi crucial para descartar uma variação no satélite do cromossomo 14 e sugerir a presença de material genômico confirmado pelo CGH-array.

Conclusão: Concluímos, portanto, que a técnica de bandamento NOR é fundamental para o esclarecimento de alterações envolvendo as regiões de satélite/pedúnculo e é um processo essencial na rotina de análise citogenética para definição de resultados mais precisos que ajudem na elucidação do caso e/ou para auxiliar na melhor conduta para o paciente.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER

P-140 - NEXT GENERATION SEQUENCING IN THE CLINICAL SETTING: FOUR YEARS' EXPERIENCE FROM A PRIVATE LABORATORY IN BRAZIL

ALINE PLANELLO (DIAGNÓSTICOS DA AME769, RICA S.A., DASA), DAYSE ALENCAR (DIAGNÓSTICOS DA AME769, RICA S.A., DASA), DIANA BERMEJO (DIAGNÓSTICOS DA AME769, RICA S.A., DASA), JOSELITO SOBREIRA (DIAGNÓSTICOS DA AME769, RICA S.A., DASA), MIREILLE GOMES (DIAGNÓSTICOS DA AME769, RICA S.A., DASA), THEREZA CAVALANTI (DIAGNÓSTICOS DA AME769, RICA S.A., DASA), LUCIANA DE CASTRO (DIAGNÓSTICOS DA AME769, RICA S.A., DASA), EDENIR PALMERO (DIAGNÓSTICOS DA AME769, RICA S.A., DASA), HENRIQUE GALVÃO (DIAGNÓSTICOS DA AME769, RICA S.A., DASA), NARA SOBREIRA (DIAGNÓSTICOS DA AME769, RICA S.A., DASA)

Introdução: Next generation sequencing (NGS) technology has been progressively incorporated to clinical laboratory testing in Brazil. Current applications include detection of either germline or somatic variants, and laboratories may focus their analysis on single gene, multi-gene panels, exome or whole-genome sequencing. However, with the development of new NGS platforms that offer ultra-high throughput, scalability and speed, whole exome sequencing (WES) is already becoming the most common molecular diagnostic test in several medical centers.

Objetivos: In this study, we aimed to report the implementation of NGS tests in our laboratory, and discuss the types of NGS tests ordered, per year and the diagnostic yield by clinical indication and by test types.

Metodologia: We retrospectively analyzed the NGS results from 3025 patients investigated in our laboratory between 2018 and 2021. NGS methods include single gene, multi-gene panel and WES. A descriptive statistic was used to evaluate the diagnostic yield of NGS tests results, which were categorized as positive, inconclusive, or negative. The clinical indications were: neurodevelopmental disorders, late-onset neurological disorders, neuromuscular disorders, syndromic disorders, skin/ hair disorders, hematological/immunologic disorders, endocrine disorders, ophthalmologic disorders, inborn errors of metabolism (IEM), skeletal disorders, cardiovascular disorders, reproductive planning, cancer, genitourinary disorders, gastrointestinal disorders and hearing disorders.

Resultados: Out of the total 3025 NGS tests, 420 were single gene, 1158 were multi-gene panel, and 1447 were WES. From 2018 to 2020, the most frequently ordered test was multi-gene panel, followed by WES. However, in 2021, WES became the most frequently ordered test in our laboratory routine. The primary clinical indication for WES were syndromic features (76.2%) and neurodevelopmental disorders (74%). In terms of diagnostic yield, WES had the highest detection rate (32.7%), the highest inconclusive rate and the lowest negative rate, nonetheless, the diagnostic yield remained relatively constant, and the negative results decreased with time. Among the clinical feature groups, hearing disorders (50%) and skeletal disorders (43.15%) had the highest diagnostic yield. When stratified by WES, skeletal and hearing disorders had 55% and 50% detection rate, respectively. The rate of positive secondary findings in WES was 3%, and regarding the detected variants, predicted protein-truncating accounted for 25% of the P/LP variants and 7% of VUS.

Conclusão: Our data show that in a short period of time WES already became the most frequently ordered test in our clinical routine for being more cost-effective due to its higher diagnostic yield.

P-141 - O LUGAR DO CARIÓTIPO NA ERA GENÔMICA

RAFAELLA MERGENER (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE), LÍVIA POLISSENI COTTA NASCIMENTO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE), VICTÓRIA FEITOSA MUNIZ (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE), MARCELA RODRIGUES NUNES (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE), BRUNA BAIERLE GUARANÁ (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE), CARLA GRAZIADIO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE), PAULO RICARDO GAZZOLA ZEN (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE)

Introdução: Cariótipo, o padrão ouro para a detecção de alterações cromossômicas, vem sendo utilizado desde a década de 60. Com uma resolução de cerca de 5-10 mega bases, é capaz de detectar alterações numéricas e estruturais, com ou sem perda de material genético, que representam a maior causa de malformações ao nascimento. De acordo com a Organização Mundial da Saúde, os defeitos congênitos afetam de 4 a 8% dos nascimentos em todo o mundo, e sua incidência varia entre diferentes países. Nos países desenvolvidos, elas são responsáveis 8203,8203, por 20% e 30% das mortes neonatais e perinatais, respectivamente. Já nos países em desenvolvimento, especialmente na América Latina, continua sendo um desafio obter informações sobre estas frequências devido a deficiências no diagnóstico e dados estatísticos confiáveis. Alguns estudos sobre morbidade infantil, realizados em centros urbanos desses países, indicam que as doenças genéticas e as deficiências congênitas representam de 10% a 25% das internações em unidades de saúde de Atenção Terciária.

Objetivos: Mostrar que muitos casos ainda podem ser elucidados com uma avaliação de cariótipo e que, mesmo nos casos complexos, esta triagem inicial pode ser crucial para determinar as próximas etapas de investigação.

Metodologia: Realizamos uma análise do banco de dados do Serviço de Genética Clínica da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre/Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, incluindo os últimos 3 anos.

Resultados: Ao todo foram investigados 159 pacientes. Destes, 74% apresentaram o cariótipo normal, 14% com alguma alteração numérica e 12% com alterações estruturais. Das alterações numéricas, a trissomia do 21 foi a mais diagnosticada, seguido pela trissomia do 18, 13 e monossomia do X, nesta ordem. Das alterações estruturais, a inversão do cromossomo 9 aparece mais frequentemente, seguido de alterações no X, no 8 e no 6.

Conclusão: Com o advento da tecnologia, vem se dando cada vez menos importância para técnicas mais básicas. Recentemente, o sequenciamento completo do genoma (WGS) ampliou sua leitura para fitas longas e, juntamente com softwares de reconstituição cromossômica por alinhamento e análise quantitativa passaram a ser usados 8203,8203, para detectar rearranjos cromossômicos. Esta técnica é chamada de “cariótipo de próxima geração”. Contudo, mesmo com toda essa tecnologia, ainda não é possível avaliar mosaicismos de baixo grau, a evolução clonal no câncer e os rearranjos dentro de grandes regiões repetitivas e não mapeáveis. O cariótipo de metáfase ainda é a única maneira de nos permitir ter uma visão genômica completa em célula única. Além disso, pode ser de grande valor informativo em certos casos, ainda mais quando se trata de lugares com escassez de recursos, onde pode contribuir consideravelmente para o manejo do paciente uma vez que a identificação precisa desses erros cromossômicos é essencial para estratégias de prevenção, aconselhamento genético e tratamento adequado.

P-142 - NOONAN SYNDROME: A CASE SERIES REPORT

LUIZA SANTOS RODRIGUES (FACULDADE DE MEDICINA-UFMT), MARCO AURÉLIO PEREIRA DA SILVA (FACULDADE DE MEDICINA-UFMT), AMANDA HELENA LAMEIRO DIZ (FACULDADE DE MEDICINA-UFMT), SAMARA ALVES BASTOS (FACULDADE DE MEDICINA-UFMT), LUAN JUNIO PEREIRA BITTENCOURT (FACULDADE DE MEDICINA-UFMT), MATHEUS GABRIEL CASTRO BEZERRA (FACULDADE DE MEDICINA-UFMT), FERNANDA CRISTINA ARRUDA RODRIGUES (FACULDADE DE MEDICINA-UFMT), BIANCA BORSATTO GALERA (FACULDADE DE MEDICINA-UFMT), GLAUCIA CHIYOKO AKUTAGAVA-MARTINS (FACULDADE DE MEDICINA-UFMT), MARCIAL FRANCIS GALERA (DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA, FACULDADE DE MEDICINA-UFMT)

Introdução: Noonan syndrome (NS) is defined by characteristic facies (most commonly downslanted palpebral fissures, epicanthal folds, and low-set ears), short stature (when considering sex and family background), congenital heart defects (most commonly pulmonary valve stenosis, atrial septal defect, and/or hypertrophic cardiomyopathy), and variable developmental delay. According to OMIM, mutation in over 10 different loci have been identified in NS patients so far. Most of these loci segregate in an autosomal dominant pattern. Incidence is estimated at 1 case per 1,000-2,500 people.

Objetivos: Four patients with suspected NS were referred to the Genetics Outpatient Clinic of Hospital Universitário Júlio Müller (HUJM, Cuiabá-MT, Brazil) for evaluation. Two patients are female. Age range from 3 months old up to 7 years old. The main phenotypic findings are as follows: short stature (3 cases), short neck (3 cases), low-set ears (3 cases), broad forehead (3 cases), hypertelorism (3 cases), downslanted palpebral fissures (3 cases), congenital heart defects (3 cases, 2 pulmonary artery stenosis and 1 pulmonary valve stenosis), and epicanthal folds (2 cases). Patient 1 has scoliosis, pectus excavatum, long philtrum, micrognathia, and SOS1 mutation (NS4). Patient 2 has ptosis, wide based nose, and PTPN11 mutation (NS1). Patient 3 has wide nasal dorsum. Patient 4 has widely spaced nipples and hypoplastic scrotum. Molecular testing results for patients 3 and 4 are not available yet.

Resultados: Although all observed features are consistent with NS, it is important to note that there was no single feature that was common to all cases. Given phenotypical heterogeneity and overlapping with other conditions (such as Turner syndrome or neurofibromatosis 1), molecular testing is essential for a definitive NS diagnosis.

Conclusão: Out of 4 suspected cases, 2 are confirmed NS (NS1 e NS4). The other 2 cases wait for molecular testing results for genetic counseling in case of confirmation. All patients are currently in a regular follow-up schedule to monitor growth and developmental progress.

P-143 - DESEMPENHO DA TRIAGEM NEONATAL BIOLÓGICA EM UMA MATERNIDADE PRIVADA BRASILEIRA

REGINA MUNHOZ (LABORATORIO DLE SP), MARCIA RIBEIRO (LABORATORIO DLE RJ, UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO), CECILIA MIQUELETTI (LABORATORIO DLE SP, HOSPITAL SÃO PAULO, HOSPITAL UNIVERSITÁRIO UNIFESP), ALBERTINA BRITO (LABORATORIO DLE RJ), MARTA FARIA (LABORATORIO DLE RJ), JACQUELINE FONSECA (LABORATORIO DLE RJ), ARMANDO FONSECA (LABORATÓRIO DLE RJ)

Introdução: A Triagem Neonatal Biológica (TN) é um importante programa de prevenção pediátrica no Brasil e no mundo. De acordo com os indicadores do Programa de Triagem Neonatal (PNTN) do Ministério da Saúde são identificadas algumas dificuldades com impacto importante no fluxo do programa, como, por exemplo, o percentual de coleta do material biológico até o 5º dia de vida. A coleta do teste do pezinho fora do prazo preconizado compromete todo o desenrolar do processo, retardando a coleta e investigação complementar, quando necessárias, além do diagnóstico nos recém-nascidos (RN) que ficarão doentes e que necessitarão do início de tratamento o mais precocemente.

Objetivos: Descrever fluxo e desempenho da TN realizada em um complexo de maternidades privadas (GRUPO SANTA JOANA) e do laboratório responsável pela realização desses exames: da liberação dos resultados iniciais ao resultado da coleta quando esta tiver sido necessária, durante o ano de 2022.

Metodologia: Estudo observacional, descritivo, de corte transversal.

Dados obtidos pelo Departamento de Triagem Neonatal do Grupo Santa Joana.

Variáveis: número de RNs testados e testes de triagem neonatal opcionais,

- prazo para liberação do primeiro laudo,
- reconvocações realizadas,
- confirmação do resultado inicial no exame de coleta.

Resultados: Foram testados 24.172 recém-nascidos (RN's), Todos os RN's testados realizaram no mínimo o teste Básico/Ampliado (Fenilcetonúria, Biotinidase, Hemoglobinopatias, Fibrose Cística, Hipotireoidismo, Hiperplasia Adrenal Congênita, Toxoplasmose, Aminoacidopatias e Distúrbios do Ciclo da Ureia. Dentre os testes opcionais, foram testados para Acidurias orgânicas, Distúrbios de oxidação de ácido graxos, SCID/AGAMA, Atrofia Muscular Espinhal e doenças lisossômicas. Em relação ao tempo de liberação dos resultados: foi liberado resultado em 5 dias úteis em 96,1% e, liberados até 10 dias úteis após a coleta 100% . Quanto às reconvocações: foram feitas em 1.015 (4,2%), destes 400 mantiveram alteração no resultado da coleta (39,4% dos reconvocados), conforme descrito na figura 2, entre os diversos testes de triagem. Destacamos que 72% da positividade mantida na segunda amostra foram da dosagem de G6PD

Conclusão: Discussão: O percentual de reconvocação encontra-se dentro dos relatos de literatura no mundo, e dentre os RN reconvocados a maior suspeita foi para deficiência de G6PD, cujo resultado pode sofrer interferências pré-analíticas (ex.: altas temperaturas, tempo de armazenamento prolongado) e gerar resultado falso-positivo. Dentre os RN reconvocados, a alteração manteve-se no resultado da coleta em praticamente 40% dos RN, o que revela a importância do mecanismo de busca ativa não só para a coleta, mas também para a confirmação diagnóstica. Conclusão: A estruturação do serviço de maternidades e laboratório responsável pela triagem neonatal é muito importante para que a comunicação e rápida resolução dos casos traga melhor conforto e resolutividade para afastar ou confirmar as doenças relacionadas na triagem neonatal.

P-144 - NOVO CASO DE SÍNDROME DA DUPLICAÇÃO DA REGIÃO DISTAL DO CROMOSSOMO 16 (16Q22.1Q24.3): IMPORTÂNCIA DO RELATO DE CASOS RAROS PARA CARACTERIZAÇÃO DAS SÍNDROMES E VISIBILIDADE.

JHONATAN WENDEL DE SOUZA DOS SANTOS (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE RIBEIRÃO PRETO - USP), RENÊ ELIOMAR PINHEIRO DIÓGENES (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE RIBEIRÃO PRETO - USP), EDUARDO JOSÉ PEREIRA NAVES (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE RIBEIRÃO PRETO - USP), LISANDRA LETÍCIA PALARO (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE RIBEIRÃO PRETO - USP), WENDYSON DUARTE DE OLIVEIRA (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE RIBEIRÃO PRETO - USP), CAROLINA ALMEIDA SILVA BALLUZ (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE RIBEIRÃO PRETO - USP), PAULO VICTOR ZATTAR RIBEIRO (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE RIBEIRÃO PRETO - USP), ARTHUR ARENAS PÉRICO (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE RIBEIRÃO PRETO - USP), LISANDRA MESQUITA BATISTA (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE RIBEIRÃO PRETO - USP)

Introdução: As variações de número de cópias têm se tornado um dos subtipos de condições genéticas mais comuns com a melhora da cobertura, acesso e qualidade de exames. Estima-se que contribua com 15% dos casos de alterações do neurodesenvolvimento com dismorfias. Existem menos de dez pacientes descritos com duplicações que envolvem o braço longo do cromossomo 16.

Objetivos: Relato do caso: Paciente do sexo masculino, 22 anos, filho de pais não consanguíneos, iniciou acompanhamento no HCFMRP-USP por transtorno do espectro autista (TEA) síndrômico. Possui Deficiência intelectual (DI) e dismorfias - estreitamento bitemporal, epicanto bilateral, hipoplasia de face média, raiz nasal baixa, filtro nasolabial apagado, columela bífida, braquicefalia, orelhas rodadas posteriormente e de baixa inserção, afilamento distal de quirodactilos e escoliose. Foi solicitado snp Array que mostrou uma duplicação de 20,8 mb do cromossomo 16 (16q22.1-q24.3) classificada como patogênica e uma deleção de 110 kb do cromossomo 8 (8q24.3) classificada como de significado incerto. Após este primeiro exame, foi solicitado cariótipo pela possibilidade de uma translocação, que mostrou o seguinte resultado - 46,XY t(8,16) (q24.3,q22.1) [20]. A mãe do paciente apresenta história de abortos de repetição e cariótipo – 46,XX t(8,16) [15]. O pai possui cariótipo sem alterações.

Resultados: Evolução/resultados: Após o diagnóstico, foi realizado aconselhamento apropriado baseado em literatura científica - foi repassado risco teórico e in silico, fundados em análise de segregação e análise computacional. Todavia o risco empírico não pode ser repassado por falta de estudos em atual literatura médica dada a escassez de diagnósticos destas alterações de região cromossômica específica.

Conclusão: Discussão: As síndromes de duplicação do cromossomo 16 são raras, totalizando 23 casos que envolvem a região q11 à região q24.8 e já as síndromes que envolvem as regiões mais distais que não a telomérica contam com menos casos sendo relatados apenas 7 (sendo este o terceiro que envolve uma translocação desbalanceada) na literatura. A revisão de literatura atual mostra que os indivíduos analisados em outros relatos têm alterações importantes do aspecto cognitivo e dismorfismo facial, embora exista importante heterogeneidade fenotípica entre eles. O paciente relatado apresentou diagnóstico tardio, mostrando a necessidade da presença do geneticista em outros níveis de cuidado além dos centros especializados, o que poderia resultar em aconselhamento mais precoce para os pais e um seguimento mais apropriado para o paciente.

Conclusão: Este caso revela um paciente com CNV e fenótipo distinto, mostrando importância de divulgá-los para possíveis novas relações genótipo-fenótipo de doenças raras para definir manejos e aconselhamentos adequados.

P-145 - EVOLUÇÃO DO PERFIL DIAGNÓSTICO DAS DOENÇAS RARAS EM HOSPITAL PEDIÁTRICO DE PORTO ALEGRE: UM ESTUDO COMPARATIVO

LÍVIA POLISSENI COTTA NASCIMENTO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE), VICTÓRIA FEITOSA MUNIZ (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE), MARCELA RODRIGUES NUNES (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE), HELENA FROENER PERUZZO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE), BIBIANA MELLO DE OLIVEIRA (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), TÊMIS MARIA FÉLIX (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), MARIANE BARROS NEIVA (UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), FILIPE ANDRADE BERNARDI (UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), CARLA GRAZIADIO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE), PAULO RICARDO GAZZOLA ZEN (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE)

Introdução: A Rede Nacional de Doenças Raras (RARAS) visa a coleta de dados como diagnóstico, perfil socioeconômico, tratamentos e evolução clínica de pacientes com doença rara (DR) no âmbito do SUS. Conta com financiamento do CNPq e Ministério da Saúde e inclui 40 centros participantes, entre Hospitais Universitários e Centros de Referência. O serviço de Genética Médica do Hospital da Criança Santo Antônio (HCSA), cuja equipe provém da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA) e do Laboratório de Citogenética da UFCSPA (Geneclin), é participante do RARAS.

Objetivos: O trabalho visa analisar a evolução do status diagnóstico de pacientes com DR atendidos no HCSA pelo Serviço de Genética Médica.

Metodologia: Os dados foram coletados por revisão em prontuário de pacientes pediátricos com suspeita ou diagnóstico confirmado de DR, atendidos no SUS, pelo Serviço de Genética do HCSA. Parte destes foram incorporados ao projeto RARAS: na fase retrospectiva, em 2018 e 2019, ou prospectiva, em 2022, somados a pacientes atendidos até março de 2023, ainda não inseridos no projeto. O estudo contou com a aprovação do comitê de ética institucional. Todos os participantes tiveram acesso a cariótipo e exames bioquímicos no HCSA, e FISH e MLPA no Geneclin via pesquisa. A partir de 2022 alguns exames foram financiados por programas de apoio e via judicial.

Resultados: Foram incluídos 249 pacientes atendidos nos anos 2018 e 2019 e 96, entre 2022 e 2023. Totalizando 333 crianças atendidas no HCSA, com diagnóstico de DR suspeitos ou confirmados. Na amostra retrospectiva 49,4% dos pacientes estavam sem diagnóstico, 35,7% tinham diagnóstico suspeito e 14,9% diagnóstico confirmado. Na amostra prospectiva 45,8% não apresentavam diagnóstico, 21,9% eram suspeitos e 32,3% confirmados. 12 pacientes foram comuns a ambas as fases, 8 mantiveram seus status diagnóstico e 4 deles foram atualizados: 2 crianças cujo diagnóstico era suspeito foram confirmados e 2 sem diagnóstico tiveram sua confirmação etiológica. Entre os diagnósticos confirmados na fase retrospectiva, 21,6% foi clínico e 78,4%, etiológico. Na amostra prospectiva 29% foi clínico contra 71%, etiológico, mantendo a proporção. O seguimento dos pacientes possibilitou acompanhar o surgimento de critérios clínicos, levando a confirmação destes. Além disso, o aumento da confirmação etiológica nos últimos anos deve-se à maior disponibilidade de ferramentas diagnósticas, uma vez que foram utilizadas técnicas não disponíveis no HCSA e Geneclin.

Conclusão: O diagnóstico de DR ainda configura um grande desafio e depende de conhecimento específico e disponibilidade de tecnologias cujo acesso é difícil, demorado e os custos elevados. Iniciativas como RARAS permitem analisar a situação atual e a evolução longitudinal dos pacientes no território nacional. Isto facilita a elaboração de estratégias diferenciadas que melhorem a atenção em saúde local e permitirá a elaboração de políticas públicas em saúde voltadas para a população com DR.

P-146 - RELATO DE 2 CASOS COM VARIANTES DO GENE AUTS2: IMPORTÂNCIA DA DESCRIÇÃO FENOTÍPICA PARA ESTABELECEM CRITÉRIOS DE IDENTIFICAÇÃO CLÍNICA.

JHONATAN WENDEL DE SOUZA DOS SANTOS (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE RIBEIRÃO PRETO - USP), RENÊ ELIOMAR PINHEIRO DIÓGENES (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE RIBEIRÃO PRETO - USP), EDUARDO JOSÉ PEREIRA NAVES (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE RIBEIRÃO PRETO - USP), LISANDRA LETÍCIA PALARO (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE RIBEIRÃO PRETO - USP), WENDYSON DUARTE DE OLIVEIRA (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE RIBEIRÃO PRETO - USP), CAROLINA ALMEIDA SILVA BALLUZ (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE RIBEIRÃO PRETO - USP), PAULO VICTOR ZATTAR RIBEIRO (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE RIBEIRÃO PRETO - USP), ARTHUR ARENAS PÉRICO (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE RIBEIRÃO PRETO - USP), LISANDRA MESQUITA BATISTA (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE RIBEIRÃO PRETO - USP), GRUPO PROJETO GENOMAS RAROS (HOSPITAL ISRAELITA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE ALBERT EINSTEIN)

Introdução: Introdução:

O gene AUTS2 tem relação com o neurodesenvolvimento, principalmente do córtex cerebral durante toda a gestação. Hoje, há cerca de cem indivíduos com variantes neste gene, sendo que apenas uma revisão em 2013 descreveu características clínicas de indivíduos afetados.

Objetivos: Relatos de casos: 1. Paciente do sexo masculino, 9 anos, filho de pais não consanguíneos, foi encaminhado ao HCFMRP-USP por transtorno do espectro autista (TEA). Tem na história familiar a mãe com alteração do fator V de Leiden e os irmãos com lúpus. Foi classificado como TEA sintomático e iniciada investigação com Array e análise de FMR1 que se mostraram normais. Foi detectada uma variante no exoma - chr7:70766112 (hg38), c.1469-2a>g:p.(?). A variante consiste em uma substituição de nucleotídeo em posição canônica de sítio de splicing, em heterozigose e classificada como provavelmente patogênica. 2. Paciente do sexo masculino, 26 anos, filho de pais não consanguíneos, teve início de investigação devido deficiência intelectual (DI) e dismorfias (face alongada e simétrica, telecanto, palato alto, estrabismo, cifoescoliose e camptodactilia de quarto e quinto quirodáctilos). História familiar: tia avó materna com atraso do desenvolvimento neuropsicomotor (ADNPM). Feita investigação com cariótipo, MLPA 245 e análise de FMR1 que se mostraram normais. Foi detectada uma variante no sequenciamento do genoma pelo projeto genomas raros - uma deleção de 497,3 kb na região 7q11.22 que envolve cópia dos éxons 5-11 do gene AUTS2, classificada como patogênica.

Resultados: Evolução/resultados: Foi iniciado aconselhamento genético baseada em literatura científica atual e nas informações disponíveis, mostrando que a maioria dos casos relatados são casos com variantes de novo. Todavia, como a penetrância do gene não é completamente estudada, foi solicitada pesquisa de variante familiar para aconselhamento definitivo. Além de aconselhamento, foi realizado manejo não padronizado fundado nos achados dos relatos de bases de dados e proposto seguimento longitudinal ambulatorial.

Conclusão: Discussão: As síndromes relacionadas ao gene AUTS2 afetam de forma importante o neurodesenvolvimento, gerando quadros de ADNPM, DI, TEA e dismorfias ainda não bem caracterizadas, embora existam revisões que têm como objetivo um possível escore clínico, a escassez de pacientes acometidos torna difícil esta proposta. Logo, é mister a descrição de novos casos e a comunicação entre os centros de referência para elucidação etiológica e seguimento para criação de ferramentas que identifiquem o fenótipo e manejo padronizado.

Conclusão: Os 2 casos relatados com variantes no gene AUTS2 mostraram uma heterogeneidade fenotípica, identificando assim a importância da divulgação destes para enriquecimento da literatura atual.

Reconhecimento: Essa pesquisa foi possível por meio do acesso aos dados e descobertas gerados pelo Projeto Genomas Raros, <https://genomasraros.com>.

P-147 - TDABC: CUSTEIO BASEADO EM ATIVIDADE E TEMPO DE PACIENTES AMAZONENSES COM OSTEOGÊNESE IMPERFEITA

SABRINA MACELY SOUZA DOS SANTOS (UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS), CAMILA AZEVEDO (MAPESOLUTIONS), VÂNIA MESQUITA GADELHA PRAZERES (UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS), DHALLYA ANDRESSA DA SILVA CRUZ (UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS), LUCIANA COSTA PINTO DA SILVA (SECRETARIA MUNICIPAL DA SAÚDE DE SÃO PAULO), REGINALDO HILARIO DO NASCIMENTO JUNIOR (UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS), NILTON ORLANDO JUNIOR (UNIVERSIDADE DO ESTADO DO AMAZONAS), SUZANY HELENA DA SILVA CÂNDIDO (SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DO AMAZONAS), TÊMIS MARIA FÉLIX (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE)

Introdução: O Time-Driven Activity-Based Costing (TDABC) é uma metodologia de custeio utilizada para mapear o processo de cuidado de uma doença em todos os momentos da jornada de um paciente. Ele é uma forma de evidência do mundo real (RWE) que reflete os custos reais incorridos pelos prestadores de serviços de saúde. A Osteogênese Imperfeita (OI) é uma displasia óssea primária de origem genética, caracterizada por fragilidade e diminuição da massa óssea com susceptibilidade a múltiplas fraturas, cujo tratamento pode envolver da consulta médica à administração de medicamentos e procedimentos cirúrgicos. Dados sobre custos decorrentes da jornada assistencial de pacientes com diagnóstico de OI são escassos no estado do Amazonas.

Objetivos: Avaliar os custos envolvidos no tratamento da Osteogênese Imperfeita e identificar oportunidades de redução de custos e melhoria da eficiência do tratamento para pacientes do Amazonas.

Metodologia: Estudo prospectivo parte do projeto Jornada Assistencial de Valor da Rede Nacional de Doenças Raras (JAV-RARAS), com dados coletados para pacientes acompanhados na Policlínica Codajás, em Manaus-Amazonas. Os custos totais foram estimados através do método TDABC para um ano de acompanhamento. Para isso, estabelecemos o ponto inicial da doença e mapeamos a jornada de cuidados de saúde percorrida por um paciente médio, incluindo tratamento, exames, procedimentos e consultas necessárias. Por fim, avaliamos o custo unitário, tempo e quantidade de recursos necessários para cada atividade, incluindo recursos humanos, materiais e medicamentos, desconsiderando os custos indiretos.

Resultados: O custo médio da jornada do paciente com OI foi estimado em R\$ 1895,19/ano, sendo os custos de medicamentos, materiais, exames e recursos humanos respectivamente R\$ 257,60, R\$ 241,52, R\$ 227,57 e R\$ 1167,50 para um ano de acompanhamento. Acessando os momentos da jornada do paciente, a consulta inicial correspondeu a 3,08% do custo total, ficando o diagnóstico com 14,6%, o tratamento com 56,3% e o acompanhamento com 26%. Quanto a origem do recurso, 69,2% eram externos ao centro de acompanhamento do paciente, representados por externo SUS (12,9%) e custos particulares (56,3%).

Conclusão: Os resultados indicam uma carga importante de gastos sobre a família de pacientes com OI. Além disso, grande parte do cuidado encontra-se descentralizado do centro de referência em que eles são acompanhados, o que dificulta a adesão e acompanhamento adequado da doença. Dados sobre o custo da jornada de pacientes com OI podem eficientemente ser definidos pelo TDABC e são de importância fundamental para identificar possibilidades de redução de custos e de melhoria na eficiência do tratamento. Ademais, podem apoiar o financiamento, políticas públicas e incorporação de novas tecnologias destinadas a esta doença rara.

P-148 - 45,X/48,XXX+21: RELATO DE CASO DE UMA ANEUPLOIDIA MÚLTIPLA

JOSEP JORENTE (UNICAMP), LARISSA BRETANHA PONTES (UNICAMP), TÁRSIS PAIVA VIEIRA (UNICAMP), NILMA LÚCIA VIGUETTI CAMPOS (UNICAMP), ANTONIA PAULA MARQUES-DE-FARIA (UNICAMP), CARLOS EDUARDO STEINER (UNICAMP)

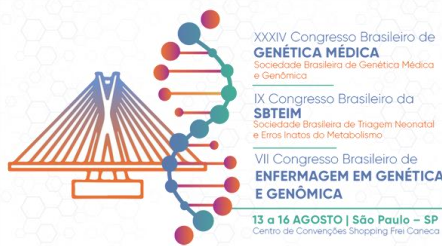
Introdução: A Síndrome de Down (SD) é a anormalidade cromossômica (AC) mais prevalente entre os nascidos vivos (NV) (1:787) e o fator de risco classicamente associado é a idade materna (IM), com aumento significativo da incidência a partir dos 35 anos. A síndrome de Turner (ST), descrita em 1938 em um grupo de pacientes de baixa estatura, pescoço alado e cubitus valgus, também é uma AC comum, incidindo em 1:2.500 NV do sexo feminino. Cerca de 1:1.000 NV do sexo feminino têm cariótipo 47,XXX (triplo X, TX), nessa condição, ainda que seja relatada alta estatura, atraso nos marcos motores e alterações do humor, não há um padrão típico de malformação.

Objetivos: Relatar o caso inédito de uma paciente com aneuploidias múltiplas e relacionar seus achados com os mais frequentes na SD, ST e no TX.

Metodologia: Estudo retrospectivo com coleta de informações a partir de prontuário, seguida de revisão da literatura em português e inglês

Resultados: Paciente do sexo feminino, seis anos de idade, quinta filha viva de mãe de 29 anos à concepção, múltipara (G6P5A1), com ensino fundamental incompleto, tendo frequentado a APAE, pai trabalhador da construção civil, com 38 anos. Poucos dados do pré-natal e parto são conhecidos, recebeu alta da maternidade no terceiro dia de vida. Aos 4 meses foi submetida a herniorrafia diafragmática. O hemograma demonstrou anemia microcítica hipocrômica e o ultrassom do abdômen total foi normal. Além da mãe e de um tio materno afetados, a irmandade também manifestava sinais inespecíficos de deficiência intelectual (DI) e, em um irmão, observou-se frontal abaulado, cílios longos e clinodactilia de 5º dedo em mãos e pés. Ao exame físico: peso 10,06 kg (abaixo do p3), estatura 79,3 cm (p10-p25) e perímetro cefálico (PC) 47 cm (p15-p50). Observou-se, na avaliação dismorfológica, frontal abaulado, face triangular, implantação baixa de orelhas, as quais também eram grosseiras com anti-helix protuberante, fendas palpebrais alongadas e cílios longos, língua protusa, pescoço alado, implantação baixa dos cabelos, hipertelorismo mamilar, diastasis recti, finger pads, fóvea coccígea, léxico reduzido e sintaxe pouco estruturada. O cariótipo resultou 48,XXX,+21[3]/45,X[47].

Conclusão: Aneuploidias duplas são bastante descritas, em especial as que envolvem trissomia 21 e anomalias dos cromossomos sexuais, entretanto a presente combinação se revelou inédita na literatura. Dos quatorze achados clínicos da paciente, cinco (35,7%) são descritos na ST, três (21,4%) na SD e seis (42,8%) são comuns às duas. Além disso, os sinais mais marcantes no exame dismorfológico foram pescoço alado e hipertelorismo mamilar. A partir do exposto, nota-se relevante sobreposição entre as ACs estudadas. Não obstante, o fenótipo da paciente à primeira vista remete ST clássica, possivelmente refletindo a maior proporção dessa linhagem celular. Por fim, ainda que a AC da paciente provavelmente seja esporádica, a recorrência de DI com dismorfismos minor na família suscita investigações subsequentes, com destaque à linhagem materna.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER

P-149 - COMPARAÇÃO DA FREQUÊNCIA ALÉLICA DE GENES QUE AFETAM A RESPOSTA INDIVIDUAL A MEDICAMENTOS PSIQUIÁTRICOS ENTRE UMA COORTE POPULACIONAL BRASILEIRA E POPULAÇÕES GLOBAIS

HELENA PEREIRA RIBEIRO (FACULDADE DE MEDICINA DE JUNDIAÍ), ALINE CRISTIANE PLANELLO (FACULDADE DE MEDICINA DE JUNDIAÍ), FERNANDA RODRIGUES-SOARES (UNIVERSIDADE FEDERAL DO TRIÂNGULO MINEIRO), BEATRIZ MEZA BARALDI (FACULDADE DE MEDICINA DE JUNDIAÍ)

Introdução: Os transtornos psiquiátricos são uma preocupação de saúde pública e frequentemente tratados com medicamentos específicos cuja resposta individual é influenciada por variantes genéticas. Conhecer a diversidade genética de populações com perfil genético único, como a brasileira, contribui para tornar o uso da farmacogenética mais inclusivo. Para isso, iniciativas têm sido realizadas, incluindo a revisão sistemática que apresentou a frequência alélica (FA) dos farmaco-genes em estudos realizados no Brasil e em três coortes na população brasileira (EPIGEN-Brasil).

Objetivos: Neste estudo, investigamos a FA das variantes em genes associados aos psicofármacos na coorte brasileira disponível no Arquivo Brasileiro Online de Mutações (ABraOM) e comparamos com a FA de populações globais.

Metodologia: As variantes foram selecionadas pelo seu identificador rs (rsID) em genes associados aos psicofármacos com nível 1A de evidência na base de dados PharmGKB. A FA dessas variantes no ABraOM foi comparada com a FA de outras populações continentais presentes no gnomAD, e com a FA apresentada na revisão sistemática dos farmaco-genes na população brasileira. O teste qui-quadrado foi usado para comparar os alelos da população brasileira com cada uma das outras populações com valor de p ajustado (False Discovery Rate- FDR) de 0,01. O tamanho do efeito das diferenças foi estimado usando o teste de odds ratio. A análise de componentes principais (PCA) foi realizada com base nas FAs das variantes em cada população. Para identificar as variantes representativas de haplótipos, usamos dados extraídos do PharmVar.

Resultados: No total, 146 variantes nos genes CYP2D6 e CYP2C19 com nível 1A no PharmGKB foram selecionadas, sendo 41 encontradas na coorte SABE-WGS-1171 do ABraOM. Dessas variantes, 31 tinham FA < 1%, quatro tinham FA entre 1-5 % e seis tinham FA > 5%. Encontramos 22 variantes significativamente diferentes entre o ABraOM e pelo menos uma das populações globais (AFR, EAS, LAT/AMR, EUR), das quais 10 apresentaram OR \geq 5. A variante representativa do alelo CYP2D6*29 (rs61736512) foi mais frequente na coorte do ABraOM (0,02), do que nas populações EAS (0,0005), EUR (0,0002) e LAT/AMR (0,004), mas menos frequente em relação à AFR (0,09). Comparando com os dados da revisão sistemática, o mesmo alelo não diferiu dos autodeclarados brancos (0,01, p = 0,09), mas teve diferença significativa dos autodeclarados pardos (0,04, p = 0,01) e dos autodeclarados pretos (0,06, p = 0,008). A PCA revelou maior similaridade das FAs entre a coorte do ABraOM e as populações EUR e LAT/AMR.

Conclusão: Este estudo destaca a importância de investigar as variantes farmacogenéticas na população brasileira, pois encontramos diferenças significativas na FA em relação a outras populações globais e entre outros grupos brasileiros. Essas diferenças podem ter implicações clínicas relevantes para a aplicabilidade da farmacogenética na psiquiatria em populações específicas, exigindo mais estudos na população brasileira.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER

P-150 - SÍNDROME DE SHASHI-PENA: UM CASO CLÍNICO PEDIÁTRICO

CAROLINA OLIVEIRA DE PAULO (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO EVANGÉLICO MACKENZIE), JOSE ANTONIO COBA LACLE (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO EVANGÉLICO MACKENZIE), LARISSA MADRUGA MONTEIRO (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO EVANGÉLICO MACKENZIE), JULIANA CRISTINA ROMERO ROJAS RAMOS (FACULDADE EVANGÉLICA MACKENZIE DO PARANÁ)

Introdução: Diferentes estudos demonstraram que variantes patogênicas da família do gene ASXL levam a síndromes clinicamente distintas, mas fenotipicamente sobrepostas. As mutações nos genes ASXL1 e ASXL3 foram associadas à síndrome de Bohring-Opitz e à síndrome de Bainbridge-Ropers, respectivamente, enquanto mutações no gene ASXL2 ocasionam a Síndrome de Shashi-Pena, que teve seu primeiro relato de caso descrito em 2017.

Objetivos: Paciente do sexo feminino, pais caucasianos e não consanguíneos, mãe primípara de 19 anos, apresentou hipotireoidismo gestacional tratada com levotiroxina e ecografia fetal evidenciou restrição do crescimento intrauterino. Paciente nascida de parto cesárea com 38 semanas e 4 dias, com baixo peso, sem necessidade de reanimação neonatal. Peso, estatura e perímetro cefálico ao nascimento abaixo do percentil 3. Ao exame físico, verificou-se nevus flammeus na glabella, sobrancelhas arqueadas e longas, sinofris, boca pequena, palato ogival, frênulo sublingual, micrognatia, sulcos plantares profundos, hipertricose lanuginosa e hipotonia axial. Após episódio assintomático de hipoglicemia, foi encaminhada à Unidade de Terapia Intensiva neonatal para manejo alimentar. No período neonatal, apresentou importante dificuldade alimentar via oral, episódios recorrentes e persistentes de hipoglicemia não-cetótica e um episódio de crise convulsiva. Exames de imagem deste período evidenciaram comunicação interatrial pequena e dilatação leve da artéria pulmonar, rins em ferradura, malformação de Dandy-Walker, alteração auditiva bilateral e laringomalácia leve. No acompanhamento ambulatorial durante o primeiro ano de vida, foi diagnosticada com atraso global do desenvolvimento, epilepsia, hematúria persistente e sinéquia vulvar, além de apresentar parâmetros de crescimento ainda sem catch up na última avaliação (aos 15 meses). Devido à persistência da hipoglicemia além do período neonatal, aos 8 meses de idade, foi coletada amostra crítica confirmando hiperinsulinismo. Aos 12 meses de idade, foi realizado teste terapêutico com 5 mg/kg/dia de diazóxido - medicamento de primeira escolha para hiperinsulinismo. Devido às infecções respiratórias de repetição, foi realizada citometria de fluxo e tomografia de tórax, ambos dentro da normalidade.

Resultados: Em análise molecular por sequenciamento de exoma foi identificada a variante patogênica chr2:25.749.716 G>A (ou alternativamente c.1840C>T - ENST00000435504), em heterozigose, no gene ASXL2 (ASXL transcriptional regulator 2, OMIM* 612991), confirmando que a paciente deste caso apresenta uma doença geneticamente determinada, de herança autossômica dominante, denominada Síndrome de Shashi-Pena (OMIM 617190). Como achado incidental, foi identificada a variante chr17:7670699C>T (c.1010G>A, NM_000546), em heterozigose, no gene TP53 e variante chr17:6760580G>T (c.400G>T, NM_017523, p.Glu134*), em heterozigose, no gene XAF1.

Conclusão: Espera-se que este caso ajude a esclarecer características próprias da síndrome de Shashi-Pena.

P-151 - INVESTIGAÇÃO DOS ALELOS 4A/4B DO GENE NOS3 NO CONTEXTO DA DOENÇA RENAL CRÔNICA NÃO DIABÉTICA NA POPULAÇÃO AUTODECLARADA NEGRA DO RIO GRANDE DO SUL

KATIANE ROSSI (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), GIOVANNA CÂMARA GIUDICELLI (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), THAYNE WOYCINK KOWALSKI (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), BIBIANA SAMPAIO DE OLIVEIRA FAM (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), MAYARA JORGENS PRADO (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), MARILÉA FURTADO FEIRA (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), CELIA MARIANA BARBOSA DE SOUZA (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), FRANCISCO VERÍSSIMO VERONESE (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), FERNANDA SALES LUIZ VIANNA (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE)

Introdução: A doença renal crônica (DRC) é mais prevalente em afrodescendentes e diferentes fatores etiológicos contribuem neste cenário, desde fatores biológicos a fatores sociodemográficos no acesso à atenção primária de saúde. A disfunção endotelial foi prevista pela literatura como um dos fatores biológicos que contribuem para o aparecimento da DRC. Um dos mecanismos cruciais para o funcionamento do endotélio é a regulação da síntese de óxido nítrico (NO), uma molécula que exerce função na manutenção da homeostase e na regulação da vasodilatação. O NO é sintetizado em diversos tecidos por diferentes formas da enzima óxido nítrico sintase (NOS), mas a óxido nítrico endotelial sintase (eNOS), codificada pelo gene NOS3, é a enzima responsável por sintetizar essa molécula no endotélio. Variantes genéticas em NOS3 podem influenciar na regulação da produção de NO.

Objetivos: O objetivo deste estudo foi avaliar a região polimórfica do tipo VNTR no íntron 4 do NOS3 e relacionar com risco de DRC. As variantes dessa região intrônica foram previamente descritas na literatura como importantes no contexto da DRC, sendo identificado um alelo de risco para desenvolvimento da doença, o 4a.

Metodologia: Foram utilizadas 328 amostras de DNA de 160 casos e 168 controles de indivíduos residentes no estado do Rio Grande do Sul, sendo os controles funcionários autodeclarados negros do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. A genotipagem foi realizada por PCR convencional e eletroforese em gel de agarose a 2%, sendo visualizados os fragmentos correspondentes aos alelos 4a (393pb) e 4b (420pb). Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (CAAE: 69698117.1.0000.5327).

Resultados: Até o presente momento, foram genotipados 196 indivíduos, sendo 74 (37,8%) casos e 122 (62,2%) controles. Nos casos, foram encontrados 33 indivíduos homocigotos 4b/4b (44,5%), 11 indivíduos 4a/4a (14,9%) e 30 heterocigotos 4b/4a (40,5%). Nos controles foram encontrados 70 indivíduos homocigotos 4b/4b (57,4%), 8 indivíduos 4a/4a (6,6%) e 44 heterocigotos 4b/4a (36%). Os valores encontrados mostram que estes alelos estão em Equilíbrio de Hardy-Weinberg. Dos 196 indivíduos genotipados, 28 (14,3%) apresentaram quadro de hipertensão quando medida a pressão arterial, sendo 19 (68%) casos de DRC, e dentre esses, 9 (47%) eram portadores de pelo menos um alelo de risco.

Conclusão: Pretendemos, ao finalizar as genotipagens de todas as amostras, finalizar as análises estatísticas baseadas em teste Qui-Quadrado para determinar se existe uma relação significativa entre os alelos do gene da eNOS e a DRC. Também serão incluídas mais análises comparando os resultados encontrados a demais características clínicas dos indivíduos, como histórico de hipertensão, histórico de DRC na família e idade em que desenvolveu a doença.

P-152 - HAMARTOMATOSE INTESTINAL RELACIONADA À VARIANTE PATOGENICA NO GENE PTEN

THIAGO YUUKI KUROIWA (UNIMES), VICTORIA CASAGRANDE (UNIMES), YHUKARE OTANI (UNIMES), VICTORIA IGLESIAS BRENDA (UNIMES), BEATRIZ RADZVILAVICIUS WALLER (UNIMES), MARINA DIAS FORTES SARMENTO FERNANDES (UNIMES), LUANA PASIN RANGEL (UNIMES), NICOLLE AMADO RISO (UNIMES), MILENY ESBRAVATTI STEPHANO COLOVATI (UNIMES), MIRLENE CECILIA SOARES PINHO CERNNACH (UNIMES)

Introdução: O câncer é uma doença agressiva com fatores genéticos envolvidos na sua gênese e predisposição ao seu desenvolvimento. Sua patogênese se dá pelo desequilíbrio dos fatores de regulação celular. O gene PTEN é um gene supressor de tumor localizado no braço curto do cromossomo 10 (10q23.31), que regula negativamente a via PI3K/AKT, controlando o crescimento celular. A expressão diminuída da proteína PTEN gera níveis aumentados de AKT, inibição da apoptose e dos mecanismos de controle celular.

Objetivos: Paciente, sexo masculino, 44 anos, natural de Sergipe e procedente de Cubatão-SP, foi encaminhado pelo proctologista para avaliação genética devido a presença de pólipos intestinais. Aos 20 anos de idade apresentou enterorragia e foi submetido à colonoscopia que evidenciou a presença de múltiplos pólipos sésses em reto, colo ascendente, transverso, descendente e sigmoide. O estudo anatomopatológico e histoquímico dessas lesões diagnosticou ganglioneuroma em colo ascendente. Na história familiar tem uma tia materna com diagnóstico de câncer de mama e duas tias avós, lado materno, com diagnóstico de câncer em estômago. Nos antecedentes pessoais, a mãe relata que o paciente tem alterações comportamentais, e dificuldade de socialização. Ao exame físico ainda apresenta lesões elevadas em gengiva e efélides genitais. O propósito tem dois filhos. A filha mais velha, 17 anos de idade, apresenta múltiplos cistos no ovário, além de nódulos sólidos bilaterais circunscritos no US mamário, classificado como BIRADS 3. O filho mais novo também apresenta alterações comportamentais e, ao exame físico tem pólipo em região axilar. Foi solicitado o sequenciamento do gene PTEN, por NGS que apresentou uma variante missense, c.407G>A, no éxon 5, em heterozigose, classificada como patogênica e associada à Síndrome de Cowden (OMIM 158350).

Resultados: Os pólipos hamartomatosos são tumorações benignas compostas por elementos teciduais nativos do trato gastrointestinal, incluindo a ganglioneuromatose intestinal.

A síndrome de Cowden é a mais relacionada à mutação germinativa do gene PTEN de herança autossômica dominante, onde a proteína PTEN não é capaz de agir de forma antagonista a via do PI3K/AKT possibilitando o desenvolvimento dos múltiplos pólipos por todo segmento intestinal. Além disso, a desregulação do ciclo celular não se limita a manifestações apenas no trato gastrointestinal, mas também com o desenvolvimento de câncer de mama, e atraso no desenvolvimento cognitivo, características estas encontradas no paciente descrito.

Conclusão: O estabelecimento do diagnóstico nesse paciente possibilitará a identificação de outros familiares de risco, principalmente seus filhos, que poderão ser submetidos a protocolos de seguimento visando o diagnóstico precoce, maior sobrevida e melhor qualidade de vida.

P-153 - COMO MANEJAR E COMO ACONSELHAR CASOS ÚNICOS NO MUNDO? RELATO DE PACIENTE COM ALTERAÇÃO EM HOMOZIGOSE NO GENE COL12A1.

JHONATAN WENDEL DE SOUZA DOS SANTOS (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE RIBEIRÃO PRETO - USP), RENÊ ELIOMAR PINHEIRO DIÓGENES (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE RIBEIRÃO PRETO - USP), EDUARDO JOSÉ PEREIRA NAVES (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE RIBEIRÃO PRETO - USP), LISANDRA LETÍCIA PALARO (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE RIBEIRÃO PRETO - USP), WENDYSON DUARTE DE OLIVEIRA (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE RIBEIRÃO PRETO - USP), CAROLINA ALMEIDA SILVA BALLUZ (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE RIBEIRÃO PRETO - USP), PAULO VICTOR ZATTAR RIBEIRO (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE RIBEIRÃO PRETO - USP), ARTHUR ARENAS PÉRICO (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE RIBEIRÃO PRETO - USP), LISANDRA MESQUITA BATISTA (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE RIBEIRÃO PRETO - USP)

Introdução: A distrofia muscular congênita de Ullrich tipo 2 é um tipo de miopatia caracterizada por fraqueza muscular, contraturas articulares, dificuldades de nutrição, atraso do desenvolvimento neuropsicomotor e escoliose. Ela é causada por variantes em homozigose ou heterozigose composta do gene COL12A1, que é responsável por codificar a cadeia alfa do colágeno tipo XII. Tal síndrome se mostra mais severa que sua síndrome “irmã”, a miopatia de Bethlem tipo 2 que é causada por variantes no mesmo gene quando em heterozigose.

Objetivos: Paciente do sexo feminino, 10 anos, filha de pais primos de primeiro grau, iniciou investigação etiológica ambulatorial no HCFMRP-USP por conta de hipotonia e dismorfias. Possuía como histórico familiar: a consanguinidade dos pais e o tio paterno com alterações em coluna e quirodáctilos compridos. Notamos no exame físico fronte ampla, dolicocefalia, hipoplasia malar, raiz nasal alta, lábio superior em arco de cupido, retrognatia e palato alto e em ogiva, hipotonia generalizada, frouxidão ligamentar, quirodáctilos afilados, cubitus valgus e camptodactilia assimétrica de quirodáctilos. Solicitado painel patrocinado externo (DNAmpl) que mostrou: variante em chr6: 75.165.520 at>a ou alternativamente c.2969dela em homozigose no gene COL12A1, classificada como patogênica.

Conclusão: A distrofia muscular de Ullrich tipo 2 é uma miopatia extremamente rara que possui apenas um relato familiar bem documentado de dois meninos com pais consanguíneos na Turquia em 2014.

A paciente supracitada possui as características de hipotonia e alterações em articulações assim como o relato já existente, porém em intensidade menor, além de possuir outros achados dismórficos.

1. O prognóstico, manejo e seguimento de nossa paciente se mostrou intensamente prejudicado por conta de lacunas no atual embasamento científico. Os pais da paciente se mostraram bastante insatisfeitos com as respostas dadas em consulta sobre a falta de dados e as dúvidas sobre os próximos passos.

2. Além das dúvidas acerca do supracitado, os pais mostravam uma culpabilidade enorme pelo relacionamento e prole dentro do contexto de parentesco próximo.

O que se pode aprender com o caso?

1. Foi realizada busca intensa na literatura em busca de miopatias semelhantes (como a distrofia muscular congênita de Ullrich tipo 1 causada pelo gene COL6A1) e nas próprias síndromes causadas pelo mesmo gene para buscar informações de prognóstico e manejo que possam ser análogas e servir de base de evidência para nosso seguimento.

2. Foi solicitada em próximas consultas a presença da equipe de psicologia para abordar o sentimento de culpa dos pais e como eles poderiam lidar de forma adequada com isto sem prejudicar a longitudinalidade da paciente.

O caso aqui supracitado nos traz questionamentos de casos únicos no mundo que trazem dúvidas dos lados opostos da mesa do consultório e temas como culpabilidade de responsáveis de pacientes que vamos seguir de forma longitudinal em ambiente ambulatorial.

P-154 - SEGREGAÇÃO PARENTAL DA MICRODELEÇÃO 15Q11.2 EM PORTADORES COM DIFERENTES FENÓTIPOS

VALENTINA BAKHACHE ROCHA CORREA (FACULDADE METROPOLITANA DE SANTOS), GIOVANA DE OLIVEIRA ROSSI (FACULDADE METROPOLITANA DE SANTOS), AMANDA ALMEIDA BRISOLA (FACULDADE METROPOLITANA DE SANTOS), JULIANA GONÇALVES PAVAN (FACULDADE METROPOLITANA DE SANTOS), BRUNO RODRIGUES DA SILVA (FACULDADE METROPOLITANA DE SANTOS), THIAGO YUUKI KUROIWA (FACULDADE METROPOLITANA DE SANTOS), MILENY ESBRAVATTI STEPHANO COLOVATI (FACULDADE METROPOLITANA DE SANTOS), MIRLENE CECILIA SOARES PINHO CERNACH (FACULDADE METROPOLITANA DE SANTOS)

Introdução: Uma das formas de expressão do Transtorno do Espectro Autista (TEA) e Transtorno de Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH) é ocasionada pela deleção cromossômica 15q11.2. Essa sequência gênica é responsável pelo neurodesenvolvimento e a haploinsuficiência dos genes nesta região acarreta atraso de fala, Transtorno do Comportamento Obsessivo-Compulsivo (TOC), TEA e TDAH.

Objetivos: Em 2017, a paciente do sexo feminino, filha de casal saudável consanguíneo (primos em 3º grau) foi encaminhada aos cinco anos de idade pelo pediatra ao Serviço de Genética Médica, devido dificuldade de fala, socialização, sensibilidade auditiva e agressividade. Na avaliação neuropsicológica, recebeu pontuação que evidenciava nível leve de TEA e TDAH de intensidade moderada.

O teste genético Microarray na paciente e seus pais identificou perda de heterozigiosidade (LOH) em cerca de 4% do genoma na região 4q28.1q32.2, de 38 Mb na paciente e a microdeleção 15q11.2, de 270 Kb, envolvendo os genes TUBGCP5, CYFIP1, NIPA1 e NIPA2, nos genomas da paciente e seu pai.

Resultados: A perda de segmentos genômicos em heterozigiosidade no cromossomo 4q ocorreu pela consanguinidade parental. A deleção do cromossomo 15q11.2 é um fator preditivo para a ocorrência de TOC, TEA e TDAH. Nesse segmento genômico existem 4 genes que participam do desenvolvimento do sistema nervoso central, envolvidos na cognição e comportamento, são eles: TUBGCP5, CYFIP1, NIPA1 e NIPA2. A deleção em 15q11.2 está relacionada com maior risco de esquizofrenia, autismo, deficiência intelectual, dislexia e atraso na linguagem e outras alterações neuropsicológicas. Estudos parentais mostraram portadores fenotipicamente normais ou moderadamente afetados, trazendo à tona a questão da associação fenotípica e/ou causal da microdeleção. Fato que pode ser considerado na manifestação dos quadros fenotípicos da probanda, portadora da deleção 15q11.2 e LOH em 4q e de pai saudável, portador somente da deleção 15q11.2. As explicações possíveis descritas na literatura incluem penetrância reduzida, dosagem gênica alterada ou associações com outras regiões do genoma que conferem susceptibilidade ao autismo e alterações comportamentais.

Conclusão: Foi possível evidenciar com o presente estudo que a perda de segmentos de heterozigiosidade no cromossomo 4, no caso relatado, ocorreu pela consanguinidade parental. Além disso, a microdeleção do cromossomo 15, pode corroborar para o desenvolvimento de fenótipos neuropsiquiátricos como o TEA. A deleção em região suscetível do cromossomo não é suficiente para gerar um fenótipo específico, contudo, alterações secundárias nos genes como as microdeleções, podem corroborar para o desenvolvimento de um quadro fenotípico disfuncional.

P-155 - RELATOS DE CASOS: SÍNDROME DA ANEUPLOIDIA VARIEGATA EM MOSAICO 2

LETÍCIA LIMA LEÃO (HOSPITAL DAS CLÍNICAS - UFMG), LUCIANA VINHAL DOS SANTOS FERREIRA (HOSPITAL DAS CLÍNICAS - UFMG), KAREN CRISTINA MOREIRA (HOSPITAL DAS CLÍNICAS - UFMG), MARCOS JOSÉ BURLE DE AGUIAR (HOSPITAL DAS CLÍNICAS - UFMG)

Introdução: A Síndrome de Aneuploidia Variegata em Mosaico 2 (MVAS2) é uma condição rara, autossômica recessiva, causada por variantes patogênicas bialélicas no gene CEP57 localizado em 11q21. Caracteriza-se por aneuploidias em mosaico envolvendo vários cromossomos e tecidos, baixa estatura, alterações cardiovasculares e esqueléticas. Relatamos dois pacientes não relacionados, um deles com diagnóstico confirmado e outro com diagnóstico provável de MVAS2.

Objetivos: Caso 1 Paciente do sexo masculino, 23 anos, pais primos em primeiro grau, nasceu com IG 36 semanas por parto cesárea, devido a apresentação pélvica e CIUR. Evoluiu com muito baixa estatura, rizomelia, braquidactilia, hipodesenvolvimento malar, micrognatia, cifoescoliose torácica, craniossinostose coronária bilateral e persistência do canal arterial. A inteligência é normal. Tem dois cariótipos de sangue periférico (30 células) normais e o array CGH mostrou várias regiões com perda de heterozigose, sem CNVs. O Exoma evidenciou variante patogênica em homozigose no gene CEP57 (c.791C>G, p.Ser264*). Caso 2 Paciente do sexo masculino, 21 anos, pais primos em primeiro grau, nasceu com IG 35 semanas por parto cesárea, devido a CIUR. Evoluiu com muito baixa estatura, rizomelia, braquidactilia, bossa frontal, hipodesenvolvimento malar, malformações vasculares no tórax, arritmia cardíaca e infecções recorrentes. A inteligência é normal. Três cariótipos de sangue periférico apresentaram, em 15% a 43% das metáfases analisadas, anomalias cromossômicas numéricas (hipodiploides e hiperdiploides, entre 32 e 105 cromossomos) e estruturais. O array CGH mostrou regiões com perda de heterozigose, incluindo a região 11q21. No Exoma, não foram encontradas variantes significativas. O exame está em reanálise.

Resultados: DISCUSSÃO: No caso 1, a variante encontrada no gene CEP57 e considerada patogênica está relacionada a MVAS2. Existem três tipos de MVAS (1, 2 e 3) relacionadas aos genes BUB1B, CEP57 e TRIP13, respectivamente. As manifestações esqueléticas são predominantes na MVAS2, que também cursa com anomalias cranianas, alterações cardíacas e dismorfismos faciais. No caso 2, o Exoma não evidenciou variantes no gene CEP57, porém, o array mostra perda de heterozigose na região onde se localiza o gene e os cariótipos do paciente feitos em diferentes laboratórios mostraram aneuploidias variadas, em mosaicismo. Além disso, o fenótipo é muito semelhante ao do paciente do caso 1 e dos outros casos de MVAS2 descritos na literatura.

Conclusão: CONCLUSÃO: Mesmo na era genômica, a clínica permanece primordial e norteadora das condutas. O fenótipo da síndrome MVAS2 parece ser clinicamente discernível, do ponto de vista dos dismorfismos. As aneuploidias podem estar presentes no sangue periférico, ou não, já que as alterações cromossômicas ocorrem em mosaicismo.

P-156 - CASOS DE RETINOBLASTOMA DE CRIANÇAS HOSPEDADAS EM CASA DE APOIO: TEMOS ACONSELHAMENTO GENÉTICO?

MARIANA LOPES DE OLIVEIRA (UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE), LEILA LEONTINA DO COUTO BARCIA (UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE), ALINE CERQUEIRA SANTOS SANTANA (UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE), BRUNA COSTA PEREIRA DE MELO (UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE), GABRIELLE DOS SANTOS CORREIA (UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE), LETÍCIA ABREU DA SILVA (UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE), MARIA EDUARDA SILVA MENEZES (UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE), QUEZIA FALCÃO SOARES (UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE), VITOR DE OLIVEIRA BASTOS (UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE), VITÓRIA APARECIDA MONTEIRO COELHO (UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE)

Introdução: O Retinoblastoma é uma neoplasia intraocular primária que acomete a retina. Mutações no gene Rb1, localizado na região cromossômica 13q14 que inativam a proteína pRb aumentando a proliferação celular e interferindo no processo da tumorigênese. Este estudo objetiva-se em descrever três casos de crianças portadoras de retinoblastoma encaminhadas para aconselhamento genético.

Objetivos: Foram apresentados três casos de crianças lactentes e pré-escolares portadoras de retinoblastoma, sem história familiar inicialmente. Não realizaram o teste do olhinho. Um caso bilateral e outros dois unilaterais mas multifocais, os três casos foram atendidos no serviço de aconselhamento genético de uma instituição pública.

Metodologia: Pesquisa de natureza qualitativa, tipo estudo de caso de três crianças diagnosticadas com retinoblastoma cujo cenário foi a casa de apoio que hospeda crianças e familiares em tratamento oncológico que residem fora do Rio de Janeiro. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP), sob o CAE nº 07017818.9.0000.5243, conforme parecer de nº 3.302.321.

Resultados: Considerado raro, o diagnóstico é um desafio, a suspeita do retinoblastoma requer conhecimento e habilidade profissional. A leucocoria é o sinal mais frequente, pode acometer a região ocular de forma uni ou bilateral, unifocal ou multifocal. De etiologia genética, apresenta 60% de casos esporádicos e 40% hereditário, a investigação da história familiar é relevante na busca de crianças com risco hereditário. Referenciar os probandos para o serviço de aconselhamento genético, bem como orientação para toda a família é um direito adquirido no Sistema Único de Saúde (SUS) desde de 2009 através da Portaria Nº 81/2009. É mandatário nos serviços de oncologia uma equipe de aconselhamento genético. Esta prática permite o acolhimento, informação, identificação da população de risco, investigação da mutação do Rb1 com elucidação sobre hereditariedade e possibilidade de rastreamento do retinoblastoma em outros membros, mesmo na forma unilateral.

Conclusão: O estudo ressalta a importância da detecção precoce do Retinoblastoma, conferindo destaque ao “teste do olhinho”, uma prática clínica de rastreamento. Ademais, há necessidade de divulgação e conhecimento acerca desse tipo de tumor raro, estratégia na prevenção de quadros de diagnóstico tardio. O acesso ao serviço de aconselhamento genético às famílias oferecido pelo SUS ainda é restrito, e precisa ser ampliada em território nacional.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER

P-157 - PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E IDENTIFICAÇÃO DE CARACTERÍSTICAS DE HEREDITARIEDADE EM INDIVÍDUOS COM PERDA AUDITIVA DE UM INSTITUTO DE EDUCAÇÃO INCLUSIVA EM BELÉM, NO PARÁ.

LYVIA BARROS (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), WEMILLY SARRAZIN (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), ANA PAULA GUIMARÃES (UNIVERSIDADE DO ESTADO DO PARÁ), LUIZ CARLOS SANTANA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ)

Introdução: A perda auditiva de causa genética pode ser qualificada como síndrômica e não-síndrômica. A síndrômica acompanha várias anormalidades clínicas, tais como alterações cardíacas, problemas de visão, atraso cognitivo, deficiência intelectual, entre outras. A não-síndrômica ocorre quando a perda auditiva é isolada e, neste caso, há pelo menos 120 genes que podem definir a sua etiologia. A investigação do histórico de famílias afetadas por deficiências auditivas é importante para auxiliar estudos genéticos e facilitar o aconselhamento.

Objetivos: Esta pesquisa tem como objetivo investigar a frequência de deficiência auditiva nos familiares dos indivíduos portadores de surdez genética de um instituto de educação inclusiva localizado no município de Belém, no Pará, utilizando como ferramenta o heredograma tabulado para levantamento de histórico familiar.

Metodologia: O presente estudo, caracterizado como exploratório, descritivo e qualitativo, ocorreu através do uso da plataforma Google Forms, durante o mês de Abril de 2021. Foram entrevistadas 14 famílias através da aplicação de um formulário online. Para critério de seleção, foram selecionadas as turmas de 1º a 5º série escolar. Os dados foram interpretados a partir do resumo de respostas do Google Forms e as informações coletadas foram organizadas através da construção de tabelas e do heredograma tabulado no programa Microsoft Excel 2010. Foram identificados os indivíduos que apresentavam histórico familiar de deficiência auditiva, contribuindo para a elaboração de heredogramas tradicionais.

Resultados: Dos 14 alunos participantes da pesquisa, observou-se que 9 pertencem ao sexo masculino e 5 ao sexo feminino, nas faixas etárias entre 6 a 13 anos de idade. A idade de diagnóstico variou de 4 meses a 9 anos, sendo 4 anos a idade mais frequente. A maioria dos participantes (71,4%, 10/14) afirmou ter realizado o teste da orelhinha, por conseguinte, 8 afirmam que o aluno já nasceu com a perda auditiva. Entre o diagnóstico clínico e molecular, 6 afirmaram receber apenas o diagnóstico clínico e 1 relatou ter recebido diagnóstico clínico e molecular. Nenhum participante afirmou ou soube informar qual tipo de mutação poderia estar associada à perda auditiva. Os tipos de perda auditiva mais frequentes foram de grau grave a profundo. Seis participantes declararam ter pelo menos um outro caso de perda auditiva na família, sendo 66,7% destes casos no sexo feminino e 33,3% em ambos sexos.

Conclusão: O heredograma tabulado representou uma importante ferramenta neste estudo para a identificação e construção do histórico familiar das crianças investigadas, além de facilitar a apuração de outros dados importantes, como a idade de diagnóstico e sua relação com a dificuldade no desenvolvimento da fala nos casos de perda auditiva pré-lingual em crianças. Em conclusão, este estudo aponta para a importância do diagnóstico audiológico e molecular para a possibilidade de aconselhamento genético em famílias com risco para deficiência auditiva.

P-158 - ANÁLISE DA EXPRESSÃO GÊNICA DO COMPLEXO I MITOCONDRIAL NA DOENÇA DE PARKINSON

ANA GABRIELLE BISPO (LABORATÓRIO DE GENÉTICA HUMANA E MÉDICA, UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), TATIANE PIEDADE DE SOUZA (LABORATÓRIO DE GENÉTICA HUMANA E MÉDICA, UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), CAMILLE SENA DOS SANTOS (LABORATÓRIO DE GENÉTICA HUMANA E MÉDICA, UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), CAIO S. SILVA (LABORATÓRIO DE GENÉTICA HUMANA E MÉDICA, UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), GRACIVANE LOPES EUFRASEO (LABORATÓRIO DE NEUROLOGIA EXPERIMENTAL, UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), LEANDRO MAGALHÃES (LABORATÓRIO DE GENÉTICA HUMANA E MÉDICA, UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), GIORDANO BRUNO SUAREZ SOUZA (LABORATÓRIO DE GENÉTICA HUMANA E MÉDICA, UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), BRUNO LOPES DOS SANTOS LOBATO (LABORATÓRIO DE NEUROLOGIA EXPERIMENTAL, UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), ÂNDREA RIBEIRO DOS SANTOS (LABORATÓRIO DE GENÉTICA HUMANA E MÉDICA, UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), GIOVANNA C. CAVALCANTE (LABORATÓRIO DE GENÉTICA HUMANA E MÉDICA, UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ)

Introdução: As mitocôndrias desempenham importantes funções celulares, entre elas a síntese de ATP, o controle de espécies reativas de oxigênio (ROS) e a regulação do estresse oxidativo. O complexo I mitocondrial corresponde a enzima de entrada da cadeia de transporte de elétrons na cadeia respiratória mitocondrial, necessária para a geração de ATP. Disfunções na atividade deste complexo contribuem para a disfunção mitocondrial. Nesse contexto, apresentações clínicas são associadas a disfunções do complexo I, como a neuropatia óptica hereditária de Leber (LHON), Síndrome de Leigh e a Doença de Parkinson (DP). Nesse estudo, destaca-se a DP, doença neurodegenerativa caracterizada por sintomas como tremores, bradicinesia e rigidez muscular. Os sintomas da DP são decorrentes da perda de neurônios dopaminérgicos da substância negra do sistema nervoso central. Os neurônios, especialmente os dopaminérgicos nigroestriatais, apresentam uma sensibilidade a mitocôndrias disfuncionais e a distúrbios no complexo I. Além disso, evidenciou-se o uso de neurotoxinas inibidoras do complexo I, como o MPTP e rotenona, para induzir fenótipos motores parkinsonianos em modelos animais. Portanto, torna-se necessário analisar alterações genéticas no complexo I e seu papel no desenvolvimento e progressão da DP.

Objetivos: Investigar a expressão de genes do complexo I mitocondrial na Doença de Parkinson.

Metodologia: O estudo consistiu na análise *in silico* de dados de transcriptoma (realizado previamente pelo grupo de pesquisa), de pacientes com DP (caso) e indivíduos sem DP (controle), totalizando uma amostragem de 48 indivíduos. Foram identificados genes do complexo I mitocondrial diferencialmente expressos (DE) nas amostras, esses genes foram submetidos às plataformas GeneMANIA (<https://genemania.org/>), a fim de investigar redes de interações gênicas, e ao GTEx Portal (<https://gtexportal.org/>) para verificar e comparar os níveis de expressão gênica em diferentes tecidos saudáveis.

Resultados: Na identificação de genes do complexo I, encontramos genes DE quando analisamos amostras de pacientes com DP do sexo masculino, MT-ND3 e MT-ND6 estavam hipoexpressos. Alterações em MT-ND3 já foram associadas ao risco de DP, já em MT-ND6 até o momento não existiam estudos que o relacionem com a DP. Quando analisados no GeneMANIA, esses genes apresentaram interação física de 70.9%, co-expressão de 16.01%, predição de 4.96%, co-localização de 3.22%, interação genética de 2.63%, vias de ação de 1.74% e compartilhamento de domínios de proteínas de 0.55%. Além disso, quando observados através do GTEx em tecidos cerebrais e no sangue, ambos os genes se apresentaram hiperexpressos.

Conclusão: Neste estudo, foi possível identificar genes do complexo I diferencialmente expressos em pacientes com DP, contribuindo para reforçar a associação de disfunções no complexo I a essa doença, apresentando uma perspectiva relevante porém pouco explorada e auxiliando futuras pesquisas a biomarcadores eficazes para o diagnóstico e tratamento da Doença de Parkinson.

P-159 - HAMARTOMA HIPOTALÂMICO EM PACIENTE COM DISPLASIA TORÁCICA COM COSTELAS CURTAS TIPO 3 (OMIM 613091)

PATRÍCIA SANTANA CORREIA (INSTITUTO ESTADUAL DO CÉREBRO PAULO NIEMEYER), GONZALO CASTILLO PÉREZ (INSTITUTO ESTADUAL DO CÉREBRO PAULO NIEMEYER)

Introdução: Hamartomas hipotalâmicos (HH) são malformações cerebrais raras, cursando com epilepsia refratária, distúrbios comportamentais e endocrinológicos. A maioria é não síndrômica, associada a variantes somáticas em genes da via Shh ou ciliopatias, como GLI3, OFD1 e PRKACA e, mais recentemente descritos, KIAA0556, PTPN11 e DYNC2H1. Nos dois casos associados ao DYNC2H1, ambos não síndrômicos, havia uma variante germinativa e uma somática no tumor, sugerindo que variantes bialélicas em genes de ciliopatias estão associados a HH isolado. As formas síndrômicas ocorrem nas síndromes de Pallister-Hall e orofaciodigital I e VI, causadas por variantes germinativas em GLI3, OFD1 e CPLANE1, respectivamente.

Objetivos: Caso clínico: Menina, 2 anos, primeira filha de casal jovem, sem consanguinidade, história familiar negativa. Gestação sem intercorrências, detectada massa intracraniana em ultrassom. Parto cesáreo, 39 semanas, boa vitalidade, pesando 2460g(p3-p10), medindo 46cm(p3-p10), PC33cm(p10). Evoluiu com baixa estatura e atraso leve no desenvolvimento, sem convulsões ou outros sintomas neurológicos, sem alterações hormonais, sem intercorrências clínicas. Exame físico (15 meses): baixa estatura, macrocefalia relativa, face arredondada, orelhas simplificadas, base nasal aplainada, freio labial superior hipertrófico, sem freios acessórios, tórax curto e estreito, rizomelia, acromicria, sem polidactilia, prega palmar transversa bilateral, dedos dos pés sobrepostos, genitália feminina normal, ânus anteriorizado, sem sinais de puberdade. P:8640g comp:64 PC:47

Resultados: Ressonância magnética (um mês): Lesão expansiva hipotalâmica, na topografia do “tuber cinerium”, sugerindo hamartoma hipotalâmico. Repetiu exame com 11 meses e com 2 anos – houve pequena redução volumétrica da lesão. Conduta conservadora pela neurocirurgia. Ecocardiograma normal. Cariótipo 46, XX.

Painel gênico: duas variantes em DYNC2H1 (Dynein Cytoplasmic 2 Heavy Chain 1, OMIM* 603297):

- chr11:103.257.719 C > T p.Arg3525* – patogênica

- chr11:103.158.998 T > A p.Ile1450Asn – variante de significado incerto

Não foi possível demonstrar se as variantes estão em alelos diferentes, porém, considerando o quadro clínico o laboratório considerou alta a probabilidade de estarem em trans. Pelo mesmo motivo a VUS também foi considerada como de alta probabilidade de estar associada ao quadro. Variantes bialélicas neste gene associam-se à displasia torácica com costelas curtas com/sem polidactilia tipo 3 (SRTD3), condição compatível com o fenótipo.

Conclusão: Não há relatos de HH na SRTD3 na literatura, mas foram descritas variantes bialélicas somáticas em DYNC2H1 em HH isolado e pode ocorrer HH em outras ciliopatias. A evolução favorável observada no caso é atípica, podendo ser uma característica do HH relacionado ao DYNC2H1. O relato contribui para o conhecimento acerca dos HH e expansão do fenótipo da SRTD3.

P-160 - COFFIN-SIRIS SYNDROME: SOX11 MUTATIONS AND DEVELOPMENTAL DISORDER.

ÉRICA CAMPAGNOLO (FACULDADE DE MEDICINA SÃO LEOPOLDO MANDIC), ANA MONDADORI DOS SANTOS (FACULDADE DE MEDICINA SÃO LEOPOLDO MANDIC), CAROLINA FISCHINGER MOURA DE SOUZA (SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE.), TÁRSIS PAIVA VIEIRA (DEPARTAMENTO DE MEDICINA TRANSLACIONAL – LABORATÓRIO DE CITOGENÉTICA HUMANA E CITOGENÔMICA, FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS), BEATRIZ SCHINCARIOL-MANHE (DEPARTAMENTO DE MEDICINA TRANSLACIONAL – LABORATÓRIO DE CITOGENÉTICA HUMANA E CITOGENÔMICA, FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS), ANDRÉ PESSOA (HOSPITAL INFANTIL ALBERT SABIN E UNIVERSIDADE ESTADUAL DO CEARÁ - UECE)

Introdução: Coffin-Siris Syndrome (CSS) has an estimated prevalence of less than 1:1,000,000 live births, and is phenotypically characterized by hypoplasia of the distal phalanx or nail of the fifth and additional digits, developmental or cognitive delay of varying degree, hypotonia, hirsutism/hypertrichosis, and sparse scalp hair. It is caused by heterozygous mutations in at least twelve different genes, including the SOX11.

Objetivos: Subject 1: A 7-year-old boy was evaluated by a medical geneticist for developmental delay. At 3 years, speech delay motivated auditory evaluation with functional alteration of the auditory nerve and auditory pathways at the level of the brainstem bilaterally. At 7 y. the clinical and dysmorphological evaluation showed head circumference of 49 cm (z-score < - 2.5), dysmorphic features including long eyelashes, epicanthus, upslanted palpebral fissure, everted upper and lower lip vermilion, gingival overgrowth, aplasia of fifth fingernail, clinodactyly of the 5th finger, microorchidism, micropenis, and nasal voice. Whole exome sequencing identified a heterozygous variant – c.323A>C, p.Lys108Thr - in the SOX11 gene (SRY-Box Transcription Factor 11, OMIM * 600898), confirmed by Sanger in the patient and absent in parents, considered de novo and classified as likely pathogenic (PM2, PM6, PP2, PP3). Subject 2: A 3-year-old boy, 3rd child of a non-consanguineous couple. At birth, was noted micropenis, and for this reason, he was referred for genetic investigation. He presented developmental delay with hypotonia and poor visual tracking. The cephalic control was at 4 m., sitting at 10 m., and independent walking at 2 y. Physical examination showed oculomotor apraxia, widow's peak, arched eyebrows, downturned corners of the mouth, high palate, micropenis, syndactyly on 2nd and 3rd toes, hypoplastic nails of the 5th finger, and hypoplastic toes. Whole exome sequencing showed a heterozygous and de novo variant in the SOX11 - c.167T>G p.Phe56Cys- classified as likely pathogenic (PM2, PM6, PP2, PP3).

Resultados: CSS is inherited in an autosomal dominant manner. Most affected individuals reported to date have a de novo variant. The diagnosis is established in a proband with suggestive findings and a heterozygous pathogenic variant in genes identified by molecular genetic testing. The SOX11 variation is only in 2% of the cases. In CSS, molecular investigation is essential for differential diagnoses due to similar clinical findings, such as swallowing disorders, hearing and visual impairment, seizures, tics, hypotonia, behavioral abnormalities such as hyperactivity, aggressiveness and occasionally autistic features.

Conclusão: The diagnosis is necessary for clinical follow-up, screening, supportive therapies and adequate genetic counseling. Finally, when the diagnosis is made through molecular testing, it is possible to properly guide the family members and provide the necessary clinical follow-up to the patient, tracking the characteristic comorbidities of the syndrome.

P-161 - HETEROGENEIDADE GENÉTICA DAS MALFORMAÇÕES DE VASOS LINFÁTICOS

ATMIS MEDEIROS HAIDAR (UNIFESP), CYNTHIA CRISTINA RODRIGUES NEMÉSIO (UNIFESP), CECÍLIA MICHELETTI (UNIFESP, LABORATÓRIO DLE/GRUPO PARDINI), MATEUS DE OLIVEIRA TORRES (UNIFESP, LABORATÓRIO DLE/GRUPO PARDINI), THIAGO RODRIGUES CAVOLE (LABORATÓRIO DLE/GRUPO PARDINI), ANA EDUARDA SARAIVA PEREIRA CAMPOS (LABORATÓRIO DLE/GRUPO PARDINI), EDUARDO PERRONE (UNIFESP, RARE GENOMES PROJECT CONSORTIUM), BETÂNIA MACHADO LOURES (LABORATÓRIO DLE/GRUPO PARDINI), MARINA DE FRANÇA BASTO SILVA (RARE GENOMES PROJECT CONSORTIUM), CAROLINA ARAUJO MORENO (RARE GENOMES PROJECT CONSORTIUM)

Introdução: As malformações de vasos linfáticos (ML), segundo a International Society for the Study of Vascular Anomalies, podem ser classificadas em grupos, como: ML císticas, ML generalizadas, Linfedemas Primários (LP)s, entre outros. No grupo de LP, têm sido elucidadas causas genéticas variadas nos últimos anos.

Objetivos: Nas interconsultas de genética médica, em UTI Pediátrica e Neonatal de Hospital Universitário, foram avaliados três pacientes internados devido a complicações de LP. Paciente 1: sexo feminino, 4 anos de idade, filha única de casal não consanguíneo, sem antecedentes familiares de relevância, com edema de membros inferiores aos 7 meses. Apresentou diversas internações por complicações. Aos 3 anos de idade, derrame pleural recidivante necessitando de pleurodese, além de ascite de difícil controle. Aos 4 anos de idade, foi diagnosticada com linfangiectasia intestinal. Paciente 2: sexo masculino, 3 meses de idade, segundo filho de casal não consanguíneo, irmã falecida aos 3 meses de vida com quadro semelhante ao paciente. Apresentou hidropsia fetal sendo descartadas causas renais e cardíacas. Internado aos 3 meses devido a ascite importante e derrame pericárdico, quando foi feito também o diagnóstico de linfangiectasia intestinal. Paciente 3: recém-nascida sexo feminino, filha de casal não consanguíneo, diagnóstico intra-útero de hidropsia fetal. Nascida pré-termo tardio, sofrimento fetal agudo, com necessidade de reanimação e drenagem torácica bilateral ao nascimento. Após as avaliações clínicas, realizado exoma completo dos pacientes 1 e 2, sendo identificada na paciente 1 uma variante em heterozigose no gene TIE1, classificada como variante de significado incerto (VUS). No paciente 2, não foram identificadas variantes de significado clínico. Na paciente 3, foi realizada genoma, sendo identificada uma variante em heterozigose no gene FLT4, classificada como VUS.

Resultados: O linfedema primário é um grupo de patologias decorrentes da alteração do sistema linfático, seja por defeitos no seu desenvolvimento ou por disfunção a nível celular. Cerca de 75% dos casos de linfedema primário ainda não possuem gene conhecido. A dificuldade na determinação etiológica traz angústia à família e equipe de profissionais de saúde, pelas dificuldades em manejo clínico e gravidade. Estudos com descrição de fisiopatologia, da função e das alterações linfáticas têm trazido novas possibilidades de definição de genes envolvidos, entre eles o gene TIE1 e FLT4, nos quais encontramos variantes nos Pacientes 1 e 3. O gene TIE1, de herança autossômica dominante (OMIM 619401), foi recentemente descrito em 5 casos. O gene FLT4 é associado à Doença de Milroy ou malformação linfática tipo 1 (OMIM 153100), de herança autossômica dominante.

Conclusão: O esclarecimento de etiologia genética das ML, e mais ainda dos LP, trará a oportunidade de perspectivas terapêuticas futuras e a oportunidade de aconselhamento genético para as famílias.

P-162 - CARACTERIZAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA DAS DOENÇAS RARAS NO BRASIL: DADOS DA REDE NACIONAL DE DOENÇAS RARAS

BIBIANA MELLO DE OLIVEIRA (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE, UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), FILIPE ANDRADE BERNARDI (UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), JOÃO FRANCISCO BAIOSCHI (UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), ANGELINA XAVIER ACOSTA (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROF. EDGARD SANTOS – UFBA), NEY CRISTIAN AMARAL BOA SORTE (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROF. EDGARD SANTOS – UFBA), VICTOR FERRAZ (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO – HCFMRP), IDA VANESSA DOEDERLEIN SCHWARTZ (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE, UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), DOMINGOS ALVES (UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), TÊMIS FÉLIX (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), REDE NACIONAL DE DOENÇAS RARAS (RARAS) (REDE NACIONAL DE DOENÇAS RARAS)

Introdução: Dados epidemiológicos sobre doenças raras (DR) no Brasil ainda são limitados e restritos a distúrbios específicos. Para suprir essa lacuna, a Rede Nacional de Doenças Raras (RARAS) foi estabelecida em 2020, com a finalidade de coletar dados epidemiológicos de DR em 40 centros distribuídos no país, incluindo Hospitais Universitários, Serviços de Referência em Triagem Neonatal e Serviços de Referência em Doenças Raras. Esta iniciativa teve duas fases realizadas: (1) coleta retrospectiva de casos atendidos em 2018-2019 e (2) coleta prospectiva de casos atendidos em 2022.

Objetivos: Caracterizar a população com diagnóstico ou suspeita de DR que recebeu assistência nos centros participantes entre 2018 e 2019 (Fase 1).

Metodologia: Censo populacional retrospectivo em 34 serviços de saúde da RARAS de todas as regiões do Brasil referente aos atendimentos realizados entre 2018 e 2019. Dados demográficos, clínicos, diagnóstico e tratamento foram coletados utilizando um protocolo padrão no REDCap.

Resultados: Um total de 12.530 participantes de 34 centros foram incluídos. A maioria era do sexo feminino (50,6%) com média de idade 24,9 anos. Quanto à cor, predominaram parda (47,4%) e branca (45,9%). Quanto à região de residência, 33,6% residiam no Sudeste, seguido de Nordeste (32,0%), Sul (16,9%), Centro-Oeste (12,1%) e Norte (5,2%). 63,2% tinham um diagnóstico confirmado e, destes, 52,2% tinham um diagnóstico etiológico. Fenilcetonúria, Fibrose cística e Acromegalia foram os diagnósticos mais frequentes. Os sinais e sintomas prevalentes foram Atraso global do desenvolvimento (n=1246), Convulsão (n=734) e Baixa estatura (n=678). O tempo médio entre a manifestação do primeiro sintoma e a confirmação diagnóstica foi de 4,5 anos. A taxa de recorrência familiar foi de 21,6% e, de consanguinidade, 6,4%. As modalidades de tratamento incluíram terapia medicamentosa (55,0%) e reabilitação (15,6%). O Sistema Único de Saúde foi o principal financiador do diagnóstico (84,2%) e dos tratamentos (86,7%). Hospitalizações ocorreram em 44,5% dos casos, sendo as causas mais frequentes Acromegalia e Osteogênese imperfeita. A taxa de mortalidade nesta população foi de 1,5%, e a média da idade de óbito foi de 29,8 anos, com Doença do Neurônio Motor e Fibrose Cística como principais causas de óbito.

Conclusão: Este estudo apresenta os primeiros dados de abrangência nacional sobre o cuidado prestado a indivíduos com DR no Brasil, enfatizando a importância da colaboração entre serviços especializados. O estabelecimento de uma infraestrutura nacional de coleta de dados representa um passo significativo para aprimorar a compreensão e o manejo das DR no Brasil. A rede de serviços especializados, que inclui Serviços de Referência para Triagem Neonatal, pode estar associada à maior prevalência de Fenilcetonúria e Fibrose cística. O projeto tem continuidade prospectiva e longitudinal em andamento. Espera-se que esses esforços possam impactar as políticas de saúde, a alocação de recursos e a qualidade de vida dos indivíduos com DR.

P-163 - O CONHECIMENTO DA GENÉTICA DO CÂNCER DE MAMA NO CEARÁ SALVANDO VIDAS

MARIA DENISE FERNANDES CARVALHO DE ANDRADE (UECE, HGCC E UNICHRISTUS), PEDRO BARBOSA OLIVEIRA (UECE), DAVI KURTI MARQUES CARVALHO (ESTÁCIO), KRISHNAMURTI DE MORAIS CARVALHO (UECE), ANA LUIZA GOMES CASTELO (UNICHRISTUS), ISABELLA FERNANDES CARVALHO (UNICHRISTUS), ANTONIO SIDNEL GOMES ALVES (UECE), VYTOR ALVES LAVOR (UECE), ISABELLE HOLANDA (UNICHRISTUS), ELLAINE DÓRIS FERNANDES CARVALHO (UNICHRISTUS, HGCC)

Introdução: O câncer de mama é a neoplasia mais comum entre as mulheres no mundo e no Brasil, depois do de pele não melanoma. Os fatores de risco mais importantes são: predisposição genética, exposição a estrógenos, radiação ionizante, baixa paridade e história de hiperplasia mamária atípica. A mutação nesses genes aumenta de 60% a 85% o risco de apresentar câncer de mama ao longo da vida.

Objetivos: O objetivo desta pesquisa foi identificar as principais mutações nos genes BRCA1 e BRCA2 em pacientes com câncer de mama no Estado do Ceará em um serviço de referência que fornecia os kits diagnósticos.

Metodologia: Foram selecionadas 109 pacientes, com um total de 39 mutações identificadas em 35 pacientes (04 pacientes com 02 mutações) entre 2019 e 2022 em um Centro de Referência de Genética em Fortaleza Ceará (GenClinics) e realizado um estudo descritivo das mutações encontradas em todas as pacientes com diagnóstico na biópsia de câncer de mama independente da imunohistoquímica.

Resultados: Foram identificadas 18 mutações no gene BRCA2 e 24 mutações foram caracterizadas como definitivamente patogênicas, sendo que a maioria dessas mutações ocasionava alteração na matriz de leitura (13 mutações). Foram descritas 10 mutações com caráter indeterminado. Considerando apenas as mutações com caráter patogênico, foi calculada uma prevalência de 22,01% na população estudada. Houve descrição de duas pacientes com a mesma variante do tipo frameshift no gene BRCA1 c.5266dupC (p.Gln1756Profs), três pacientes com a mesma variante no gene BRCA2 – c.4808delA (p.N1603Tfs*14) e a repetição da de variantes do gene BRCA1 – c.5074+2T em 06 pacientes, sendo esta última responsável por uma alteração no sítio do splicing. Após os resultados encontrados estamos em fase de sugerir a vinda de pacientes parentes de primeiro grau para mutações patogênicas, e um dos Aconselhamentos Genéticos já favoreceu uma irmã de paciente portadora assintomática de mutação patogênica rara que não possuía condições de realizar o exame completo de Painel Genético de Câncer de Mama mas, pode realizar o exame da mutação específica aqui do Ceará por um custo mínimo (em torno de 400 reais) que a fez procurar mastectomia total preventiva encontrando em biópsia pós cirúrgica indícios de células atípicas.

Conclusão: Conclui-se que: 1) há variação do perfil de mutações descrito na população do Ceará diferindo do resto do país e que tal resultado pode ser útil para melhor orientação terapêutica favorecendo um Aconselhamento Genético mais individualizado para estas pacientes 2) Realizar o trabalho de AG preventivo com os familiares assintomáticos portadores de mutações deletérias pode tornar-se um importante trabalho de saúde pública preventiva no Brasil.

P-164 - FIBRODISPLASIA OSSIFICANTE PROGRESSIVA (FOP): COMO TRATAR. RELATO DE CASO E REVISÃO DA LITERATURA.

BEATRIZ QUEIROZ SANCHES DE OLIVEIRA (UNIMES), ANDRÉ ELIAS MATINELLI (UNIMES), LUANA RAMOS PASIN RANGEL (UNIMES), BEATRIZ RADZVILAVICIUS WALLER (UNIMES), THIAGO YUUKI KUROIWA (UNIMES), JULIA SANCHES EMERENCIANO (UNIMES), MILENY ESBRAVATTI STEPHANO COLOVATI (UNIMES), MIRLENE CECILIA SOARES PINHO CERNACH (UNIMES)

Introdução: A fibrodisplasia ossificante progressiva (FOP) é uma doença genética rara de caráter autossômico dominante com prevalência mundial de 1 para 2 milhões de nascimentos. É causada por uma mutação de ganho de função no gene do receptor tipo I da activina A (ACVR1, também conhecido como activin-like kinase 2 [ALK2]), que codifica o receptor tipo I da proteína morfogenética óssea (BMP), alterando o processo da osteogênese. Trata-se de uma patologia complexa que induz a formação de ossos ectópicos em tecidos moles, comprometendo as articulações e prejudicando a capacidade respiratória e de locomoção dos indivíduos afetados.

Objetivos: RELATO DE CASO: M. P. M., sexo feminino, foi inicialmente avaliada aos 8 anos de idade, filha de casal não-consanguíneo. Apresentava queixa de nódulos endurecidos distribuídos no corpo e rigidez articular acompanhada de dor na região do ombro direito há 5 meses. O diagnóstico clínico de FOP foi estabelecido devido as exostoses ósseas na escápula e clavícula direitas e ossificação ectópica reveladas no exame radiológico. Nos retornos ambulatoriais nos anos recorrentes (10-15 anos de idade) observou-se progressão da FOP com presença de distúrbio respiratório leve (espirometria), lesões ósseas ao longo da coluna e tendinoses nas regiões proximal e distal da tíbia, edema do membro inferior direito acompanhado de dor e endurecimento da parte posterior da coxa. Aos 19 anos e 4 meses, retornou com quadro da doença avançado, apresentando alta rigidez dos membros inferiores, com locomoção limitada.

Resultados: Os achados clínicos e radiológicos e o processo progressivo de calcificação de partes moles, é muito característico dessa doença e permitiu o estabelecimento do diagnóstico clínico. Atualmente, um novo enfoque dos estudos das doenças genéticas tem se voltado para o tratamento, porém até hoje, um tratamento específico para a FOP ainda não foi estabelecido. No entanto, medidas de suporte podem ser adotadas para garantir melhor qualidade de vida da paciente. Os tratamentos cirúrgicos devem ser evitados, pois há grande chance de gerar novas lesões durante o processo de cicatrização agravados pelo processo inflamatório. A administração de medicamentos e imunização, por via intramuscular são contraindicadas pois podem desencadear a doença. Entre os tratamentos medicamentosos, corticosteróides podem ser utilizados em processos inflamatórios agudos. Os antiinflamatórios não esteróides parecem ter ação com melhora da dor, e edema. Atualmente, o palovarotene (PVO), um agonista gama seletivo do receptor do ácido retinóico biodisponível por via oral, demonstrou eficiência na redução da ossificação progressiva mostrando-se promissor no tratamento dessa doença.

Conclusão: A fibrodisplasia ossificante constitui uma doença progressiva e incapacitante. A elaboração de um tratamento, instituído precocemente, que possa melhorar a qualidade de vida desses pacientes é imprescindível.

P-165 - DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DE DOENÇAS LISSOSSÔMICAS EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA NO SUL DO BRASIL: 40 ANOS DE EXPERIÊNCIA.

KRISTIANE MICHELIN TIRELLI (HCPA-UFRGS), FERNANDA MEDEIROS SEBASTIÃO (HCPA-UFRGS), FERNANDA BENDER PASETTO (HCPA-UFRGS), INAMARA MORAES (HCPA-UFRGS), FRANCIELE LOPES (HCPA-UFRGS), MARIANA PETERS (HCPA-UFRGS), FRANCIELE TRAPP (HCPA-UFRGS), IDA VANESSA DOEDERLEIN SCHWARTZ (HCPA-UFRGS), ROBERTO GIUGLIANI (HCPA-UFRGS)

Introdução: As doenças lisossômicas (DLs) compreendem um grupo de mais de 50 condições genéticas progressivas causadas por um defeito no lisossomo. Geralmente resultam de uma deficiência em uma enzima envolvida na degradação de macromoléculas. As DLs apresentam muitas manifestações clínicas, incluindo hidropsia fetal, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, dismorfias, hepatoesplenomegalia e anormalidades musculoesqueléticas. As características clínicas variam de leve a grave, e na maioria dos casos não são evidentes no nascimento se tornando aparentes geralmente na infância dificultando sua identificação precoce e como consequência gerando um atraso significativo entre o início da doença e o diagnóstico. A maioria dos casos apresenta manifestações graves, e baixa expectativa de vida. Em 1982, foi estabelecido no sul do Brasil no Serviço de Genética Médica (SGM) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), um laboratório de referência para Erros Inatos do Metabolismo (EIM).

Objetivos: Relatar a experiência deste laboratório de referência para o diagnóstico de DLs.

Metodologia: Foram analisados prontuários e exames laboratoriais de indivíduos diagnosticados com DLs no SGM/HCPA no período de 1982 a 2022. Para alguns casos, a investigação de DLs foi iniciada por triagem na urina, com quantificação e eletroforese de glicosaminoglicanos (GAGs). As cromatografias de oligossacarídeos e sialiloligosacarídeos, ensaios de quitotriosidase no plasma e outros procedimentos selecionados foram realizados de acordo com a suspeita clínica. Os diagnósticos foram confirmados por ensaios enzimáticos específicos e/ou pela identificação de mutações patogênicas, a partir de amostras de sangue impregnado em papel filtro (SIPF), plasma, leucócitos e fibroblastos.

Resultados: De 1982 a 2022, foram investigados 92.438 pacientes de alto risco para EIM, encaminhados por diversos serviços de diferentes regiões do Brasil e outros países da América Latina, África e Ásia. Nesse período, o diagnóstico de DLs foi confirmado em 4089 (4,42%). As DLs mais comuns diagnosticadas foram doença de Gaucher (833), MPS II (485), MPS VI (330), MPS I (283), Niemann-Pick C (248), Niemann-Pick A/B (241), MPS IVA (238), gangliosidose GM1 (188), leucodistrofia metacromática (179), doença de Tay-Sachs (177), doença de Krabbe (140), MPS IIIB (125), doença de Fabry (121), lipofuscinose ceróide 1 e 2 (90), MPS IIIA (80), MPS IIIC (75), doença de Pompe (69), Mucopolidose (50), doença de Sandhoff (32), MPS VII (28), Galactosialidose (20), deficiência de lipase ácida (14), Silaidose (14), MPS IVB (13), deficiência múltipla de sulfatases (10), fucosidose (4) e MPS IIID (2).

Conclusão: Esses resultados indicam que os DLs, embora raras, são frequentes quando a investigação se concentra em laboratórios de referência e fornece informações importantes para as autoridades de saúde planejarem o atendimento a estes pacientes com terapias específicas disponíveis e aquelas que estão sendo desenvolvidas.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER

P-166 - ANÁLISE DE VARIANTE DE SIGNIFICADO CLÍNICO INCERTO ASSOCIADO A MICROCEFALIA

MARTA WEY VIEIRA (FCMS/PUC-SP), CAROLINE OLIVATI (), MARIO LEVY FILHO (FCMS/PUC-SP)

Introdução: A microcefalia, caracterizada pela circunferência occipitofrontal (OCF) reduzida, quanto à etiologia, pode ser denominada microcefalia primária hereditária (MCPH), cujo gene MCPH1 é um dos principais envolvidos, que alterado, além da microcefalia, propicia o atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, epilepsia e deficiência intelectual. Entretanto, no locus do gene MCPH1 podem ocorrer diversos tipos de mutações, denominadas pelo Colégio Americano de Genética Médica e Genômica (ACMG) como variantes, classificadas como benignas, provavelmente benignas, de significado incerto (VUS), provavelmente patogênicas e patogênicas, determinando se a mutação define o diagnóstico. Todavia, ainda há variantes, como as VUS, que não definem um diagnóstico, mesmo quando o quadro indica uma mutação deletéria.

Objetivos: ESM, 9 anos, masculino, encaminhado para avaliação genético-clínica devido atraso do desenvolvimento neuropsicomotor e alteração de comportamento. Terceira gestação de um casal não-consanguíneo. Nos antecedentes familiares, um primo materno com deficiência intelectual e prima paterna com anencefalia. Nos gestacionais houve episódios de infecção do trato urinário, com uma internação por este motivo e uso de antibióticos. Parto vaginal, peso ao nascer 3950g, comprimento 50cm, perímetro cefálico 33,5cm, sem referência ao Apgar. Desenvolvimento neuropsicomotor atrasado desde o nascimento. Ao exame, microcefalia, baixa implantação de cabelos na fronte, hipertelorismo ocular e pregas epicânticas, fendas palpebrais oblíquas para cima, retrognatismo, língua protusa, palato alto, hipertelorismo mamilar, prega palmar incompleta à direita, braquidactilia, hiperextensibilidade articular, hipotonia generalizada. Foram realizados cariótipo, 46, XY, e exoma, com variante provavelmente patogênica, em heterozigose, em MCPH1, de herança paterna, ausente no banco de controle populacionais, que preditores in silico indicam ser deletéria, e uma VUS, em MCPH1, em heterozigose de herança materna, presente no banco de controles populacionais, reportada no ClinVar. Com isso, o quadro é compatível com Microcefalia (CID:Q02), de provável etiologia genética.

Resultados: Com o estabelecimento da classificação segundo a ACMG, às variantes genéticas passam a ser periodicamente reclassificadas. A microcefalia de etiologia genética, doença autossômica recessiva, cujas mutações são herdadas de ambos os pais, de caráter patogênico, o que não ocorre no caso, uma vez que a mutação paterna é provavelmente patogênica, e a materna de significado incerto. Nisso, a VUS possui os requisitos para que se considere uma reclassificação nos bancos de dados populacionais.

Conclusão: Diante disso, aventou-se uma provável microcefalia de etiologia genética, investigada com o exoma, que evidenciou mutações em MCPH1, porém apenas uma com patogenicidade. Considera-se a possibilidade da variante de significado incerto ser reclassificada, adequando-a ao seu caráter patogênico evidenciado.

P-167 - FOXP1-RELATED SYNDROME ASSOCIATED WITH MACROCEPHALY AND EXTREME BEHAVIOR ALTERATIONS: NEW VARIANT DESCRIPTION

RENÊ ELIOMAR PINHEIRO DIÓGENES (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO RIBEIRÃO PRETO), JHONATAN WENDEL DE SOUZA DOS SANTOS (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO RIBEIRÃO PRETO), PAULO VICTOR ZATTAR RIBEIRO (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO RIBEIRÃO PRETO), LISANDRA LETÍCIA PALARO (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO RIBEIRÃO PRETO), ARTHUR ARENAS PERICO (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO RIBEIRÃO PRETO), CAROLINA ALMEIDA SILVA BALLUZ (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO RIBEIRÃO PRETO), WENDYSON DUARTE DE OLIVEIRA (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO RIBEIRÃO PRETO), BRUNO JHONATAN COSTA BORDEST LIMA (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO RIBEIRÃO PRETO), LISANDRA MESQUITA BATISTA (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO RIBEIRÃO PRETO), RARE GENOMES PROJECT CONSORTIUM (HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN)

Introdução: It is known that FOXP1-related Syndrome is an autosomal dominant disorder associated with delayed neurodevelopment, intellectual disability associated with dysmorphic facial features, language and speech impairments and abnormal behavior with or without autistic features. The current estimated prevalence is less than 1:1.000.000 live births. To date, there are only thirty-six documented cases in scientific literature.

Objetivos: A 13-year-old girl who started a genetic investigation because of delayed neurodevelopment, speech impairment, macrocephaly, severe intellectual disability, and abnormal behavior. She was born prematurely at 36 weeks due to polyhydramnios, but without complications via cesarean operation. Her birth length was 46cm, birth weight was 2855g, and cephalic perimeter 35cm. During her childhood presented with development delay, still not speak sentences, and to get attention of her relatives, she exhibits an agitated behavior. Today she remains with severe intellectual disability. As other important manifestations, she presented supratentorial ventriculomegaly, epilepsy and behavior alterations such as aggressivity and child gratification disorder. She also presented with karyotype revealing 46,XX as result. As dysmorphic findings we could notice: macrocephaly, slight frontal bossing, hemangioma on the face, low nasal root, telecanthus, bilateral epicanthus, brachydactyly and clinodactyly of fifth finger. She has no history of genetic diseases in her family.

Resultados: She was submitted to a genome sequencing, and it found a likely pathogenic variant c.1429-1G>A p.(?) in heterozygous in the FOXP1 Gene, compatible with the diagnosis of intellectual developmental disorder with language impairment with or without autistic features FOXP1-related.

Conclusão: We described the clinical case of a patient presenting with many of the common features of the FOXP1-Related Syndrome. A comparison of our patient's phenotype with previously reported cases showed similarities, including severe speech delay, facial features, epilepsy and intellectual disabilities. Some findings in our patient were not seen in other case reports about other pathogenic variants such as important macrocephaly, benign idiopathic infantile dyskinesia and extreme aggressivity. Multiple cases of intellectual disability related syndromes are described every year, the finding of a new variant of one of the genes most associated with these alterations, the FOXP1 gene, shows the importance of differential diagnosis and clinical examination in boys and girls with intellectual disabilities. With that clinical case in mind, it is certain that further detailed reports are needed to better characterize the spectrum associated with this new variant of this condition, and to help clinicians to assist their patients comprehensively. This research was made possible through access to the data and findings generated by the Rare Genomes Project.

P-168 - RELATO DE APRESENTAÇÃO CLÍNICA DE AIJ EM PACIENTE COM DELEÇÃO 18Q22.3-Q23.

JÚLIA LÔNDERO HELENO (DEPARTAMENTO DE MEDICINA TRANSLACIONAL, ÁREA DE GENÉTICA MÉDICA E MEDICINA GENÔMICA, FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS, UNICAMP), NABILA BELLEZZIA (DEPARTAMENTO DE REUMATOLOGIA, ORTOPEdia E TRAUMATOLOGIA, FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS, UNICAMP), SIMONE APPENZELLER (DEPARTAMENTO DE REUMATOLOGIA, ORTOPEdia E TRAUMATOLOGIA, FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS, UNICAMP), VERA LÚCIA GIL-DA-SILVA-LOPES (DEPARTAMENTO DE MEDICINA TRANSLACIONAL, ÁREA DE GENÉTICA MÉDICA E MEDICINA GENÔMICA, FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS, UNICAMP)

Introdução: Artrite reumatóide juvenil (AIJ), dentro das doenças inflamatórias com características auto-imunes, já foi descrita associada à diversas condições genéticas, como nas síndromes de Klinefelter, Turner e Down e em síndromes de microdeleções, como nas deleções envolvendo o cromossomo 18.

Objetivos: MCMA, 17 anos, primeira filha de casal não consanguíneo, sem antecedentes obstétricos relevantes, nasceu de parto cesáreo, a termo e adequada para idade gestacional. Hipotonia inicial com dismorfismos, que levaram à investigação por Cariótipo de sangue periférico por bandamento G e resolução de 500 bandas, que resultou 46,XX, del(18)(q22) [16]. Posteriormente realizado hibridização genômica comparativa em Arrays (array SurePrint G3 8x60k, Agilent Technologies®) a partir de DNA extraído de leucócitos e linfócitos do sangue periférico, que resultou arr[hg19]18q22.3-q23(71,409,603-77,982,126)1x. Cariótipos dos pais normais. Ecocardiograma aos 2 anos com comunicação interatrial ostium secundum com discreta a moderada repercussão hemodinâmica, operado, US renal sem alterações e avaliação otorrinolaringológica sem alterações. Entre três e quatro anos, teve quadro com edema generalizado, sem sinais flogísticos, e com melhora espontânea. Aos 8 anos, foi notada alteração de marcha e de formato das mãos, e aos 10 anos fraqueza em mãos. Na investigação, evidenciado anti-CCP3 373,6 (VR <17), e diagnóstico de AIJ realizado por reumatologista. Não houve progressão com deformidades articulares e episódios de dores são autolimitados e doença atualmente bem controlada com adalimumabe.

Resultados: AIJ vem sendo observada em diversas alterações envolvendo o cromossomo 18, desde deleções do braço curto, braço longo ou cromossomo 18 em anel, com ampla variabilidade de apresentação clínica. Em revisão da literatura, AIJ tem muitos fatores genéticos que afetam sua patogênese, incluindo os genes CD226 e CD40, sendo que o gene CD226 possui localização genômica em chr18:69,831,158-69,961,803 (GRCh38/hg38), localizado em 18q22.2.

Conclusão: A haploinsuficiência do gene CD226 pode explicar o quadro reumatológico em paciente com deleção envolvendo a região 18q22.2

P-169 - DELEÇÃO INTRAGÊNICA NO AUTS2 EM INDIVÍDUO COM COMPORTAMENTO AUTÍSTICO E DEFICIÊNCIA INTELECTUAL

JÚLIA LÔNDERO HELENO (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS (UNICAMP)), ANTONIA PAULA MARQUES DE FARIA (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS (UNICAMP)), TÁRSIS PAIVA VIEIRA (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS (UNICAMP)), CARLOS EDUARDO STEINER (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS (UNICAMP))

Introdução: Os rearranjos genômicos envolvendo AUTS2 (7q11.22), assim como as variantes de sequência neste gene, estão associados ao autismo e à deficiência intelectual (DI) sindrômicas, mas com evidências limitadas atualmente.

Objetivos: Paciente do sexo masculino, 14 anos, 2º filho de casal jovem não consanguíneo. Pré-natal iniciado com quatro semanas, hemorragia no 2º trimestre, sorologias e USG normais. Nasceu por parto cesáreo às 39 semanas, sendo relatados circular de cordão e líquido amniótico meconial, RNT-AIG, Apgar 8/9, triagem neonatal normal, teste do pezinho normal, alta com dois dias de vida. Evoluiu com atraso global do neurodesenvolvimento e realiza terapias de reabilitação desde seis anos (fonoterapia, TO e fisioterapia), também apresentando ansiedade, disfemia, comportamento autístico e DI. Ao exame físico, peso e estatura adequados em relação às curvas para idade, sendo evidenciados microcefalia, hipertelorismo, fendas palpebrais oblíquas para baixo, sobrancelhas rarefeitas em terço distal, ptose palpebral bilateral, estrabismo divergente à direita, nariz adunco, boca pequena com lábios volumosos, palato alto, aumento de distância intermamilar, dedos das mãos longos e finos, finger pads, prega palmar transversal única incompleta à direita, dedos longos e finos nos pés, genitália sem alterações, estadió puberal G5P5. O ecocardiograma teve resultado normal.

Metodologia: Foram realizados cariótipo com bandamento G, resultado 46,XY[20], pesquisa para a mutação da síndrome do X-frágil, com 25 repetições, considerada normal e posteriormente, a análise cromossômica por microarray (CMA), utilizando o chip 750K da Affymetrix, que revelou uma deleção na região 7q11.22 (70169356-70257794) (hg 19) de 88Kb, em heterozigose e uma duplicação na região 15q13.3 (32037769-32635959) (hg19) de 598 Kb em heterozigose, ambas classificadas, inicialmente, como variantes de significado incerto (VUS).

Resultados: A deleção em 7q11.22 inclui os éxons 7 a 19 do gene AUTS2, e a reanálise, de acordo com as recomendações atuais para classificação de variações no número de cópias, do American College of Medical Genetics (ACMG) e Clinical Genome Resource (ClinGen), permitiu a reclassificação desta deleção como provavelmente patogênica.

Conclusão: Em revisão da literatura, uma coorte de 49.684 indivíduos identificou 24 microdeleções que afetam pelo menos um éxon do gene AUTS2, bem como uma translocação e uma inversão, cada uma com um ponto de interrupção dentro do AUTS2. Estudo comparativo de 17 dos indivíduos identificou um fenótipo sindrômico variável, incluindo DI, autismo, baixa estatura, microcefalia e dismorfismos faciais, sendo os mais relatados hipertelorismo, ptose palpebral, fissuras palpebrais curtas, filtro labial curto e/ou apagado, boca estreita e micrognatia. O presente caso apresenta sobreposição clínica compatível com o fenótipo descrito nas deleções exônicas envolvendo AUTS2, reforçando o papel crítico deste gene para uma forma sindrômica de transtorno do espectro autístico.

P-170 - SEARCHING FOR BIOMARKERS TO PREDICT THERAPEUTIC RESPONSE TO CHECKPOINT INHIBITORS IN LUNG ADENOCARCINOMA: AN EXPLORATORY ANALYSIS

GUILHERME DANIELSKI VIOLA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), TIAGO FINGER ANDREIS (HOSPITAL MOINHOS DE VENTO), THAYNE WOYCINCK KOWALSKI (HOSPITAL DE CLINICAS DE PORTO ALEGRE), BRUNO DA SILVEIRA CORRÊA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), ARTHUR BANDEIRA DE MELLO GARCIA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), CLEVIA ROSSET (HOSPITAL DE CLINICAS DE PORTO ALEGRE), GABRIEL DE SOUZA MACEDO (HOSPITAL SÃO LUIZ - REDE D'OR SÃO LUIZ), PATRICIA ASHTON-PROLLA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL)

Introdução: Currently, there are no biomarkers available that can accurately identify lung cancer patients with a high likelihood of responding well to immunotherapeutic drugs. Previous studies have shown that patients with a high tumor mutational burden (TMB) tend to have better response rates to immune checkpoint blockade (ICB) therapies. The main predictive biomarker for ICB selection is the presence of PD-L1 molecule, but it has several limitations. Identifying predictive biomarkers for patient selection beyond PD-L1, particularly when immune checkpoint inhibitors are given in combination, is one of the critical challenges in immuno-oncology.

Objetivos: The objective of this study is to identify potential biomarkers that are associated with a more immunogenic tumor profile, enhancing our understanding of the processes involved in the sensitivity to ICB therapies.

Metodologia: The lung adenocarcinoma (LUAD) cohorts available in Genomic Data Commons public dataset were used to assess clinical (n=515) and genomic (n=509) data. Alterations in 43 selected driver genes, TMB, tobacco consumption, and concomitant somatic alterations in TP53 gene were analyzed individually and in combination (n=46). Results were tested against validation cohorts from previous clinical studies. Additionally, we analyzed the expression profiles of genes previously associated with sensitivity and resistance to ICBs and the inflammatory status of the tumor microenvironment.

Resultados: Our findings revealed an increased gene expression of CD8A, CTLA4, IFNG, and GZMA when high TMB, TP53 alterations, and tobacco consumption were present simultaneously. Differential expression analysis identified upregulation of MAGEA3, MAGE6, MAGEA12, CSAG1, and TAGLN3, as well as downregulation of CLDN10. Furthermore, this specific grouping demonstrated a higher durable clinical benefit when compared to a noninflammatory group in both individual and merged validation cohorts. Among the overall cohort, 3% (n=15) exhibited pathogenic alterations in JAK2, which was associated with decreased IFNG gene expression (p=0.0095). ARID1A alterations were observed in 4% (n=25) of the tumors and were also associated with increased CTLA4 expression (p=0.0059).

Conclusão: In conclusion, this study introduces potential biomarkers associated with a more immunogenic tumor profile and genes related to ICB sensitivity. These findings have the potential to enhance the selection of suitable candidates for ICB treatment. Importantly, the combined characteristics demonstrated superior performance compared to the individual biomarkers when tested against validation cohorts.

P-171 - SÍNDROME DE BARDET-BIEDL COM ACHADOS ATÍPICOS E ASSOCIADA À VARIANTE PATOGÊNICA RARA EM BBS2: UM RELATO DE CASO

MIRELE RAÍSSA SILVA SANTOS (PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE, INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE, UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS), MARIANA NOVAES SANTOS (SERVIÇO DE GENÉTICA CLÍNICA, HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR ALBERTO ANTUNES), ANA KAROLINA MAIA DE ANDRADE (SERVIÇO DE GENÉTICA CLÍNICA, HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR ALBERTO ANTUNES), GABRIELA MARIA DE ANDRADE CORREIA (FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS), FERNANDO KOK (FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), THALITA FIGUEIREDO (FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS), ISABELLA LOPES MONLLEÓ (SERVIÇO DE GENÉTICA CLÍNICA, HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR ALBERTO ANTUNES, FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS)

Introdução: A Síndrome de Bardet-Biedl (SBB) é uma ciliopatia autossômica recessiva rara, de ampla heterogeneidade etiológica e fenotípica. As principais manifestações clínicas associadas ao quadro são: distrofia de retina, polidactilia, doença renal, hipogonadismo, obesidade e comprometimento cognitivo em diferentes níveis. Mutações no gene BBS2 são a terceira causa mais comum da condição, representando cerca de 8% dos casos relatados. O diagnóstico etiológico pode auxiliar no manejo clínico e discussões sobre prognóstico.

Objetivos: Paciente com 2 anos de idade, do sexo masculino, natural de um município do interior de Alagoas, filho de primos em primeiro grau, com avós paternos também consanguíneos, foi encaminhado para avaliação em um Hospital Universitário (HU). Apresenta sobrepeso, macrocefalia, dolicocefalia, dismorfias faciais menores, dentes pequenos, gengiva alargada, meningomielocelo lombar, hipogonadismo e micropênis, bexiga neurogênica, pé torto equinovaro, polidactilia pós-axial em membros superiores, com bifidez do quinto quirodáctilo e pododáctilo direitos e do quinto metatarso esquerdo. Além disso, apresenta atraso importante do desenvolvimento neuropsicomotor, hipotonia e nistagmo horizontal não associado a outras alterações oftalmológicas. Diante dos achados, foi levantada a hipótese diagnóstica de SBB.

Resultados: Considerando quadro fenotípico complexo associado a distúrbio do neurodesenvolvimento, foi investigado inicialmente com cariótipo (46,XY) e, em seguida, incluído em protocolo de pesquisa sobre deficiência intelectual para investigação através de sequenciamento do exoma completo. Foi identificada uma variante bialélica de perda de função no gene BBS2 (c.627_628delTT, Cys210Serfs*20), já descrita na literatura, porém, apenas em heterozigose composta, e classificada como patogênica, o que corrobora a suspeita clínica inicial.

Conclusão: O paciente preenche critérios para diagnóstico clínico de SBB devido à presença dos seguintes achados maiores: sobrepeso, polidactilia, atraso no desenvolvimento e anormalidades geniturinárias. Distrofia retiniana é um achado frequente nos pacientes com SBB, em geral com aparecimento na primeira década de vida, e que, por esse motivo, pode não estar presente em pacientes mais jovens. Existem poucos relatos na literatura sobre possíveis associações de ciliopatias e sequência de mielomeningocele, portanto, não é possível determinar, neste momento, se esse achado fenotípico está associado à variante identificada ou se é consequência de um mecanismo patogênico distinto. Apesar da existência de um achado atípico e a ausência de distrofia retiniana, o achado molecular corrobora a suspeita clínica de SBB e foi fundamental para o correto aconselhamento genético desta família. Após perpassar as dificuldades inerentes para a conclusão do diagnóstico da síndrome, o seguimento de pacientes com SBB envolve acompanhamento multidisciplinar e uma rotina de exames complementares.

P-172 - NORMALIZAÇÃO DA DOSAGEM DA ATIVIDADE DE BIOTINIDASE AOS 13 ANOS EM UM PACIENTE COM DEFICIÊNCIA PARCIAL: COMO FICA A CORRELAÇÃO GENÓTIPO FENÓTIPO NESSE CASO?

LOUISE LAPAGESSE DE CAMARGO PINTO (HOSPITAL INFANTIL JOANA DE GUSMÃO E UNIVERSIDADE DO SUL DE SANTA CATARINA), MARIA EDUARDA CALIL NETTO (UNIVERSIDADE DO SUL DE SANTA CATARINA), JESSICA DA FONTOURA (UNIVERSIDADE DO SUL DE SANTA CATARINA), AMÁBILE HILLESHEIM SCHARF (UNIVERSIDADE DO SUL DE SANTA CATARINA), JÚLIA LISBÔA RAMOS DOS SANTOS (UNIVERSIDADE DO SUL DE SANTA CATARINA), JULIA PINTER DEL CASTANHEL (UNIVERSIDADE DO SUL DE SANTA CATARINA), MARIA LUIZA ATAIDE CARDOSO (UNIVERSIDADE DO SUL DE SANTA CATARINA), THAMARA VIEIRA BITENCOURT (UNIVERSIDADE DO SUL DE SANTA CATARINA)

Introdução: A deficiência de biotinidase (DB) é um erro inato do metabolismo (EIM) com herança autossômica recessiva. A prevalência é de 1 em 60.000 nascimentos. A DB é causada pela deficiência da enzima biotinidase, responsável por processar a vitamina biotina. A triagem neonatal é fundamental para garantir o diagnóstico precoce e evitar as sequelas. Os sintomas geralmente aparecem nas primeiras semanas de vida e incluem problemas neurológicos, perda auditiva, alterações na pele entre outros. O tratamento deve ser iniciado o quanto antes e envolve a suplementação oral de biotina, com doses entre 5 a 20mg por dia. A DB é classificada em: deficiência profunda de biotinidase e deficiência parcial de biotinidase, diferenciadas pela atividade enzimática e pelo genótipo.

Objetivos: C.C.A., masculino, 13 anos, sem história de doenças genéticas na família que apresentou triagem neonatal positiva para biotinidase. O diagnóstico da deficiência parcial da biotinidase foi confirmado com a dosagem plasmática e a análise molecular com identificação das variantes patogênicas p.D444H/p.D252G. Iniciou-se a reposição de biotina (5mg/dia) logo após o diagnóstico.

Resultados: Desde os 35 dias de vida o paciente é acompanhado no Serviço de Triagem Neonatal/Referência em Doenças Raras. Aos 7 anos iniciou uso de óculos para hipermetropia e está em investigação para TDAH. Não apresentou alterações auditivas. Com 1 ano a dosagem plasmática de biotinidase foi de 2.23nmol/min/ml (VNR 5-10) atividade de 29.7%. Aos 2 anos a dosagem era de 1.4 nmol/min/ml (atividade de 18.66%). O paciente seguiu o acompanhamento sem novas dosagens, mas aos 11 anos a realizou uma nova dosagem da biotinidase foi de 4.1nmol/min/ml (54.6% de atividade).

Conclusão: O genótipo p.D444H/p.D252G está associado à deficiência parcial e em nosso paciente a última dosagem plasmática da atividade da biotinidase está normalizada. A normalização da atividade plasmática pode ocorrer nos primeiros anos de vida, mas em nosso paciente isso foi observado aos 13 anos. Trouxemos essa discussão por ter o conhecimento que na literatura há divergências entre a correlação genótipo-fenótipo onde a dosagem plasmática da atividade da biotinidase pode não ter a correlação perfeita com o genótipo. É importante ressaltar que nem todos os pacientes têm acesso a genotipagem, sendo que a decisão do tratamento ficaria restrita à dosagem plasmática. Por outro lado, não há consenso na literatura para o tratamento da forma parcial. O questionamento nesse caso envolve a manutenção ou interrupção da suplementação com a biotina baseado nos exames acima. A triagem neonatal é essencial para o diagnóstico e tratamento precoces, uma vez que muitos pacientes são assintomáticos. Idealmente a classificação dos subtipos deve ser baseada no genótipo e no fenótipo bioquímico através da dosagem da atividade plasmática. A DB é uma doença complexa do ponto de vista bioquímico e molecular que ainda necessita ser melhor explorada para a garantir a tomada de decisões terapêuticas.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER

P-173 - RELATO DE CASO: SÍNDROME DE DESANTO-SHINAWI (DESSH)

CAMILA COSTA MAZONI MENDES (HOSPITAL INFANTIL JOÃO PAULO II - FHEMIG), LUCIANA VINHAL DOS SANTOS FERREIRA (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFMG), KAREN CRISTINA MOREIRA (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFMG), LETÍCIA LIMA LEÃO (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFMG)

Introdução: A síndrome de DeSanto-Shinawi (DESSH) é uma doença rara do neurodesenvolvimento causada por mutações em heterozigose no gene WAC, localizado no cromossomo 10p12.1. Cursa com hipotonia, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, deficiência intelectual de gravidade variável, distúrbios de comportamento, convulsões, cardiopatias, alterações gastrointestinais e dismorfismos. Relatamos um novo caso de DESSH.

Objetivos: Paciente do sexo masculino, com 2 anos de idade, segundo filho de pais não consanguíneos, sendo ambos hígidos. Ao ultrassom pré-natal, identificou-se comunicação interventricular (CIV). Nasceu a termo, com crescimento e peso adequados. A CIV foi confirmada após o nascimento e houve necessidade do fechamento cirúrgico aos 5 meses de vida. Evoluiu com hipotonia e atraso global no desenvolvimento neuropsicomotor. Por volta de 1 ano de idade, iniciou episódios de respiração espasmódica de causa não identificada, com resolução espontânea em cerca de 3 meses. O eletroencefalograma foi normal. Ao exame morfológico, observamos: dolicocefalia, bossa frontal, cabelos de implantação alta na fronte, sobrancelhas esparsas e arqueadas, ponte nasal deprimida, narinas antevertidas, comissuras da boca voltadas para baixo, clinodactilia de quintos dedos das mãos, como dismorfismos mais marcantes.

Resultados: As avaliações oftalmológica e auditiva não evidenciaram alterações. O cariótipo e array CGH foram normais. O sequenciamento do exoma identificou variante patogênica em heterozigose no gene WAC c.1648C>T, p. (Arg550*), NM_016628.5.

Conclusão: DISCUSSÃO: DESSH é uma condição genética autossômica dominante, de ocorrência rara, sendo encontrados na literatura cerca de 30 casos diagnosticados. As características principais estão relacionadas a alterações do neurodesenvolvimento e a expressividade parece ser variável nos afetados. Ao nascimento, é de difícil diagnóstico, uma vez que os achados são comuns a diversas síndromes genéticas e os dismorfismos podem ser inespecíficos. Há descrição de problemas pulmonares, como padrão respiratório anormal, infecções recorrentes e asma. Alterações oftalmológicas também foram relatadas em alguns pacientes. Casos descritos de microdeleções 10p12p11 apresentam sobreposições com o fenótipo de DESSH e maior ocorrência de cardiopatia. CONCLUSÃO: A síndrome DeSanto-Shinawi tem poucos casos descritos na literatura, até o momento. A expressividade é variável e a definição do fenótipo ainda está em expansão, portanto, não é de fácil reconhecimento clínico. Diante disso, a realização de estudos moleculares torna-se necessária para estabelecimento desse diagnóstico. É importante a documentação e acompanhamento de novos casos, para melhor delimitação do fenótipo, estabelecimento do prognóstico e manejo dos pacientes.

P-174 - CARACTERIZAÇÃO BIOQUÍMICA DE PACIENTES COM DOENÇA DE GAUCHER EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA NO RIO GRANDE DO SUL.

QUELEN GONÇALVES GOMES (HCPA-UFRGS), KRISTIANE MICHELIN TIRELLI (HCPA-UFRGS), FERNANDA MEDEIROS SEBASTIÃO (HCPA-UFRGS), FERNANDA BENDER PASETTO (HCPA-UFRGS), FRANCIELE LOPES (HCPA-UFRGS), INAMARA MORAES (HCPA-UFRGS), MARIANA PETERS (HCPA-UFRGS), FRANCIELE TRAPP (HCPA-UFRGS), ROBERTO GIUGLIANI (HCPA-UFRGS), IDA VANESSA DOEDERLEIN SCHWARTZ (HCPA-UFRGS)

Introdução: A doença de Gaucher (DG) é um erro inato do metabolismo herdado de modo autossômico recessivo. É uma esfingolipidose causada pela deficiência da enzima β -glicosidase (β -gli), responsável pela quebra da ligação β -glicosídica dos glicoesfingolipídios. Ocorre acúmulo progressivo do substrato glicocerebrosídeo dentro dos monócitos e macrófagos, em grande quantidade no fígado, baço, medula óssea e outros órgãos. Este acúmulo leva a achados clínicos como anemia, trombocitopenia, hepato/esplenomegalia e dor óssea, além do acometimento neurológico presente nas formas graves da doença (DG tipos 2 e 3). O diagnóstico precoce é importante para iniciar o tratamento adequado e prevenir complicações, bem como a progressão da doença. O diagnóstico é obtido através da análise da β -gli em leucócitos. A quitotriosidase (QT) é um importante biomarcador que auxilia no diagnóstico e monitoramento destes pacientes. No Serviço de Genética (SGM) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), desde 1982 até 2022, foram diagnosticados 833 casos de DG de pacientes provenientes de todo o Brasil, destes, 63 casos são do Rio Grande do Sul.

Objetivos: O objetivo deste trabalho foi caracterizar o perfil bioquímico dos pacientes com DG, em acompanhamento no SGM/HCPA.

Metodologia: Este é um estudo observacional e retrospectivo, através do acesso aos prontuários. Foram coletadas informações clínicas e bioquímicas, tais como: sexo, idade, data de cadastro e diagnóstico, dosagem das enzimas β -gli e QT, níveis de hemoglobina, plaquetas, ferritina e subtipo da doença.

Resultados: A partir desta pesquisa foram obtidos dados de 43 pacientes, sendo 18 do sexo masculino (42%) e 25 do sexo feminino (58%). A atividade enzimática da β -gli apresentou-se diminuída em 100% dos pacientes (0,38 e 2,6 nmol/h/mg de proteína VR: 10-45). Observou-se que 70% dos pacientes apresentaram atividade da QT elevada, variando entre 2.076 a 42.187 nmol/h/mL (VR: 8,8-132). 47% apresentaram trombocitopenia, 53% número de plaquetas normais (49 a 370 x10³ /L (VR: 150 a 400 x10³ /L). Quanto aos níveis de ferritina, 35% dos pacientes apresentaram ferritina elevada. Em relação aos subtipos da DG, 39 pacientes (91%) foram diagnosticados com DG tipo 1 (forma não neurológica) e 4 pacientes (9%) com DG tipo 3 (forma neurológica).

Conclusão: Estes dados são importantes para acompanhar o tratamento e evolução dos pacientes tratados com terapia de reposição enzimática ou terapia de redução do substrato e observar através dos parâmetros analisados, a melhora na qualidade de vida destes pacientes.

P-175 - ATRASO DO DESENVOLVIMENTO NEUROPSICOMOTOR LIGADO À MUTAÇÃO NO GENE ZDHHC9: RELATO DE CASO COM DESCRIÇÃO DE NOVA VARIANTE

VINÍCIUS ALMEIDA DA NÓBREGA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE (UFCG)), LUIZA DA SILVA FERREIRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE (UFCG)), DAVI MARTINS FERREIRA LIMA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE (UFCG)), DÉBORA ARAÚJO DA COSTA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE (UFCG)), GIOVANNA OLIVEIRA SOARES (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE (UFCG)), JEISON EVANGELISTA NETO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE (UFCG)), RUTH AVERNIAS LOPES D'AVILA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE (UFCG)), RAYANA ELIAS MAIA (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ALCIDES CARNEIRO (HUAC))

Introdução: O gene ZDHHC9 codifica uma enzima de modificação pós-traducional, a Zinc Finger DHHC-Type Containing 9. Mutações nesse gene foram associadas a quadro de transtorno do desenvolvimento intelectual síndrome ligado ao X tipo Raymond, com apenas 16 famílias descritas na literatura até o momento.

Objetivos: Paciente, sexo masculino, 5 anos, primeiro filho de casal não consanguíneo, com quadro de hipotonia muscular e atraso no desenvolvimento neuropsicomotor. Iniciou investigação aos 6 meses por atraso importante do desenvolvimento motor associado a hipotonia global. Ao exame físico, observou-se, orelhas grandes, alta implantação de cabelos, ponte nasal curta e fronte abaulada. Não tem história familiar de condições similares, apesar de a mãe ter dismorfias semelhantes, irmã de 3 anos tem desenvolvimento adequado. A ressonância de encéfalo evidenciou gliose e cisto aracnóide na fossa média esquerda. Realizado sequenciamento completo do exoma que identificou variante provavelmente patogênica NM_001008222.2 C.395_398DEL P.(ASN132THRFS*) em hemizigose no gene ZDHHC9. Não foi possível testar a mãe. Paciente andou sem apoio aos 2 anos e 9 meses, porém persiste com déficit cognitivo e na linguagem. Atualmente mantém acompanhamento multidisciplinar com fisioterapia e fonoaudiologia.

Conclusão: Mutações no gene ZDHHC9 são relacionadas a um distúrbio do neurodesenvolvimento ligado ao X, incluindo atraso grave na fala, além de alterações comportamentais. No presente caso, observou-se atraso neuropsicomotor associado a comprometimento fenotípico que inclui hipotonia, face alongada, fronte abaulada e orelhas salientes, características as quais já foram relatadas em outros casos com a mesma mutação. Apesar dos diversos mecanismos descritos nas variantes patogênicas em ZDHHC9, a maioria domínios intracelulares da proteína, não há correlação genótipo-fenótipo estabelecida para este gene. A caracterização da condição pode facilitar a suspeita diagnóstica, tanto em afetados como em possíveis carreadoras. As informações clínicas e genéticas sobre os pacientes com deficiência intelectual ligada ao cromossomo X, associadas a variantes no gene ZDHHC9 são escassas. O presente relato contribui com a identificação de uma nova variante e a caracterização clínica e dismorfológica da condição.

P-176 - TRIPLOIDIA EM FETO NO SEGUNDO TRIMESTRE E INTERRUPTÃO JUDICIAL DA GESTAÇÃO: RELATO DE CASO
MARTINA SCHROEDER WISSMANN (UNIVERSIDADE DO VALE DO RIO DOS SINOS), DANIELLY DE ÁVILA ARAÚJO (HOSPITAL FÊMINA), ANDRÉ ANJOS DA SILVA (UNIVERSIDADE DO VALE DO RIO DOS SINOS), ANDRÉ LUIZ BAPTISTA DE OLIVEIRA (HOSPITAL FÊMINA)

Introdução: Triploidia refere-se a presença de um conjunto extra completo de cromossomos, sendo mais comum o cariótipo 69, XXY. Estima-se que a ocorrência seja 2-3% das gestações, nas quais apenas 3% dos conceptos triploides sobrevivem para serem reconhecidos. Em relação a sobrevida durante a gestação, acredita-se que com 12 semanas há um ocorrência de 1:3.500, passando para 1:250.000 com 20 semanas.

Objetivos: R.L.S., 24 anos, primigesta – gestação espontânea – encaminhada ao Serviço de Medicina Fetal (MF) por feto com restrição de crescimento intrauterino grave e precoce em ultrassonografia (US) com 18 semanas. Paciente sem comorbidades ou alterações no pré-natal, negou uso de drogas e tabagismo, sorologias negativas. Sem história familiar de malformações ou doenças genéticas. Apresentava US morfológica do primeiro trimestre sem alterações, feto com comprimento cabeça-nádega de 47mm e translucência nugal com 1,4 mm. Realizada US no serviço de MF, paciente então com idade gestacional de 21 semanas e 3 dias. No exame, evidenciou-se feto com restrição acentuada e simétrica do crescimento (abaixo do percentil 1). Na revisão da anatomia fetal encontrou-se crânio de conformação achatada, tálamos aparentemente fundidos, cerebelo hipoplásico, cavum do septo pelúcido e corpo caloso não visualizados, coração com eixo desviado à esquerda em ângulo de 90º, ocupando mais de 50% da circunferência torácica, hipoplasia torácica acentuada e rins de aspecto displásico. Realizada amniocentese, com resultado de cariótipo 69, XXX. Paciente e familiar solicitaram a interrupção da gestação, fornecido laudo médico, autorizado via judicial. Gestação interrompida com 27 semanas e 1 dia.

Resultados: Conceptos triploides raramente sobrevivem após 28 semanas de gestação, sendo que, em todos os casos descritos, nasceram mortos ou morreram no período neonatal precoce. A partir disso, a interrupção de uma gestação triploide torna-se uma possibilidade, tanto para prevenir a gestante das possíveis complicações inerentes à gravidez, quanto para tentar diminuir o sofrimento psíquico do casal com a gestação de um feto que não sobreviverá. No Brasil, a interrupção da gestação em casos de malformações incompatíveis com a vida ou que gerem risco de morte materna, podem ser autorizadas via judicial, mediante laudo médico. No caso apresentado, foi esclarecido para o casal sobre o diagnóstico, prognóstico fetal e dos procedimentos que poderiam ser tomados. Além disso, a gestação triploide encaminhava-se para o terceiro trimestre, o que não é frequente, necessitando atenção para os riscos maternos associados à gestação avançada.

Conclusão: Portanto, em gestações com fetos triploides, é importante o esclarecimento para os genitores sobre os riscos implicados à gestante e a incompatibilidade do feto com a vida, bem como a possibilidade de solicitação da interrupção da gestação. Ademais, é importante informar às pacientes que um exame morfológico de primeiro trimestre normal não garante que o feto não tenha alterações cromossômicas.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER

P-177 - PRIMARY OR COMPLEMENTARY FINDING?: THE PREVALENCE AND PHENOTYPE CORRELATION OF A PATHOGENIC VARIANT IN THE SQSTM1 GENE IN PATIENTS REFERRED TO WHOLE EXOME SEQUENCING (WES).

THIAGO RODRIGUES CAVOLE (DLE/HERMES PARDINI, UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO), PRISCILA SOARES RODRIGUES (DLE/HERMES PARDINI), RENATO PUGA (DLE/HERMES PARDINI), JOÃO PAULO DA CRUZ FERREIRA (DLE/HERMES PARDINI), MARIA IZABEL ARISMENDI GONÇALVES (DLE/HERMES PARDINI), MATEUS DE OLIVEIRA TORRES (DLE/HERMES PARDINI, UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO), ANA EDUARDA SARAIVA PEREIRA CAMPOS (DLE/HERMES PARDINI, UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO), BETÂNIA MACHADO LOURES (DLE/HERMES PARDINI), CECILIA MICHELETTI (DLE/HERMES PARDINI, UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO)

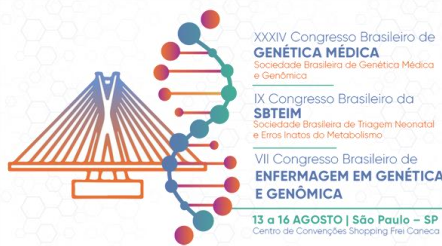
Introdução: The SQSTM1 gene is associated with a spectrum of autosomal dominant inheritance age-related disorders, such as frontotemporal dementia and/or amyotrophic lateral sclerosis 3 (OMIM: 626437), distal myopathy with rimmed vacuoles (OMIM: 617158) and Paget disease of bone 3 (OMIM 167250). Variants in SQSTM1 have been documented among patients with neurodegenerative disorders. However, considering its age-related reduced penetrance, a considered number of patients may harbor the variant with a milder phenotype, with a vast overlapping phenotype possibility involving frontotemporal dementia (FTD), inclusion body myopathy (IBM), inclusion body myopathy with Paget disease of bone and/or frontotemporal dementia (IBMPFD) and Paget disease of bone (PDB), or even asymptomatic. We aim to determine the frequency of one of the most frequent pathogenic variants in this gene, c.1175C>T,p.(Pro392Leu), in 2965 exome sequencing samples and its possible association with the phenotype presented in each case.

Objetivos: We aim to determine the frequency of one of the most frequent pathogenic variants in this gene, c.1175C>T,p.(Pro392Leu), in 2965 exome sequencing samples and its possible association with the phenotype presented in each case.

Metodologia: We performed a descriptive cross-sectional study, with a retrospective collection of DNA sequencing results from 1965 exome sequencing samples performed in a clinical reference laboratory in Brazil from 1996 to 2023. Exome sequencing was carried out by Next Generation Sequencing (NGS). Variant classification followed the directives of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG 2015). A medical genetics group evaluated phenotype versus genotype correlation and populational versus pipeline variant frequency.

Resultados: The c.1175C>T,p.(Pro392Leu) variant was found in 9 of our 2965 samples. Only one of those nine patients harboring the variant presented a compatible phenotype to the gene spectrum of signs and symptoms: A 55 aged woman with frontotemporal signs and symptoms with sub-acute/chronic progression. All eight other patients were referred to WES due to non-related phenotypes with the SQSTM1 gene. Our medical genetics group, therefore, opted to report this variant only in the patient with a frontotemporal phenotype, supporting the conclusion of its etiological diagnosis.

Conclusão: Gene variants with reduced penetrance or variable expression with no clinical management intervention possible may be challenging to report when found in WES. The judgment and clinical decision of which variants not related to patients' phenotype should be reported is mandatory in the present days, mainly due to the impact of genetic counseling. Among the nine cases presenting the c.1175C>T,p.(Pro392Leu) variant, we opted to report it only in one of those, highlighting that even though the pathogenic variant was found during the WES analysis, it is necessary to evaluate if its association with the phenotype is plausible before considering it reportable.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER

P-178 - SÍNDROME DE PHELAN-MCDERMID EM MOSAICO: UM RELATO DE CASO

DAVI MARTINS FERREIRA LIMA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE), LUIZA DA SILVA FERREIRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE), VINÍCIUS ALMEIDA DA NÓBREGA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE), LORENA LÍVIA BARBOSA SILVA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE), JOÃO PAULO SALDANHA GURGEL (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE), FABRÍCIO DANTAS OLIVEIRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE), PATRICK DEL PIERO PEREIRA E SILVA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE), RAYANA ELIAS MAIA (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ALCIDES CARNEIRO)

Introdução: A deleção 22q13.3 com envolvimento pelo menos parcial do gene SHANK3 ou uma variante patogênica em heterozigose neste gene estão associadas à síndrome de Phelan-McDermid (SPM). É um distúrbio raro do neurodesenvolvimento caracterizado por comprometimento intelectual, atraso de linguagem expressiva e crescimento normal, atrelado a hipotonia neonatal e tolerância à dor. Foi descrita a primeira vez em 1985, e mais de 3 mil portadores foram registrados.

Objetivos: Paciente GPOL, sexo masculino, 8 anos e 10 meses, primeiro filho de casal não consanguíneo, foi encaminhado aos 4 anos por de atraso de fala. Teve gestação e parto sem intercorrências e atraso motor discreto, andando sem apoio com 1 ano e 4 meses. Tem ressonância de encéfalo e eletroencefalograma normais. Mãe é hígida e pai tem macrocefalia e suspeita de autismo. Ao exame físico, o paciente apresentou macrocefalia, sobrelanceira proeminente, prognatismo leve, queixo pontudo, orelhas proeminentes, raiz nasal baixa, mãos grandes. Microarray cromossômico detectou deleção 22q13.3 em mosaico.

Conclusão: Pacientes com SPM podem apresentar um amplo espectro de manifestações clínicas, o fato da deleção 22q13.3 se apresentar em mosaicismo pode ter contribuído para um quadro fenotípico mais leve. O diagnóstico laboratorial foi de grande importância para orientar o acompanhamento especializado do paciente, que deve ser feito de forma multidisciplinar, e a realização de adequado aconselhamento genético. A SPM é resultante de mutações de novo na maioria dos casos, especialmente no contexto do mosaicismo somático. O presente relato ilustra a variabilidade clínica da SPM e a importância de considerar alterações cromossômicas submicroscópicas associadas a atrasos no desenvolvimento.

P-179 - RAQUITISMO HIPOFOSFATÊMICO AUTOSSÔMICO RECESSIVO TIPO 1: TRATAMENTO COM BUROSUMABE?

DAVI MARTINS FERREIRA LIMA (UNIDADE ACADÊMICA DE MEDICINA, CCBS, HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ALCIDES CARNEIRO, UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE – CAMPINA GRANDE – PB), BEATRIZ DE SOUZA ALEXANDRE DE OLIVEIRA (UNIDADE ACADÊMICA DE MEDICINA, CCBS, HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ALCIDES CARNEIRO, UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE – CAMPINA GRANDE – PB), LUIZA DA SILVA FERREIRA (UNIDADE ACADÊMICA DE MEDICINA, CCBS, HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ALCIDES CARNEIRO, UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE – CAMPINA GRANDE – PB), VINÍCIUS ALMEIDA DA NÓBREGA (UNIDADE ACADÊMICA DE MEDICINA, CCBS, HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ALCIDES CARNEIRO, UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE – CAMPINA GRANDE – PB), PAULA FRASSINETTI VASCONCELOS DE MEDEIROS (UNIDADE ACADÊMICA DE MEDICINA, CCBS, HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ALCIDES CARNEIRO, UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE – CAMPINA GRANDE – PB)

Introdução: O Raquitismo Hipofosfatêmico Autosômico Recessivo tipo 1 (ARHR1) é uma doença genética ultra rara, causada por variantes deletérias no gene DMP1 (dentin matrix protein 1), com 31 casos descritos na literatura. O ARHR1 é caracterizado por hipofosfatemia decorrente da elevação do FGF23, um hormônio fosfatúrico, o que leva ao raquitismo e/ou osteomalácia e falha na dentinogênese. O tratamento atual consiste na reposição de fósforo e adição de calcitriol, com resultado insatisfatório.

Objetivos: Paciente, 4 anos e 6 meses, sexo masculino, filho único de pais não-consanguíneos, saudáveis, altura do pai: 189 cm, da mãe: 173 cm, foi inicialmente avaliado por ortopedista com queixa de alteração na marcha, dor na perna D quando corria, quedas frequentes e deformidade em membros inferiores. Radiografias de coluna, coxas, joelhos e pernas evidenciaram sinais de raquitismo, motivo do encaminhamento para investigação genética. Não há casos semelhantes nas famílias. Ao exame físico apresentava altura de 105 cm (P15-50), peso de 18,1 Kg (>P50), PC de 52,5 cm (P98), marcha anormal, genu varo bilateralmente e pisada supinada mais acentuada à direita. Análise do metabolismo ósseo teve apenas o fósforo baixo: 2,6 mg/dl (4-7mg/dl). Idade óssea compatível com idade cronológica. Avaliação odontológica: normal. Estudo molecular mostrou variante patogênica em homozigose no intron 2 do gene DMP1 (NM_004407.4c.55-1G>C) compatível com o diagnóstico de ARHR1.

Conclusão: A proteína dentin matrix protein 1 é crítica no processo de osteogênese e dentinogênese. O mecanismo pelo qual a deficiência dessa proteína eleva a secreção e expressão do FGF23 em osteoblastos e osteócitos permanece desconhecido. Sabe-se, porém, que o FGF23 leva a uma redução do fosfato sérico e da 1,25 dihidroxivitamina D (1,25(OH)₂D), o que induz às manifestações esqueléticas características de raquitismo. As manifestações clínicas da doença são muito variáveis, inclusive entre irmãos. O paciente apresenta uma baixa estatura em relação à altura dos pais (target height-Tanner), comprometimento ósseo em membros inferiores, mas a avaliação dentária foi normal. A variante intrônica do presente paciente já foi identificada em dois pacientes chineses, sexo masculino, com idades de 11 e 26 anos, ambos com comprometimento dentário, mas apresentando grande heterogeneidade bioquímica e fenotípica. O tratamento do ARHR1 com burosumabe, um anticorpo que inibe FGF23 levando ao aumento dos níveis de fosfato e 1,25(OH)₂D, mostrou uma resposta satisfatória em dois irmãos adultos com ARHR1. O tratamento com burosumabe em pacientes com Raquitismo Hipofosfatêmico ligado ao X tem se mostrado eficaz e seguro. O presente paciente com ARHR1, com apenas 4 anos e 6 meses, se torna um candidato ao tratamento com burosumabe com grande possibilidade de evidenciar que com esse tratamento é possível mudar a história natural da doença.

P-180 - AVALIAÇÃO DA RESPONSABILIDADE AO BH4 EM PACIENTES DO SEXO FEMININO COM FENILCETONÚRIA SEGUNDO TESTE DE TRIAGEM DE 7 DIAS.

MARIA AUGUSTA FARIA DA SILVA (HOSPITAL BARÃO DE LUCENA), PALOMA VELEZ DE ANDRADE LIMA SIMÕES FERREIRA (HOSPITAL BARÃO DE LUCENA), DANIELA SOUZA SOARES (HOSPITAL BARÃO DE LUCENA)

Introdução: A fenilcetonúria (FNC) é uma doença genética causada pela ausência ou ineficiência da fenilalanina-hidroxilase (PAH), que converte o aminoácido fenilalanina (FAL) em tirosina, causando acúmulo de FAL no sangue, podendo prejudicar o desenvolvimento neurológico. A tetrahydrobiopterina (BH4) é um cofator necessário para a atividade da PAH e sua forma sintética (dicloridrato de sapropterina) vem sendo utilizada no tratamento da FNC, reduzindo os níveis de FAL no sangue e aumentando sua tolerância na dieta em indivíduos responsivos ao BH4.

Objetivos: Avaliar a taxa de responsividade ao BH4 em pacientes do sexo feminino com FCN em um protocolo de 7 dias.

Metodologia: - Estudo transversal realizado no ambulatório de FCN do Hospital Barão de Lucena em Recife/PE. Foram incluídas 12 pacientes do sexo feminino, idades entre 10 e 19 anos com diagnóstico de FCN em tratamento dietético e em uso de fórmula de aminoácidos isenta de FAL.

- O protocolo de teste de responsividade utilizado foi de 7 dias de duração com 10 coletas domiciliares de sangue em amostras de papel filtro.
- As pacientes foram instruídas a manter o tratamento dietético com restrição de FAL e o uso da fórmula de aminoácidos isenta de FAL durante o teste.
- A primeira coleta foi realizada 24h antes do início do BH4 (D0). A segunda coleta foi realizada imediatamente antes da primeira dose do BH4 na dose de 20mg/kg.
- O BH4 foi ingerido em dose única diária de 20mg/kg por 6 dias consecutivos no horário do almoço.
- As coletas 3 e 4 (D1), 5 e 6 (D2) foram realizadas com intervalo de 4 e 8 horas após ingestão do BH4. As coletas 7 (D3), 8 (D4), 9 (D5) e 10 (D6) foram realizadas após 8 horas de ingestão do BH4.
- Após a realização das 10 coletas domiciliares, as amostras em papel filtro foram enviadas para análise em laboratório.
- Foram consideradas responsivas as pacientes que obtiveram redução de 30% ou mais nos níveis de FAL.

Resultados: - Das 12 pacientes avaliadas, 9 (75%) foram responsivas ao BH4.

- Dentre as pacientes responsivas ao BH4, a taxa de responsividade variou de 40 a 97%.
- As 3 pacientes não responsivas tiveram redução nos níveis de FAL de 21%, 13% e <1%.
- A paciente que teve taxa de resposta de 21% realizou teste genético que identificou presença de duas variantes patogênicas em heterozigose no gene PAH (uma delas não responsiva ao BH4 e a outra variante ainda desconhecida).
- 3 pacientes (25%) consideradas responsivas no teste de 7 dias apresentaram redução inferior a 30% nos níveis de FAL após 24 horas da primeira ingestão do BH4. Caso fosse realizado teste de avaliação padrão de 48 h, teriam sido consideradas não responsivas ao BH4.

Conclusão: - Os nossos achados estão de acordo com a literatura e indicam um número relevante de pacientes com FNC responsivo ao BH4.

- Detectar diferenças nos protocolos de teste de responsividade pode auxiliar no desenvolvimento de protocolo único que consiga identificar maior número de pacientes responsivos que poderiam se beneficiar do tratamento com BH4.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER

P-181 - PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES COM DEFICIÊNCIA INTELECTUAL EM INSTITUIÇÃO DE FOZ DO IGUAÇU, PR

EUEDES JUNIO DIAS LEMOS (UNILA), ALESSANDRA PAWELEC DA SILVA (UNILA), CATHERINE ALEJANDRA MOLINA SOMOZA (UNILA), MARIA CLAUDIA GROSS (UNILA)

Introdução: A Deficiência Intelectual (DI) está incluída entre os transtornos do neurodesenvolvimento, com diversas possibilidades etiológicas. Dentre estas, destacam-se as causas genéticas (alterações cromossômicas numéricas ou estruturais, gênicas e epigenéticas), responsáveis por número expressivo de casos graves. A determinação do diagnóstico etiológico tende a ser bastante complexa devido à variedade de fatores causais. Como forma de normatizar as condutas, a portaria nº 199 de 30 de janeiro de 2014 passou a assegurar o acesso, em tempo oportuno, aos meios diagnósticos e terapêuticos disponíveis, conforme a necessidade do usuário do Sistema Único de Saúde (SUS). As alterações cromossômicas numéricas são diagnosticadas através do cariótipo, mas, em razão do custo e indisponibilidade na rede, muitos deixam de realizar esse exame e o diagnóstico etiológico permanece desconhecido. Com isso, priva-se os indivíduos de receberem orientações e tratamentos apropriados, bem como a estimativa de recorrência familiar e o aconselhamento genético.

Objetivos: Descrever o perfil epidemiológico de uma instituição assistencial de Foz do Iguaçu e rastrear crianças com DI que não passaram por investigações genéticas complementares.

Metodologia: O presente trabalho foi elaborado após a análise documental de uma unidade assistencial local de crianças cadastradas nos últimos cinco anos com diagnóstico etiológico de DI ou que estavam em processo investigativo. Foram obtidos e analisados dados como idade materna, neonatais (Apgar, perímetro cefálico, comprimento e peso ao nascer), registro de consulta prévia com médico geneticista, registro de dismorfias e resultado de exame de cariótipo.

Resultados: De 149 prontuários avaliados, 61,8% (92) eram do sexo masculino e 38,2% (57) do feminino. Do total, 37,5% (93) das crianças não possuíam registros do diagnóstico, 36,2% (54) foram diagnosticadas com Transtorno do Espectro Autista e 13% (19) com Síndrome de Down, porém, apenas 7 destes realizaram o exame de cariótipo e as demais tiveram diagnóstico clínico. Além disso, apenas 14 prontuários (9%) possuíam registros de dismorfias ou de alterações antropométricas. Por fim, dentre 149 crianças, apenas 10 (6,7%) realizaram cariótipo ou passaram por avaliação com médico geneticista.

Conclusão: Os resultados mostram que no contexto de Foz do Iguaçu ainda são escassos os processos investigativos e a assistência na área da genética médica. Os desafios para os exames e investigações permanecem, mesmo após a portaria que consolidou a área na rede pública. A realização deste trabalho possibilitou o levantamento estatístico de crianças que se beneficiariam de uma avaliação genética complementar e escancarou a necessidade de fomentar mais a área no âmbito público.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER

P-182 - MECANISMO DE CROMOANAGENESIA RESULTANDO EM MÚLTIPLAS DUPLICAÇÕES DE SEGMENTOS AO LONGO DO CROMOSSOMO 16: RELATO DE CASO.

GISELE PERILLO (UNIFESP), JÉSSICA ESPOLAOR (UNIFESP), ISABEL MELARAGNO (UNIFESP), EDUARDO PERRONE (UNIFESP), RODRIGO FOCK (UNIFESP)

Introdução: A cromoanagesia é um mecanismo de rearranjo cromossômico ultrarraro, caracterizado pela presença de múltiplas deleções e/ou duplicações, em múltiplos pontos de quebra com configurações intrincadas. Relatos recentes em coortes de pacientes submetidos a array mostrou que cerca de 0,16% dos casos apresentavam desequilíbrios genômicos resultantes desse mecanismo. Relatamos o caso de um paciente com múltiplas duplicações ao longo do cromossomo 16, resultantes de cromoanagesia.

Objetivos: ATS, masculino, 4 anos e 7 meses de idade, filho de casal não consanguíneo, IG 39 semanas, cesárea por sofrimento fetal, P:1840g (<1p), C:45cm (<1p), PC:32 cm (p3), APGAR 9/10. Ao nascimento, verificado sucção débil e dificuldade de diurese, submetido a 3 internações por baixo ganho ponderal e episódios de sepse por ITU e CMV. Após alta hospitalar, iniciou investigação imunológica, com necessidade de uso de imunoglobulinas. Evoluiu com ADNPM, dismorfias, infecções de repetição, epilepsia e baixa acuidade visual. Exame físico: plagiocéfalia posterior, fendas palpebrais oblíquas descendentes, hipertelorismo, fosseta pré-auricular bilateral, orelhas baixo implantadas, raiz nasal deprimida, filtro bem delimitado com lábio superior fino, clinodactilia de 5º quirodáctilos, sobreposição do 3º sobre o 2º pododáctilos e do 4º sobre o 5º, à direita. FO com aumento de escavação, atrofia difusa do epitélio pigmentar da retina em ambos os olhos e alta miopia. RM de crânio evidenciando cavidade cística na fossa posterior com extensão ao forame magno, moderada dilatação de IV ventrículo e atrofia cerebelar. Cariótipo: 46, XY, add (16)(q13).

Resultados: Low-pass genome evidenciou rearranjo cromossômico complexo, derivado de um dos mecanismos de cromoanagesia, onde foram detectados três segmentos intersticiais duplicados no braço longo do cromossomo 16: um de 11,7 Mb no 16q21q23.1, um de 6,8 Mb no 16q12.1q21 e um de 4,8 Mb no 16q11.2q12.1. Foi ainda identificado a deleção de segmento de 550 kb em 16p13.3, possivelmente parte desse rearranjo. Dentre as duplicações mencionadas, apenas a da região 16q12 está cadastrada no banco de dados OMIM (OMIM 619649) e a revisão das características dos pacientes que apresentam CNVs do tipo duplicação que compreendem a região crítica 16q12, incluindo os genes IRX5, IRX6 e MMP2, cadastrados Decipher, mostrou que os achados mais observados foram alterações de visão noturna, geralmente iniciados na primeira década de vida, progredindo para baixa acuidade visual. As alterações de neurodesenvolvimento, dismorfias e comprometimento imunológico podem estar relacionados com as duplicações dos outros segmentos, pouco relatados.

Conclusão: O relato deste caso aumenta o conhecimento em relação ao fenótipo de pacientes com duplicação de segmentos ao longo do cromossomo 16. Por tratar-se de um mecanismo complexo de cromoanagesia, técnicas que permitam avaliar com maior precisão o ponto de quebra das regiões envolvidas poderiam permitir melhor compreensão da correlação genótipo-fenótipo.

P-183 - ANGIOEDEMA HEREDITÁRIO: EXPERIÊNCIA DE UM SERVIÇO DE REFERÊNCIA DO ESPÍRITO SANTO

FARADIBA SARQUIS SERPA (ESCOLA SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE VITÓRIA), THEREZINHA RIBEIRO MOYSES (HOSPITAL SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE VITÓRIA), FERNANDA LUGÃO CAMPINHOS (HOSPITAL SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE VITÓRIA), PEDRO GUIMARÃES MARCARINI (ESCOLA SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE VITÓRIA), FELIPE DEMIAN SILVA (ESCOLA SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE VITÓRIA), LUCAS DESTEFANI NATALI (ESCOLA SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE VITÓRIA), DANIEL ALVES PRADO (ESCOLA SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE VITÓRIA), HENRIQUE SARQUIS SERPA (FACULDADE MULTIVIX), MICHELLY SANSÃO FILETTI (HOSPITAL SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE VITÓRIA), TEREZINHA SARQUIS CINTRA (LABORATÓRIO DE GENÉTICA DO ESPÍRITO SANTO)

Introdução: O Angioedema Hereditário (AEH) é uma doença genética autossômica dominante, com prevalência estimada de 1:50.000. Dois principais tipos são descritos: com deficiência quantitativa ou funcional do inibidor de C1 (C1-INH) devido a variantes no gene SERPING1 e com C1-INH normal por variantes em outros genes, principalmente F12. Clinicamente o AEH caracteriza-se por crises de angioedema que afetam o tecido subcutâneo e mucosas em diversas partes do corpo. O edema de laringe é o sintoma mais temido e pode levar ao óbito quando não tratado adequadamente. A organização dos fluxos assistenciais para pacientes com AEH é importante para garantir o diagnóstico precoce, terapêutica medicamentosa apropriada e aconselhamento genético.

Objetivos: Descrever o perfil clínico-epidemiológico e laboratorial de pacientes atendidos em um Serviço de Referência para Doenças Raras voltado para o atendimento do Angioedema Hereditário.

Metodologia: Estudo descritivo, retrospectivo com levantamento de dados clínicos, epidemiológicos e laboratoriais de pacientes com diagnóstico de AEH atendidos no Serviço de Referência em Doenças Raras do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória no período de 2011 a 2023.

Resultados: No período estudado foram cadastrados no serviço 137 pacientes com AEH. Desses, 117 (85,4%) com AEH por deficiência quantitativa do inibidor de C1 (C1-INH), 8 (5,8%) com AEH por deficiência funcional de C1-INH e 12 (8,8%) com AEH com C1-INH normal, nos quais foi realizado o sequenciamento de nova geração (NGS) do gene F12. A idade variou de 7 a 97 anos (média: 40 anos) e 74 (54%) eram do sexo feminino. A idade de início dos sintomas variou de 1 a 68 anos (média: 13,8 anos) e 9 (6,6%) dos indivíduos foram diagnosticados ainda assintomáticos, por triagem de familiares. O tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico variou de 1 a 48 anos (média: 14,7 anos). O edema de laringe manifestou-se em 41% desses pacientes e nenhum evoluiu para óbito. As variantes patogênicas encontradas no gene F12 foram c.983C>A (p.Thr328Lys) em heterozigose em 8 pacientes de 3 famílias, p.T328K em heterozigose em 1 paciente e c.971_1018+24del72 em heterozigose em 1 família sendo a primeira descrição no Brasil dessa variante.

Conclusão: O atraso no diagnóstico do AEH ainda é um desafio, sendo necessário aumentar a divulgação sobre a doença, especialmente entre os profissionais de saúde que atendem crianças e adolescentes. A triagem dos familiares contribui para o diagnóstico precoce e recomendações de manejo da doença para os assintomáticos. O exame genético é fundamental no diagnóstico do AEH sem deficiência de C1-INH, mas o acesso a essa tecnologia ainda é uma barreira na assistência. Assim, a implementação de políticas de saúde voltadas para as doenças raras pode melhorar o acesso ao diagnóstico e tratamento do AEH no Brasil.

P-184 - PERFIL CLÍNICO DE UMA COORTE PEDIÁTRICA COM DOENÇA DE FABRY EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA BRASILEIRO

GISELE PERILLO (UNIFESP), ANA MARIA MARTINS (UNIFESP), CARMEN CURIATI (UNIFESP), MARCO CURIATI (UNIFESP)

Introdução: Os primeiros sinais da Doença de Fabry (FD) típica, geralmente aparecem na infância, mas o diagnóstico é frequentemente atrasado devido o baixo conhecimento desse doença rara. A seguir, descrevemos o perfil clínico dos pacientes pediátricos com FD até o diagnóstico, acompanhados no Centro de Referência em Erros Inatos do Metabolismo – São Paulo.

Objetivos: Dos 94 pacientes com Doença de Fabry (FD) registrados em nosso serviço, 19 começaram a ser acompanhados durante a infância (12 do sexo masculino, 7 do sexo feminino), sendo membros de 11 famílias diferentes e diagnosticados com FD via triagem familiar. A maioria dos pacientes (17/19, 89,5%) apresentava sintomas antes do diagnóstico. A idade média na primeira avaliação foi de 10,6 anos (2,6 a 15,3 anos) A idade média no diagnóstico foi de 13,8 anos, variando de 3,2 a 16,9 anos. A idade média no primeiro sintoma foi de 5 anos (1 a 13 anos), e a idade média no diagnóstico molecular foi de 10,9 anos (2 a 15,3 anos). O tempo médio entre o primeiro sintoma e o diagnóstico foi de 2,9 anos (0,3 a 11,6 anos), e o tempo médio de acompanhamento em nosso serviço foi de 0,8 ano (0,3 a 7,2 anos).

Metodologia: Revisão de prontuários médicos e literatura.

Resultados: Os sintomas iniciais mais frequentes observados foram acroparestesia (8/19, 42,1%), dor de cabeça (6/19, 31,6%) e hipoidrose (4/19, 21%). Considerando todos os sintomas relatados por nossa coorte, os sintomas neurológicos foram os mais frequentes (12/19, 63,6%). Em relação às mutações no gene GLA, as mais comuns foram missense (14/19, 73,7%), nonsense (2/19, 10,5%), inserções (2/19, 10,5%) e duplicações (1/19, 5,3%). Cinco pacientes estão passando por terapia de reposição enzimática (TRE): um homem de 17 anos devido à dor neuropática e comprometimento das atividades diárias, uma mulher de 14 anos devido ao comprometimento renal e três homens (15, 16 e 19 anos) devido ao comprometimento renal, dor neuropática e intolerância ao exercício.

Conclusão: Mesmo a maioria dos pacientes que apresentam sintomas típicos de FD, o diagnóstico é na maioria das vezes realizado devido à triagem familiar. Durante o acompanhamento por exames de imagem e laboratoriais, os sinais mais comuns observados foram oftalmológicos, cardíacos e renais, demonstrando a importância de um acompanhamento rigoroso, mesmo em pacientes pediátricos com FD. Vários estudos estão mostrando comprometimento de órgãos importantes em pacientes pediátricos do sexo feminino, o que é corroborado pela evidência de uma paciente do sexo feminino em nossa coorte com comprometimento renal. É importante aumentar a conscientização sobre a FD entre os médicos para reduzir o atraso no diagnóstico, evitando assim o comprometimento de órgãos importantes, melhorando a qualidade de vida e manejo do paciente.

P-185 - HISTÓRICO FAMILIAR E MARCADORES CLÍNICOS EM PORTADORES OBRIGATÓRIOS DE MUTAÇÕES NO GENE GBA

MARCELLA VIEIRA BARROSO MONTENEGRO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ, LABORATÓRIO DE ERROS INATOS DO METABOLISMO (LEIM)), SAIDE MARIA SARMENTO TRINDADE (FUNDAÇÃO CENTRO DE HEMOTERAPIA E HEMATOLOGIA DO PARÁ (HEMOPA)), ANA PATRÍCIA BARBOSA REIS (FUNDAÇÃO CENTRO DE HEMOTERAPIA E HEMATOLOGIA DO PARÁ (HEMOPA)), ROSILENE ILMA RIBEIRO DE FREITAS (FUNDAÇÃO CENTRO DE HEMOTERAPIA E HEMATOLOGIA DO PARÁ (HEMOPA)), CARLOS EDUARDO DE MELO AMARAL (FUNDAÇÃO CENTRO DE HEMOTERAPIA E HEMATOLOGIA DO PARÁ (HEMOPA)), JOSÉ LUCAS GOMES OLIVEIRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ, LABORATÓRIO DE ERROS INATOS DO METABOLISMO (LEIM)), ANA PAULA BARATA DO VALE (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ, LABORATÓRIO DE NEUROLOGIA EXPERIMENTAL (LANEX)), ALAN MELO DOS SANTOS SILVA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ, LABORATÓRIO DE NEUROLOGIA EXPERIMENTAL (LANEX)), BRUNO LOPES DOS SANTOS-LOBATO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ, LABORATÓRIO DE NEUROLOGIA EXPERIMENTAL (LANEX)), LUIZ CARLOS SANTANA-DA-SILVA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ, LABORATÓRIO DE ERROS INATOS DO METABOLISMO (LEIM))

Introdução: A Doença de Parkinson (DP) é uma doença complexa caracterizada por sintomas motores e por sintomas não motores, estes últimos caracterizando o estágio prodromal, podendo preceder anos o diagnóstico. Mutações no gene GBA são responsáveis pela Doença de Gaucher (DG) e são o principal fator de risco genético para DP, portanto famílias de pacientes com DG são um grupo de risco para desenvolver a doença e em especial possuindo maior probabilidade de apresentar declínio cognitivo no estágio prodromal.

Objetivos: O objetivo deste trabalho foi estimar a prevalência de DP em famílias de portadores de mutações GBA e identificar alterações cognitivas que possivelmente predisponham a DP no futuro.

Metodologia: O grupo amostral consistiu de famílias de pacientes com DG e um grupo controle (sem DP) para o teste cognitivo. A metodologia consistiu na utilização do heredograma tabulado, de um questionário validado para histórico familiar de DP, do teste Montreal Cognitive Assessment (MoCA) e do Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)

Resultados: No heredograma tabulado foram registradas nove famílias. Dentre os 182 familiares 1% apresentava DP (2/182), sendo estes parentes de primeiro ou segundo grau de pacientes com DG. No teste MoCA, dois heterozigotos de 44 anos apresentaram pontuação muito abaixo da média dos controles com idade e escolaridade similares, caracterizando um possível início de demência de acordo com o teste. Os subtestes do MoCA afetados nesses indivíduos foram: funções executivas e visuoespacial, atenção e cálculo, fluência verbal, memória e abstração.

Conclusão: Variações em genes adicionais que interajam com a enzima codificada pelo gene GBA devem ser investigadas em portadores para entender o mecanismo de conversão de alguns para DP e testes para sintomas não motores devem ser incluídos em um acompanhamento longitudinal de tal grupo de risco a partir dos 40 anos.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER

P-186 - SEQUENCIAMENTO COMPLETO DO GENOMA: LIMITAÇÕES DA TÉCNICA E MÉTODOS DE CONFIRMAÇÃO ORTOGONAL

GABRIELA PEREIRA CAMPILONGO (HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN), JOSÉ RICARDO MAGLIOCCO CERONI (HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN), RENATA YOSHIKO YAMADA (HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN), VIVIAN PEDIGONE CINTRA (HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN), ANNE CAROLINE BARBOSA TEIXEIRA (HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN), MARINA CADENA DA MATTA (HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN), MATHEUS MARTINELLI LIMA (HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN), ANTÔNIO VICTOR CAMPOS COELHO (HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN), KARLA DE OLIVEIRA PELEGRINO (HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN), JOÃO BOSCO8239, OLIVEIRA (HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN)

Introdução: O Projeto Genomas Raros, uma iniciativa do Hospital Israelita Albert Einstein em parceria com o Ministério da Saúde do Brasil, tem como principal objetivo sequenciar o genoma completo (WGS) em cerca de 8.000 pacientes com suspeita de doenças raras e câncer hereditário, para fins de diagnóstico molecular. Embora apresente altas taxas de diagnóstico quando comparado a outras técnicas, o WGS ainda apresenta algumas limitações como a detecção de expansões, determinação da fase de variantes, separação de região de alta homologia e resolução de algumas variantes estruturais, especialmente as balanceadas, entre outras. Sendo assim, alguns casos requerem confirmação por método ortogonal, para fins de relatórios clínicos.

Objetivos: Avaliação do número de casos confirmados por meio de métodos ortogonais no Projeto Genomas Raros.

Metodologia: As confirmações foram realizadas por Nextera, Sanger, Microarray, MLPA, Análise de fragmentos e Long-range, seguindo as recomendações dos fabricantes.

Resultados: Até o momento foram liberados 2904 laudos. Dentre esses, 5% necessitaram confirmação. Os métodos mais utilizados foram: Nextera 80 vezes, Análise de fragmentos 48 vezes, Microarray 11 vezes, Long-range 9 vezes, MLPA 1 vez e Sanger 1 vez. As indicações mais comuns foram: Faseamento de variantes e segregação dos genitores (77 casos), confirmação de expansão (48 casos), confirmação de variante (CNV= 12, VAF baixa= 3 casos, Indel= 1 caso) e confirmação de variante em região alta homologia (9 casos). Cerca de 89% das pesquisas foram confirmadas.

Conclusão: O WGS tem auxiliado na resolução de diversos casos, porém, apresenta algumas limitações e, por conta disso, o uso de técnicas auxiliares ainda são necessárias numa fração pequena de casos.

P-187 - DOENÇA DE GAUCHER ASSOCIADA À PARKINSONISMO, UM RELATO DE CASO: MUTAÇÕES NO GENE GBA CONFERINDO RISCO

JOSÉ LUCAS GOMES OLIVEIRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ, LABORATÓRIO DE ERROS INATOS DO METABOLISMO (LEIM)), MARCELLA VIEIRA BARROSO MONTENEGRO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ, LABORATÓRIO DE ERROS INATOS DO METABOLISMO (LEIM)), SAIDE MARIA SARMENTO TRINDADE (FUNDAÇÃO CENTRO DE HEMOTERAPIA E HEMATOLOGIA DO PARÁ (HEMOPA)), ANA PATRÍCIA BARBOSA REIS (FUNDAÇÃO CENTRO DE HEMOTERAPIA E HEMATOLOGIA DO PARÁ (HEMOPA)), ROSILENE ILMA RIBEIRO DE FREITAS (FUNDAÇÃO CENTRO DE HEMOTERAPIA E HEMATOLOGIA DO PARÁ (HEMOPA)), CARLOS EDUARDO DE MELO AMARAL (FUNDAÇÃO CENTRO DE HEMOTERAPIA E HEMATOLOGIA DO PARÁ (HEMOPA)), LUCAS JORGE DA SILVA FERNANDES (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ, LABORATÓRIO DE ERROS INATOS DO METABOLISMO (LEIM)), ALAN MELO DOS SANTOS SILVA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ, LABORATÓRIO DE NEUROLOGIA EXPERIMENTAL (LANEX)), BRUNO LOPES DOS SANTOS-LOBATO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ, LABORATÓRIO DE NEUROLOGIA EXPERIMENTAL (LANEX)), LUIZ CARLOS SANTANA-DA-SILVA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ, LABORATÓRIO DE ERROS INATOS DO METABOLISMO (LEIM))

Introdução: A doença de Parkinson (DP) é uma doença complexa, englobando tanto fatores ambientais quanto genéticos. Parkinsonismo é o termo dado a presença dos sintomas motores presentes em DP em outras patologias. Desde 2009, mutações no gene GBA são vistas como o maior fator de risco genético para DP conhecido atualmente (Odds ratio: 5.43). A doença de Gaucher (DG) é causada por tais mutações em homozigose ou heterozigose composta e é caracterizada por sintomas viscerais, podendo ter formas não-neuropáticas (tipo I) e neuropáticas (tipo II e III). Apesar disso, estudos mostram que pacientes com DG tipo I possuem maior incidência de parkinsonismo, 6 a 17 vezes maior, em comparação com a população em geral.

Objetivos: O objetivo deste trabalho foi relatar o caso de um paciente que demonstra a associação da DG e parkinsonismo no estado do Pará.

Metodologia: Para a avaliação clínica realizada foi utilizado a escala Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS) da Movement Disorders Society em pacientes com DG tratados na Fundação Centro de Hemoterapia e Hematologia do Pará (HEMOPA).

Resultados: Uma paciente do sexo feminino com DG (atividade da GCase em fibroblastos: 0,78 nanomoles/hora/mg de proteína. Atividade da quitotriosidase em plasma: 1413 nanomoles/h/mL) com genótipo N370S/L444P e atualmente com idade de 51 anos apresentou ao exame físico neurológico sintomas motores como rigidez associada à bradicinesia unilateral, disdiadococinesia e instabilidade postural, sem tremor, e sintomas não-motores como alteração no sono, parestesias e obstipação intestinal, com função cognitiva preservada. Os sintomas corroboram com o início da manifestação parkinsoniana, apresentando características não-motoras e motoras que indicam para um possível diagnóstico de DP, entretanto avaliações adicionais serão necessárias para confirmar ou não como sendo DP.

Conclusão: A mutação N370S confere menor risco de declínio cognitivo em DP do que a L444P, assim como na DG confere um fenótipo não neuropático. O parkinsonismo associado com mutações no gene GBA são ditos surgir de uma forma precoce, há contradição sobre existir uma progressão mais rápida da doença nestes casos, porém elas têm uma associação forte com a função cognitiva. A identificação de correlações genótipos-fenótipos ainda é pouco esclarecida, mas com mais esforços essas pesquisas podem auxiliar no manejo desses pacientes e prover alvos para futuras terapias a serem desenvolvidas. Os profissionais de saúde envolvidos no acompanhamento de portadores de mutações no gene GBA devem ser atentos a correlação entre DG e DP, pois mesmo que pouco comum, os casos tendem a surgir com maior prevalência do que na população geral.

P-188 - DOENÇA DE MCARDLE EM PACIENTE COM TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA COM SELETIVIDADE ALIMENTAR

AMANDA CORDEIRO CAMATA (SERVIÇO DE GENÉTICA E NUTROLOGIA, HOSPITAL INFANTIL E MATERNIDADE ALZIR BERNARDINO ALVES - HIMABA, SESA/SUS, VILA VELHA/ES), ARSONVAL LAMOUNIER JÚNIOR (FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE VALE DO RIO DOCE - UNIVALE, GOVERNADOR VALADARES/MG), CATHERINE ODETTE RENNE CHOUQUET (UNIMED VITÓRIA)

Introdução: Doença de McArdle ou glicogenose do tipo V, é uma doença autossômica recessiva causada por deficiência de miofosforilase (codificada pelo gene PYGM) que resulta em acúmulo de glicogênio no músculo esquelético. Crises desencadeadas principalmente por exercícios intensos podem acarretar em rabdomiólise, mioglobínúria, insuficiência renal, entre outras. O transtorno do espectro autista (TEA) tem etiologia multifatorial na maioria dos casos, com componente genético, e em uma parcela menor dos casos é identificada uma causa monogênica. São observados dificuldade de socialização, atraso de linguagem e estereotípias, incluindo seletividade alimentar.

Objetivos: Sexo masculino evoluiu com atraso do desenvolvimento neuropsicomotor e hipotonia global, distensão abdominal sem visceromegalias, CPK alta, hipotrofia marcada e recusa à alimentos sólidos. Diagnosticado com TEA, fez investigação com cariótipo normal e cgh-array identificando duplicação cromossômica 3p21.1, classificada como de significado incerto. Painel NGS identificou variante p.Arg50* e variação no número de cópias (CNV) com deleção de 1.1Mb no gene PYGM, sugerindo doença de McArdle. Eletroneuromiografia compatível com glicogenose. Pai portador da variante p.Arg50*. Aguardando cgh-array de ambos genitores para estudo de cosegregação da CNV no gene PYGM e dup 3p21.1. Devido à distensão abdominal foi feito videofluoroscopia correlacionando com síndrome de estenose pilórica, segue em investigação. Iniciado condução dietética com dificuldades inerentes à seletividade alimentar do paciente.

Resultados: O curso da doença de McArdle é em geral benigno, todavia podem ocorrer episódios com complicações clínicas como rabdomiólise, insuficiência renal, hiperuricemia e risco de isquemia muscular. O tratamento é baseado em mudanças no estilo de vida, como exercícios físicos e dieta supervisionados. O paciente não apresenta hiperatividade em suas manifestações autísticas e tampouco realiza atividade recreativo-esportiva. A terapia cognitivo comportamental multidisciplinar é o principal eixo terapêutico em pacientes com TEA e deve estimular o desenvolvimento cognitivo da criança, mas pode auxiliar inclusive no tratamento da doença de McArdle uma vez que fatores comportamentais e a seletividade alimentar no autismo podem ser uma barreira ao plano terapêutico. Composições com sacarose tiveram que ser adaptadas para melhor aceitação, não demonstrando até o momento intolerância ao exercício ou outras complicações. A estenose pilórica pode ainda representar uma complicação ao plano terapêutico.

Conclusão: Doenças com manejos clínicos complexos como a doença de McArdle e o TEA podem apresentar barreiras e sinergias terapêuticas que devem ser consideradas pela equipe assistente. A avaliação molecular foi fundamental para elucidar a clínica do paciente, no entanto, tais complexidades de manifestações e tratamento enfatizam a necessidade de abordagem multidisciplinar dos pacientes com patologias genéticas.

P-189 - INVESTIGAÇÃO DE POLIMORFISMOS NA PERCEPÇÃO DA DOR E QUANTIDADE DE ANESTESIA DURANTE O TRATAMENTO ODONTOLÓGICO

ROSANY DE OLIVEIRA LISBOA (LABORATÓRIO DE ERROS INATOS DO METABOLISMO, INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS, UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), RAYMOND F. SEKULA JR. (DEPARTMENT OF NEUROLOGICAL SURGERY, COLUMBIA UNIVERSITY VAGelos SCHOOL OF MEDICINE), MARIANA BEZAMAT (DEPARTMENTS OF ORAL AND CRANIOFACIAL SCIENCES, PEDIATRIC DENTISTRY AND CENTER FOR CRANIOFACIAL AND DENTAL GENETICS, SCHOOL OF DENTAL MEDICINE, UNIVERSITY OF PITTSBURGH), KATHLEEN DEELEY (DEPARTMENTS OF ORAL AND CRANIOFACIAL SCIENCES, PEDIATRIC DENTISTRY AND CENTER FOR CRANIOFACIAL AND DENTAL GENETICS, SCHOOL OF DENTAL MEDICINE, UNIVERSITY OF PITTSBURGH), LUIZ CARLOS SANTANA-DA-SILVA (LABORATÓRIO DE ERROS INATOS DO METABOLISMO, INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS, UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), ALEXANDRE R. VIEIRA (DEPARTMENTS OF ORAL AND CRANIOFACIAL SCIENCES, PEDIATRIC DENTISTRY AND CENTER FOR CRANIOFACIAL AND DENTAL GENETICS, SCHOOL OF DENTAL MEDICINE, UNIVERSITY OF PITTSBURGH)

Introdução: A percepção da dor varia amplamente entre os indivíduos sendo mediada pela interação de numerosos fatores biopsicossociais, incluindo, mas certamente não limitando ao fator genético. Essa variabilidade individual em quaisquer um desses fatores conduz não somente a diferenças na experiência da dor, mas também variações nas respostas às terapias de tratamento. A experiência da dor pode afetar o indivíduo em diferentes instâncias, incluindo impacto financeiro, psicológico e social

Objetivos: Investigar polimorfismos envolvidos na percepção da dor em dois grupos de pacientes que receberam maior ou menor quantidade de anestesia durante o tratamento odontológico.

Metodologia: A amostra consistiu de 1.289 indivíduos participantes do Projeto de Registro Odontológico e Repositório de DNA (DRDR) da Universidade de Pittsburgh, sendo 900 do grupo que recebeu mais anestesia e 389 participantes do grupo controle que recebeu menos anestesia. Foram genotipados sete SNPs em genes que estão envolvidos no processo de percepção da dor: COMT (rs4818 e rs6269), GCH1 (rs378364), DRD2 (rs6276), OPRM1 (rs1799971), SCN9A (rs6746030) e SCN10A (rs6795970). A análise estatística foi realizada usando o teste qui-quadrado e Odds Ratio, no programa Studio R.

Resultados: Para o SNP rs6276 (DRD2) houve diferença estatisticamente significativa nas frequências genotípicas e alélicas e para o SNP rs1799971 (OPRM1) houve diferença entre as frequências alélicas entre os grupos que receberam maior ou menor quantidade de anestesia. Além disso, com o resultado do Odds Ratio pode ser observado que o alelo C (selvagem) do SNP rs6276 do gene DRD2 foi associado ao grupo que recebeu maior quantidade de anestesia apresentando risco de 1.20 ($p=0,03$). Enquanto que o alelo G do SNP rs1799971 (OPRM1) confere efeito protetivo no grupo que recebeu menor quantidade de anestesia ($p= 0,02$).

Conclusão: A associação com o risco de necessidade de mais anestesia encontrada no presente estudo, especificamente para os SNPs rs6276_C e rs1799971_A, mostram a importância do estudo dessas variantes também como potenciais candidatos como biomarcadores de dor, a priori para tratamento odontológico no futuro.

P-190 - PHENOME-WIDE ASSOCIATION STUDIES (PHEWAS) NO ESTUDO DA PERCEPÇÃO DE DOR

ROSANY DE OLIVEIRA LISBOA (LABORATÓRIO DE ERROS INATOS DO METABOLISMO, INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS, UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), RAYMOND F. SEKULA JR. (DEPARTMENT OF NEUROLOGICAL SURGERY, COLUMBIA UNIVERSITY VAGelos SCHOOL OF MEDICINE), MARIANA BEZAMAT (DEPARTMENTS OF ORAL AND CRANIOFACIAL SCIENCES, PEDIATRIC DENTISTRY AND CENTER FOR CRANIOFACIAL AND DENTAL GENETICS, SCHOOL OF DENTAL MEDICINE, UNIVERSITY OF PITTSBURGH), KATHLEEN DEELEY (DEPARTMENTS OF ORAL AND CRANIOFACIAL SCIENCES, PEDIATRIC DENTISTRY AND CENTER FOR CRANIOFACIAL AND DENTAL GENETICS, SCHOOL OF DENTAL MEDICINE, UNIVERSITY OF PITTSBURGH), LUIZ CARLOS SANTANA-DA-SILVA (LABORATÓRIO DE ERROS INATOS DO METABOLISMO, INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS, UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), ALEXANDRE R. VIEIRA (DEPARTMENTS OF ORAL AND CRANIOFACIAL SCIENCES, PEDIATRIC DENTISTRY AND CENTER FOR CRANIOFACIAL AND DENTAL GENETICS, SCHOOL OF DENTAL MEDICINE, UNIVERSITY OF PITTSBURGH)

Introdução: A dor é uma experiência de natureza subjetiva, interpretada de forma pessoal e de acordo com uma extensa paleta de fatores únicos de cada indivíduo. A dor orofacial pode ser aguda ou crônica, geralmente é a principal razão de o paciente buscar por atendimento odontológico. A percepção da dor varia amplamente entre os indivíduos, além disso, estudos indicam que a dor pode apresentar uma associação fraca com o grau de dano ou inflamação observável pelos clínicos. Essa variabilidade é considerada um mosaico de fatores, os quais incluem fatores biopsicossociais e fatores genéticos.

Objetivos: Realizar Phenome-Wide Association Study (PheWAS) para pesquisar fenótipos associados a marcadores genéticos em genes relacionados à dor em dois grupos de pacientes que receberam mais ou menos anestesia durante o tratamento odontológico.

Metodologia: A amostra foi composta de 1289 indivíduos que participam do Projeto de Registro Odontológico e Repositório de DNA (DRDR — Dental Registry and DNA Repository) da Universidade de Pittsburgh, sendo 900 participantes no grupo que recebeu maior quantidade de anestesia e 389 constituindo o grupo de comparação que recebeu menos anestesia. A análise PheWAS foi realizada através do pacote PheWAS no software Studio R e foram utilizados os dados fenotípicos da amostra (58 fenótipos) e os dados genotípicos referentes a sete SNPs (Single-nucleotide polymorphism) em genes que estão associados a percepção e modulação da dor e resposta a drogas usadas no tratamento da dor, os quais são: gene COMT (rs4818 e rs6269), GCH1 (rs378364), DRD2 (rs6276), OPRM1 (rs1799971), SCN9A (rs6746030) e SCN10A (rs6795970).

Resultados: A análise revelou um efeito protetor do rs1799971 sobre a asma na amostra total, rs3783641 foi associado a distúrbios de secreção salivar em mulheres que receberam mais anestesia. O rs1799971 também foi associado a periodontite em caucasóides que receberam menos anestesia. rs4818 foi associado a doenças e outras condições da língua no grupo composto por afro-americanos que receberam menos anestesia.

Conclusão: Este estudo implicou variantes em genes relacionados à dor na asma e nos fenótipos orais.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER

P-191 - PORFIRIA AGUDA INTERMITENTE: UM CASO DESAFIADOR PARA O ACONSELHAMENTO GENÉTICO

DAVID UCHOA (SES - DF), ROMINA HEREDIA (SES - DF), LORENA GAMA (SES -DF), KAROLYNE RAFTOPOULOS (SES - DF)

Introdução: As porfírias são um erros inatos do metabolismo da via de síntese da heme, levando ao acúmulo de intermediários que causam sintomas neurológicos, hepáticos, eritropoiéticos e cutâneos. A porfiria aguda intermitente (PAI) é causada por variantes no gene hidroximetilbilano sintetase (HMBS), de herança dominante, com penetrância estimada entre 12.7% e 22.9%. Cursa com crises de sintomas neuroviscerais que podem ser fatais. Fatores desencadeantes importantes são gestações, ciclo menstrual e medicações.

Objetivos: Paciente quarta filha de casal não consanguíneo, G4P3A0, 23 ano, com história de crise de dor abdominal e tetraparesia em gestação anterior. Refere que urina tinha coloração arroxeadada. Tinha ainda valores elevados de porfobilinogênio e ácido delta aminolevulínico (ADA). O sequenciamento do gene HMBS revelou variante patogênica em heterozigose: HMBS:c.973C>T(p.Arg325*). Em história familiar, apresenta irmão falecido com 22 anos por quadro semelhante, , pai que já apresentou episódio parecido na terceira década de vida (realizado sequenciamento com a variante HMBS:(p.Arg325*)) e avô que teria falecido de causa parecida. Durante a gestação atual a paciente queixou-se de fadiga e desconforto abdominal pouco específico, sendo internada para observação. Durante a internação, foi observado que apresentava níveis de hemoglobina de 8.4mg/dL (VR >12), com poiquilocitose e eliptocitose, além de importante palidez cutânea. ADA encontrava-se >12mg/g. Optou-se por aumentar teor de carboídratos em dieta, além de, após discussão com hematologia, realizar transfusão de concentrado de hemácias. Apresentou melhora do quadro clínico e recebeu alta para seguimento ambulatorial. Apresentava interesse para método contraceptivo definitivo, porém, teve dificuldade para realizar ata por seu esposo não concordar com contracepção por motivos religiosos.

Conclusão: Este caso expõe algumas facetas interessantes da PAI: Embora a heme seja importante para a síntese da hemoglobina, a anemia não está descrita como parte do quadro de PAI - provavelmente devido às variantes não afetarem significativamente o funcionamento da forma eritroide da enzima. Assim, é importante investigar outras causas de anemia nestes casos. Está indicada a testagem para familiares que apresentam risco de ter variantes patogênicas no gene HMBS, inclusive durante a infância, embora seja extremamente raro que aconteçam crises nessa faixa etária. A gestação representa um desafio especial para o manejo destes casos, e deve haver acompanhamento de perto nesse momento. É comum que haja aumento de ácido delta aminolevulínico durante toda a gestação, sem que isso tenha significado clínico. O aconselhamento genético é essencial para o adequado planejamento familiar, que pode representar um desafio a depender de fatores socio-culturais dos pacientes. Embora a penetrância descrita seja baixa, há famílias descritas que parecem representar exceções, como neste caso.

P-192 - COOCORRÊNCIA DE DOENÇAS RECESSIVAS RARAS: RELATO DE CASO

ANA BEATRIZ TORRES FIGUEIREDO DE LACERDA (UFPB), JOSÉ VÍTOR ALÉCIO RODRIGUES (UFPB), MARCELLE MARIA LOPES GAMBARRA (UFPB), EDUARDO HENRIQUE LIMA BATISTA (UFPB), JÚLIA EMILY SILVA DANTAS (UFPB), JOÃO LUCAS PORDEUS DE MENEZES (UFPB), RAYANA ELIAS MAIA (UFPB)

Introdução: A epidermólise bolhosa (EB) é uma doença genética rara, com padrão de manifestação de vesículas ou bolhas na pele por trauma cutâneo mínimo e tem como modo de herança autossômico recessivo principalmente. Este modo de herança está associado a consanguinidade parental. No nordeste brasileiro, cerca de 25% dos casais consanguíneos têm um ou mais filhos com alguma deficiência, sendo as doenças de herança autossômica recessivas as mais prevalentes.

Objetivos: GVA, 45 anos, em acompanhamento no Hospital Universitário Lauro Wanderley pela EB. Possui manifestações cutâneas da doença desde os 6 anos. Nos antecedentes, há consanguinidade parental e duas irmãs e uma sobrinha (filha de mãe portadora), com a EB. Além disso, prima com genitália ambígua. Desconhece antecedentes perinatais e refere puberdade espontânea. Retrospectivamente, relata cirurgia não especificada em região genital, com perda de seguimento. Refere que iniciou terapia hormonal com testosterona na juventude, também descontinuada. Ao exame físico, baixa estatura, ptose palpebral, braquidactilia em mãos e pés, ausência da maioria das unhas e demais distróficas e joelhos valgus. Apresenta genitália ambígua com eminências labioescrotais sem gônadas palpáveis, tubérculo genital medindo 4cm e com orifício único. Exames evidenciam imagem cística entre reto e assoalho vesical, com paredes lisas e regulares na tomografia, pelve com gônadas não caracterizadas em eminências lábio escrotais ou na cavidade pélvica. Achados compatíveis com osteoporose na densitometria óssea e laboratório compatível com hipogonadismo hipergonadotrófico. Radiografia de mão, pé, coluna e ressonância magnética de sela túrcica sem alterações. Painel de genes de displasia óssea identificou-se variante em homozigose no gene COL7A1 (OMIM120120) c.7380+2T>C, . Os achados direcionaram para suspeita a hiperplasia adrenal congênita. Realizado cariótipo banda G 46,XX e dosagem da 17-alfa-hidroxiprogesterona 16.835 ng/dL, confirmando forma não perdedora de sal.

Conclusão: Paciente evidencia fenótipo de epidermólise bolhosa e tem repercussão do hipogonadismo associado à hiperplasia adrenal congênita, ambas condições recessivas que, no contexto da consanguinidade parental, podem ocorrer com maior frequência. Pela dificuldade de documentação do histórico médico do paciente, o antecedente familiar pode sugerir outra hipótese da doença genética. Ademais, as dismorfias do paciente não são características dessas condições, o que pode sugerir uma terceira condição, não investigada. Percebe-se a necessidade de compreender a história familiar, pela presença das duas condições identificadas pelo heredograma. Ademais, ressalta-se a consanguinidade como fator predisponente à apresentação de mais de uma condição genética, principalmente as de herança recessiva.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER

P-193 - LIGA ACADÊMICA DE ONCOLOGIA E GENÉTICA DE RIO DAS OSTRAS: UMA PROPOSTA DE AUTONOMIA PARA OS DISCENTES DA UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE

VITOR DE OLIVEIRA BASTOS (UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE), LEILA LEONTINA DO COUTO BARCIA (UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE), YASMIN DE MIRANDA SANT'ANA VALLE (UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE - AURORA DE AFONSO COSTA-EAAC/UFF), GABRIELLE DOS SANTOS CORREIA (UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE), LETÍCIA ABREU DA SILVA (UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE), MARIA EDUARDA SILVA MENEZES (UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE), MARIANA LOPES DE OLIVEIRA (UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE), QUEZIA FALCÃO SOARES (UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE), VITÓRIA APARECIDA MONTEIRO COELHO (UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE)

Introdução: A criação de uma liga acadêmica no espaço universitário cumpre a principal proposta de abordar conteúdos contemporâneos pouco aprofundados na grade curricular na graduação. Explorando estes conteúdos, os estudantes têm a possibilidade de enriquecer a sua formação profissional e desenvolver a autonomia na condução do conhecimento focado em áreas de interesse, neste caso específico, a área de oncologia e genética.

Objetivos: O objetivo foi relatar a experiência de implantação de uma Liga Acadêmica por estudantes de graduação da área da saúde como estratégia de ampliar o conhecimento na área de oncologia e genética em uma universidade pública no interior do estado do Rio de Janeiro. Os participantes foram os alunos de graduação em enfermagem. O cenário utilizado foi o Campus de Rio das Ostras da Universidade Federal Fluminense-UFF.

Metodologia: Estudo descritivo, na modalidade relato de experiência,

Resultados: Descrição de um breve histórico da criação da Liga Acadêmica de Oncologia e Genética de Rio das Ostras-LAOGRO. Criada em 2019, em plena pandemia de COVID-19 foram desenvolvidas estratégias para atrair estudantes das mais variadas áreas de saúde com prova de seleção e entrevista on-line. As atividades científicas são compostas por discussão de artigos, elaboração de artigos científicos, palestras de temáticas de interesse do grupo com especialistas e participação em eventos. Apesar dos desafios enfrentados devido a realidade pandêmica, o cronograma de atividades vem sendo desenvolvido com estratégias educacionais efetivas, trazendo bons resultados. Neste ano de 2022-2023, contamos com um total de 18 membros, além de 19 novos ligantes de outras universidades fora do nosso estado.

Conclusão: A criação da LAOGRO preencheu uma lacuna de conhecimento na área de oncologia e genética com atividades de educação à distância, com a conjugação do ensino, pesquisa e extensão de forma ativa dos discentes sob orientação de docente especialista. O incentivo à autonomia dos estudantes de enfermagem norteia toda esta atividade. A experiência vivida mostrou-se como uma ferramenta facilitadora da aprendizagem, permitindo troca de informações e a comunicação feita entre os integrantes da LAOGRO e a comunidade.

P-194 - ATRAVESSANDO A PARAÍBA: ANÁLISE TRANSVERSAL DO ATENDIMENTO EM DOENÇAS GENÉTICAS EM SERVIÇO DE REFERÊNCIA

JOSÉ VÍTOR ALÉCIO RODRIGUES (UFPB), ANA BEATRIZ TORRES FIGUEIREDO DE LACERDA (UFPB), MARCELLE MARIA LOPES GAMBARRA (UFPB), EDUARDO HENRIQUE LIMA BATISTA (UFPB), JÚLIA EMILY SILVA DANTAS (UFPB), JOÃO LUCAS PORDEUS DE MENEZES (UFPB), RAYANA ELIAS MAIA (UFPB), REDE NACIONAL DE DOENÇAS RARAS (CNPQ)

Introdução: As doenças raras, quando analisadas como um grupo, no Brasil, têm prevalência de 1,3 pessoas a cada dois mil indivíduos. São condições que acometem pequena parte da população e apresentam ampla gama de características clínicas. Essas enfermidades representam um grande desafio diagnóstico e de manejo para o sistema de saúde e para a investigação científica devido suas especificidades. Sendo assim, este trabalho visa caracterizar quantitativamente o trajeto diagnóstico do paciente em um centro de referência em doenças raras.

Objetivos: Caracterização do perfil clínico e geográfico de pacientes atendidos no ambulatório de Genética Médica do Hospital Universitário Lauro Wanderley (HULW)

Metodologia: Realizou-se um estudo transversal, com a análise dos dados coletados através de inquérito epidemiológico retrospectivo da Rede Nacional de Doenças Raras (RARAS) realizado, por meio de questionário estruturado, com pacientes atendidos no ambulatório de genética médica do HULW, no período de janeiro de 2020 a dezembro de 2022, sendo os dados analisados neste relato de forma descritiva.

Resultados: Entre 39 pacientes entrevistados, a idade média foi 6.92 anos, variando dos 0 aos 33 anos, e 59% (n=23) eram do sexo feminino. Em 39% (n=15) dos casos havia diagnóstico confirmado, 28% (n=11) diagnóstico suspeito e 33% (n=13) estavam sem diagnóstico. Dos que tinham diagnóstico confirmado, 47% (n=7) tiveram diagnóstico clínico e 53% (n=8) tiveram diagnóstico etiológico. Destes, 63% (n=5) foram diagnóstico citogenético e 37% (n=3) molecular, 50% (n=4) utilizaram financiamento próprio como fonte pagadora, 37% (n=3) utilizaram programa diagnóstico da indústria farmacêutica e 13% (n=1), saúde suplementar. Dentre os entrevistados, 61% (n=24) dos pacientes viviam próximos (menos de 50km) do centro médico, 18% (n=7) viviam moderadamente próximos (entre 50 e 100 km), 5% (n=2) viviam moderadamente distantes (entre 100 e 200 km) e 13% (n=5) viviam bem distantes (mais de 200km). O número de serviços visitados antes do diagnóstico teve média de 2.08 serviços (SD \pm 1.09) e o número de profissionais visitados teve média de 3.33 (SD \pm 2.12). A maior parte dos pacientes sem diagnóstico viviam a menos de 50km do centro médico (69%, n= 9). A maior parte dos pacientes (74%, n=29) foram internados pelo menos uma vez, sendo o tempo médio de internação de 9.52 dias (SD \pm 9.65). A maioria dos pacientes sem diagnóstico firmado foram internados pelo menos uma vez (77%, n=10) e tinham uma média alta de 15 (SD \pm 10.22) dias de internação.

Conclusão: Este estudo reforça o diagnóstico precoce para auxiliar no manejo das complicações das doenças raras, pois que pacientes sem diagnóstico tinham maior número e mais longas internações. Além disso, a importância do acesso descentralizado a genética, já que apenas uma pequena parcela residiam distantes do centro médico. Por fim, a necessidade de saúde suplementar ou financiamento próprio como fonte pagadora dos exames pode evidenciar a dificuldade de acesso aos exames.

P-195 - ANÁLISE TEMPORAL DA NOTIFICAÇÃO DE NASCIDOS VIVOS COM ANOMALIAS CONGÊNITAS DA REGIÃO DE INTEGRAÇÃO DO RIO CAETÉ, NO PARÁ, ENTRE 2011 E 2021

LYVIA BARROS (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), RAFAELA SOUSA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), JOÃO HEYMBEECK (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), LARISSA PAIXÃO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), WILKER NASCIMENTO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), LUIZ CARLOS SANTANA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ)

Introdução: As anomalias congênitas (AC) são defeitos estruturais e funcionais, originados na vida embrionária. Elas podem ser identificadas desde o pré-natal, ao nascimento ou tardiamente na infância. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), condições socioeconômicas podem ser um fator determinante para a ocorrência de AC, visto que 94% dos distúrbios congênitos graves ocorrem em países de baixa renda. A Região de Integração Rio Caeté é composta por 15 municípios, localizados no Nordeste Paraense, com cerca de 470 mil habitantes.

Objetivos: Este estudo tem como objetivo analisar a notificação de anomalias congênitas entre os nascidos vivos (NVs) na Região de Integração Rio Caeté, no período de 2011 a 2021, utilizando os dados públicos do Sistema de Informação de Nascidos Vivos (SINASC).

Metodologia: Trata-se de um estudo quantitativo descritivo de série temporal, utilizando dados secundários públicos do SINASC. A coleta de dados se refere aos NVs entre os anos de 2011 a 2021, nas 15 cidades da Região de Integração Rio Caeté, incluindo Augusto Corrêa, Bonito, Bragança, Cachoeira do Piriá, Capanema, Nova Timboteua, Peixe Boi, Primavera, Quatipuru, Salinópolis, Santa Luzia do Pará, Santarém Novo, São João de Pirabas, Tracuateua e Viseu. Além do município de nascimento, utilizou-se como variáveis o 'Diag Menc por CID Anomalia' e 'Ano Nasc' para a coleta do número de notificações de ACs.

Resultados: No período do estudo, foram notificados no SINASC um total de 93.230 nascidos vivos em toda a Região de Integração Rio Caeté. O número de deformidades identificadas e notificadas, conforme o CID-10, totalizam 99 casos (0,1% do total de nascidos vivos). Entre os defeitos congênitos mais encontrados foram "Q-669 Deformidade congênita não especificada do pé" (10 casos) e "Q-699 Polidactilia não especificada" (6 casos). Outros casos incluem mais de 50 classificações, como anencefalia, hidrocefalia, espinha bífida, deformidades oculares, deformidades nas orelhas, fenda palatina e labial, pé torto equinovaro, entre outros. Além disso, constam nos registros do SINASC um total de 26.148 NVs descritos como "sem informação" para a variável "Diag Menc por CID Anomalia".

Conclusão: Esse estudo revela uma frequência de 0,1% de casos de ACs diagnosticados entre os NVs dos 15 municípios. A frequência encontrada está abaixo da estimativa global (2 a 3%) e, também, da estimativa nacional (0,8%) para deformidades congênitas. Portanto, este estudo indica a possibilidade de ocorrências de subnotificações e a necessidade de melhorias nos registros das ACs entre os NVs desta região, para permitir a realização de estudos epidemiológicos fidedignos e o levantamento da estimativa real de ACs para essa população. Por fim, sugere-se uma maior investigação e maior capacitação do sistema de saúde desses municípios para identificar e notificar as ACs segundo a lista prioritária de anomalias congênitas.

P-196 - RELATO DE CASO: CDG-IIIM

ANNA LAURA MARQUES NASCENTES (HC-UFGM), RODRIGO REZENDE ARANTES (HC), POLLYANNA ANDREZA RIBEIRO DOS SANTOS (HC-UFGM), KAREN CRISTINA MOREIRA (HC-UFGM), MARIANA MADUREIRA POMBEIRO (HC-UFGM), ELAINE ALVARENGA DE ALMEIDA CARVALHO (HC-UFGM), MILENA CRISTINA APARECIDA DE OLIVEIRA CRUZ (HC-UFGM)

Introdução: A glicosilação é o processo de adição de açúcares de cadeia complexa às proteínas e lipídeos que ocorre em quase todos os tecidos, seu defeito tem consequências em múltiplos órgãos com diversos sintomas e distúrbios. O sistema nervoso central é um dos mais afetados, normalmente apresentando anomalias estruturais, atraso do desenvolvimento e crises convulsivas. Uma das formas de defeitos congênitos da glicosilação (CDG) é a CDG-IIIm causada por variantes patogênicas no gene SLC35A2 que cursa com encefalopatia epiléptica de início precoce. Estudos recentes mostraram melhora clínica e laboratorial em pacientes suplementados com D-galactose oral.

Objetivos: Paciente de um ano e três meses, do sexo feminino, segunda filha de casal hígido e não consanguíneo, tem uma irmã mais velha saudável. Na gestação apresentou aumento discreto de translucência nucal (2,6mm) e ao ultrassom obstétrico com 36 semanas foi observado desvio do eixo cardíaco para a direita. A paciente nasceu a termo, permaneceu internada para realização de ecocardiograma que mostrou persistência de canal arterial mínimo. Com um mês de vida, os pais notaram espasmos infantis o que motivou atendimento com neurologista que encaminhou ao geneticista. Ao exame, foi observada hipotonia axial, pregas epicantais, excesso de pele na nuca, plagiocefalia, polegares espatulados e de implantação proximal bilateralmente, rizomia em membros superiores, assimetria de membros inferiores e unhas dos pés muito pequenas. O sequenciamento completo do exoma evidenciou presença de variante patogênica, em heterozigose, no gene SLC35A2: p.His102Glyfs*24 – gene ligado ao X e associado a CDG IIIm. Realizada genotipagem dos pais e a variante não foi identificada. A isofocalização para transferrina no soro da paciente mostrou padrão sugestivo de defeito congênito da N-glicosilação. Após diagnóstico molecular e bioquímico foi iniciado uso de D-galactose 1mg/kg/dia com melhora da força muscular e da interação da paciente, segundo relato dos pais.

Resultados: A CDG-IIIm é uma doença ligada ao X que acomete principalmente meninas, mas pode acontecer em meninos com mosaicismo. Ela se apresenta como encefalopatia epiléptica grave de início precoce. Variantes de perda de função na mesma região da paciente já foram publicadas em pacientes com CDG-IIIm. Trata-se de condição genética com prevalência desconhecida, com cerca de 60 casos publicados (Abuduxikuer K, 2021) e possui um fenótipo passível de ser clinicamente reconhecido.

Conclusão: Os defeitos congênitos da glicosilação são um grupo heterogêneo de doenças o que torna os diagnósticos clínico e laboratorial desafiadores. A CDG-IIIm apesar de ser uma doença com poucos casos publicados na literatura, apresenta um fenótipo clinicamente reconhecível o que pode sugerir subnotificação dos casos. Novos estudos são necessários para melhor entendimento da história natural da doença e da resposta terapêutica com o tratamento com D-galactose.

P-197 - JORNADA ASSISTENCIAL DE VALOR: COMPARAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA DE INDIVÍDUOS COM ANGIOEDEMA HEREDITÁRIO ASSOCIADO À DEFICIÊNCIA DE C1 ESTERASE E OSTEOGÊNESE IMPERFEITA.

ALEX DE CERQUEIRA SILVEIRA FIGUEIREDO (UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA), VICTÓRIA MARIA PEIXOTO LIMA DA COSTA (UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA), BIANCA SANTANA REZENDE (UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA), JOICE BORGES COSTA (UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA), LUCAS SANTANA BAHIENSE FILHO (UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA), CAMILA FERREIRA RAMOS (UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA), ANGELINA XAVIER ACOSTA (DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA DA FMB/UFBA), TEMIS MARIA FELIX (COORDENADORA DA RARAS, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), NEY CRISTIAN AMARAL BOA SORTE (NÚCLEO DE AVALIAÇÃO EM TECNOLOGIAS EM SAÚDE, HUPES/UFBA/EBSERH)

Introdução: As Doenças Raras (DRs) impactam na qualidade de vida dos indivíduos. No entanto, o repertório científico brasileiro, quanto a essas questões, ainda não é devidamente explorado. Nesse sentido, investigar os aspectos que mais afetam a qualidade de vida dessas pessoas e realizar comparações entre diferentes DRs permite o entendimento mais amplo dessa realidade.

Objetivos: Descrever e comparar a qualidade de vida (QV) de pessoas com Angioedema Hereditário (AEH) e Osteogênese Imperfeita (OI).

Metodologia: Estudo observacional longitudinal, conduzido com participantes da Jornada Assistencial de Valor (JAV-RARAS), com diagnóstico de AEH e OI. Após consentimento, foram aplicados o Short Form Health Survey (SF-36), que avalia 8 domínios relacionados à QV, e o EuroQoL (EQ-5D), que fornece um escore geral e utiliza uma escala visual (EV) para aferir a autopercepção do estado geral de saúde. Os questionários foram aplicados em 3 visitas que aconteceram nos tempos 0, 6 e 12 meses (V1, V2 e V3), respectivamente. Medianas com intervalo interquartil (IIQ) foram utilizadas para retratar a variação temporal da QV e testes não paramétricos foram utilizados para a análise do impacto dessa variação entre as visitas e a comparação dos escores nos indivíduos com AEH e OI, nos diferentes tempos.

Resultados: Foram recrutados 29 participantes (AEH=13 e OI=16), sendo 16 (66%) do sexo feminino e a média(DP) de idade 37,0 anos(16,0). Em 12 meses, a variação mediana do EQ-5D e da EV, respectivamente, foi de 0,06(IIQ: 0,0 e 0,24) e 0,0 (IIQ: -20,0 e 15,0) nos AEH, e -0,143(IIQ -0,22 e -0,017) e -12,0 (IIQ: -45,0 e -5,5) nos OI. Os domínios do SF-36 que sofreram variações negativas, em mediana(IIQ), foram estado geral de saúde (-10,0 [IIQ: -16,3 e 6,25]) e vitalidade (-10,0 [IIQ: -16,3 e 5,0]) nos AEH, e dor (-20,0 [IIQ: -30,0 e 0,0]) e vitalidade (-10 [IIQ: -20,0 e 0,0]) nos OI. Houve redução significativa na mediana(IIQ) dos escores do EQ-5D entre a V1-V3 nos participantes OI (0,64 [IIQ 0,41 e -0,73] vs 0,57 [IIQ: 0,3 e 0,7], p=0,043) e aumento no domínio saúde mental entre V1-V2 nos participantes AEH (52,0 [IIQ: 32,5 e 58,0] vs 52,0 [IIQ: 48,0 e 58,0], p=0,041). As variações dos escores nas 3 visitas foram comparadas entre os AEH e OI e evidenciaram um pior desempenho dos indivíduos com OI, haja vista as reduções no escore EQ-5D entre V1-V3 (0,06 [IIQ: 0,0 e 0,3] vs -0,143[IIQ: -0,22 e -0,017], p=0,009), nos aspectos físicos entre V2-V3 (0,0 [IIQ: 0,0 e 25,0] vs -25,0 [IIQ: -50,0 e 0,0], p=0,048) e nos aspectos emocionais entre V2-V3 (0,0 [IIQ: 0,0 e 100,0] vs -34,0 [IIQ: -50,5 e 0,0], p=0,048).

Conclusão: Percebe-se que ambas doenças possuem impacto significativo sobre a QV dos indivíduos. Contudo, observamos que participantes com OI apresentaram uma progressão menos favorável dos índices de qualidade de vida em 12 meses quando comparados aos participantes com AEH, sugerindo uma deterioração mais relevante na saúde e bem-estar físicos e emocionais.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER

P-198 - VALIDAÇÃO ANALÍTICA DO PRODUTO NEOMAP® 4PLEX TSH T4 17OH IRT EM ENSAIO AUTOMATIZADO NIMBUS® NEOMAP®.

RAQUEL VETURIANO (INTERCIENTIFICA), GISELLE HAYASHI (INSTITUTO JÔ CLEMENTE), AMANDA DELLANGELO (INSTITUTO JÔ CLEMENTE), JULIANA VITORIA ANDRADE (INTERCIENTIFICA), VANESSA LUCIANA SILVA (INTERCIENTIFICA), ANAKELE MASSI (INTERCIENTIFICA)

Introdução: A Validação realizada no Instituto Jô Clemente no período de 16 de Janeiro à 02 de Fevereiro de 2023 utilizou o kit NeoMAP® 4PLEX que realiza a Triagem Neonatal de forma simultânea para Hipotireoidismo Congênito, Hiperplasia Adrenal Congênita e Fibrose Cística. O kit se baseia no método fluorimétrico multiplex associado à nanotecnologia xMAP que faz uso de microesferas magnéticas, possibilitando por meio da utilização de 1 único picote de 3.2mm da amostra a quantificação simultânea de TSH T4 17OH e IRT em único processamento de ensaio.

Objetivos: O presente trabalho teve como objetivo realizar a validação analítica do kit NeoMAP® 4PLEX avaliando o desempenho: Precisão – Repetibilidade, Exatidão e Carreamento de amostras, conforme recomendações da RDC 166 (24 de Julho de 2017) e Guia 10 da ANVISA.

Metodologia: Utilizou-se o kit lote IC066Z0 em ensaios 100% automatizados com os equipamentos: Picotador BSD, NIMBUS® NeoMAP® e MagPIX®. Para as análises estatísticas foram utilizados os softwares Action-Stat-Estatcamp e Abacus 3.0. Para a verificação de precisão avalia-se a proximidade entre os resultados obtidos por meio de ensaios com amostras preparadas. A precisão pôde ser demonstrada pela dispersão dos resultados calculando o desvio padrão relativo (DPR) da série de medições conforme a fórmula $DPR = (DP/CMD) \times 100$, em que DP é o desvio padrão e CMD, a concentração média determinada. Exatidão do método analítico foi obtida por meio do grau de concordância entre os resultados individuais do método em estudo em relação a um valor aceito como verdadeiro. O Carreamento se baseou em um estudo para verificar contaminação entre amostras de concentrações diferentes em sistemas automatizados, o presente estudo foi realizado através do ensaio automatizado no equipamento NIMBUS® NeoMAP® e leitora MagPIX®, o protocolo utilizado seguiu o método descrito em “Gestão da Fase Analítica do Laboratório, volume I”, Control Lab.

Resultados: PRECISÃO: Os resultados de DPR% obtidos foram T4: C1 = 8.4, C2 = 9.4 e C3 = 7.1. Para 17OH: C1 = 13.4, C2 = 6.6 e C3 = 8.8. Para IRT: C1 = 13.4, C2 = 11.3 e C3 = 8.7. Para TSH: C1 = 11.3, C2 = 14.2 e C3 = 13.1. EXATIDÃO: Os resultados obtidos de Recuperação foram: T4: C1 = 100.8% , C3 = 99.3%. 17OH: C1 = 98.8% e C3 = 107.8%, IRT: C1 = 105.1% e C3 = 109.8%. TSH = C1= 105.4% e C3 = 104.5%. CARREAMENTO: T4 = 0.040 (< 1.219), 17OH = 0.160 (< 1.665), IRT = 0.320 (< 5.398) e TSH = 0.220 (< 1.448), sendo assim foi possível verificar com base no carreamento e erro permitido calculado, os resultados em conformidade, visto que o carreamento obtido está dentro do erro permitido específico.

Conclusão: De acordo com os resultados obtidos de precisão - repetibilidade, exatidão e de carreamento, o kit NeoMAP® 4PLEX apresentou desempenho analítico em conformidade devendo seguir com estudos complementares de concordância entre metodologias com uso de amostras de rotina e amostras sabidamente alteradas.

P-199 - AVALIAÇÃO DO USO DE ÁCIDO FÓLICO DURANTE A GESTAÇÃO E SUA ASSOCIAÇÃO COM ESPINHA BÍFIDA. UM ESTUDO OBSERVACIONAL TRANSVERSAL RETROSPECTIVO.

BÁRBARA POLLI (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL (UFRGS)), JÚLIA KERSTING CHADANOWICZ (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL (UFRGS)), LAUREM OLIVEIRA E SILVA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL (UFRGS)), JÚLIA CORDEIRO MILKE (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL (UFRGS)), JORDY GUIMARÃES COSTA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL (UFRGS)), LAURA FERRARESE BRUM (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL (UFRGS)), MARIA TERESA VIEIRA SANSEVERINO (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE (HCPA)), LAVINIA SCHULER-FACCINI (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE (HCPA))

Introdução: Espinha bífida é um dos defeitos de tubo neural (DTNs) mais comuns, ocorrendo devido a um fechamento incompleto do tubo neural nos primeiros 30 dias de vida embrionária. De acordo com a literatura, a suplementação ideal de ácido fólico diminui a incidência e recorrência de DTNs em pelo menos 60%, quando feita antes da concepção e durante o primeiro trimestre de gestação. É recomendado que todas as mulheres com potencial de engravidar façam a suplementação como prevenção, variando a dose conforme fatores de risco, como gestação prévia afetada.

Objetivos: Analisar a utilização de ácido fólico durante o período pré-concepcional e gestacional em mulheres que tiveram recém-nascidos (RNs) com espinha bífida no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) entre 2010 e 2022.

Metodologia: É um estudo observacional transversal retrospectivo, produzido através da análise de prontuários médicos do HCPA e do banco de dados do Programa de Monitoramento de Defeitos Congênitos do HCPA, hospital colaborador do Estudo Colaborativo Latino-Americano de Malformações Congênitas (ECLAMC). No banco de dados, buscou-se por espinha bífida no período de janeiro de 2010 a dezembro de 2022, identificando 53 casos.

Resultados: Apenas 21 mães dos 53 RNs (40%) com espinha bífida, fizeram suplementação de ácido fólico durante a gestação. Entre esses, o uso ocorreu durante o primeiro trimestre em 18 casos (34%), a partir do segundo trimestre em 4 casos (8%), e de forma adequada durante o período pré-concepcional e o primeiro trimestre em 6 casos (11%). Em três casos (6%), o ácido fólico foi utilizado durante todo o período gestacional. 55% dos recém-nascidos eram do sexo feminino. Apenas 8 casos (14%) tiveram a anomalia identificada durante o parto, enquanto os demais foram detectados durante os exames pré-natais. Em relação a anomalias congênitas associadas, observada-se a presença de hidrocefalia em 18 (32%) dos casos, pé torto em 12 (21%), e micrognatia, retrognatia, ânus imperfurado, fácies anormais ou cardiopatias em mais de 5% dos casos. É importante ressaltar que em 16 dos 29 casos de RNs com malformações associadas, o ácido fólico não foi utilizado em nenhum período da gestação.

Conclusão: Os dados demonstram que uma pequena parcela das gestantes usou ácido fólico durante a gravidez, e em muitos casos o uso foi inadequado ou tardio, não seguindo as recomendações ideais. Assim podemos concluir que a falta do uso adequado de ácido fólico está associada a um maior risco de ocorrência de espinha bífida em RNs, assim como descrito na literatura, além do maior risco de outras anomalias congênitas associadas. Portanto, é evidente a necessidade de conscientização e educação sobre a importância do uso do ácido fólico no período pré-concepcional e durante a gestação.

P-200 - PREVALÊNCIA DE ANOMALIAS CONGÊNITAS ASSOCIADAS À PRESENÇA DE ARTÉRIA UMBILICAL ÚNICA EM BEBÊS. UM ESTUDO OBSERVACIONAL TRANSVERSAL RETROSPECTIVO.

BÁRBARA POLLI (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL (UFRGS)), JÚLIA KERSTING CHADANOWICZ (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL (UFRGS)), LAUREM OLIVEIRA E SILVA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL (UFRGS)), JÚLIA CORDEIRO MILKE (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL (UFRGS)), JORDY GUIMARÃES COSTA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL (UFRGS)), LAURA FERRARESE BRUM (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL (UFRGS)), MARIA TERESA VIEIRA SANSEVERINO (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE (HCPA)), LAVINIA SCHULER-FACCINI (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE (HCPA))

Introdução: A artéria umbilical única (AUU) é uma má formação congênita do cordão umbilical, formada por apenas uma artéria umbilical e pela veia umbilical. Sua origem não é completamente conhecida, mas acredita-se que resulte da agenesia e/ou atrofia da segunda artéria umbilical. De acordo com a literatura, a AUU tem uma prevalência de 0,55% entre os nascidos vivos e se associa com outras malformações em cerca de 10 a 27% dos casos, sendo que as mais associadas são: anomalias cardíacas, malformações renais e defeitos do trato gastrointestinal. Alguns dos fatores de risco relacionados com AUU são tabagismo, diabetes e hipertensão maternos. O diagnóstico pode ser feito no pré-natal através do ultrassom obstétrico a partir do primeiro trimestre, observando-se somente dois vasos no cordão umbilical. Quando diagnosticada a presença de AUU, é importante realizar uma avaliação ultrassonográfica detalhada do feto, placenta e cordão, buscando por anomalias fetais associadas.

Objetivos: Avaliar quais as anomalias mais frequentemente associadas com a presença de AUU em recém-nascidos (RNs) nascidos no Hospital de Clínicas de Porto Alegre entre 2010 a 2022.

Metodologia: Estudo observacional transversal retrospectivo, através da análise de prontuários médicos do HCPA e do banco de dados do Programa de Monitoramento de Defeitos Congênitos do HCPA, colaborador do Estudo Colaborativo Latino-Americano de Malformações Congênitas (ECLAMC). Buscou-se no banco de dados por artéria umbilical única, identificando 42 RNs. Destes, 20 casos foram encontrados apresentando alguma anomalia congênita associada.

Resultados: Entre os 20 casos de AUU, 50% possuíam anomalia cardíaca congênita associada, 8 delas relacionadas a comunicação interventricular e/interatrial. Outras anomalias encontradas foram estão relacionadas a ânus imperfurado e orelha de implantação baixa, estando presente em 20% dos casos, além de agenesia renal, polidactilia, lábio leporino, fenda palatina, talipes e micrognatia, presentes em 15% dos casos. Menos frequente, em 10% dos casos foram encontradas as anomalias relacionadas a atresia de esôfago, genitálias ambíguas, hidronefrose e trissomia do 18. Não foram encontradas relações com a idade materna jovem ou avançada, tabagismo ou uso de álcool, contudo, a presença de diabetes mellitus materna foi encontrada em 4 dos casos. É importante destacar que em 75% dos casos de AUU e anomalias associadas foram identificados durante o período pré-natal.

Conclusão: Concluímos nesta análise que as as anomalias cardíacas são as mais comumente associadas a AUU, assim como descrito na literatura. Não foram encontradas associações fortes com os defeitos do trato urinário e gastrointestinal, podendo ser justificado por uma amostra pequena. Em significativa parcela dos casos, o diagnóstico foi feito durante o pré-natal, refletindo na facilidade de realizar a detecção precoce da AUU e proporcionar melhor investigação das anomalias associadas.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER

P-201 - IDENTIFICAÇÃO DE INDIVÍDUOS COM ANOMALIAS CONGÊNITAS E/OU GENÉTICAS ATENDIDOS NA ATENÇÃO PRIMÁRIA DE SAÚDE DO MUNICÍPIO DE RONDONÓPOLIS - MT

CARLOS JÚNIOR TOEBE SILVA (UFR), PAULO GABRIEL DA SILVA MOTA (UFR), MATHEUS HENRIQUE SENA URSI (UFR), ISADORA SANTOS VELOSO (UFR), BRUNO HENRYQUE MARCONATO (UFR), LUCIANA MARQUES DA SILVA (UNIC), CLAUDINÉIA DE ARAÚJO (UFR), JULIANA HELENA CHAVEZ PAVONI (UFR)

Introdução: Atualmente, estima-se que existam entre 6 e 8 mil doenças genéticas, que podem ser congênitas ou se manifestar tardiamente. Mesmo que a maioria dessas condições sejam raras, elas possuem uma prevalência estimada de 31,5 a 73,0 a cada mil indivíduos. Cerca de 80% das doenças raras são de etiologia genética. No Brasil, elas tornaram-se a segunda maior causa de mortalidade infantil, existindo entre 13 e 15 milhões de pessoas com tais condições. A Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras foi instituída em 2014, com o objetivo de diminuir a mortalidade, a morbidade e as manifestações secundárias dessas doenças. Porém, ainda são escassas as práticas de identificação de doenças raras na Atenção Primária à Saúde (APS).

Objetivos: Identificar indivíduos com anomalias congênitas e genéticas e fatores de risco associados em unidades de APS de Rondonópolis-MT.

Metodologia: Trata-se de um estudo analítico transversal realizado a partir de dados coletados em áreas abrangidas por duas unidades de APS do município de Rondonópolis-MT. Realizou-se uma amostragem probabilística simples para representar os residentes do território, resultando em uma amostra de 167 pessoas. Posteriormente, foram realizados sorteios para definir os domicílios a serem visitados. Utilizou-se, como instrumento para a coleta dos dados, a Ficha A-Gen adaptada. Os dados coletados foram digitalizados no software Microsoft Excel® 2019 e realizou-se análise estatística descritiva.

Resultados: Observou-se que 101 (60,47%) indivíduos estudados realizaram teste do pezinho e/ou da orelhinha, ao passo que 54 (32,33%) não o realizaram. Dentre a população com idade igual ou inferior a 20 anos, todos realizaram o teste do pezinho e/ou o teste da orelhinha. Constatou-se que 4 indivíduos (2,40%) apresentaram alguma doença congênita, sendo que todos realizaram teste do pezinho, 1 (25%) demorou mais de 12 meses para engatinhar e 1 (25%) desenvolveu atraso intelectual. Da amostra avaliada, outros 4 (2,40%) indivíduos possuem alguma deficiência física sem doença congênita. Foram identificados cinco casos de perda gestacional espontânea, concentrados em 20% dos casais, sendo um casal com duas perdas e três casais com uma perda. Um dos principais fatores de risco para malformações e doenças congênitas, o parentesco entre progenitores, não foi encontrado.

Conclusão: A utilização da Ficha A-Gen mostrou-se uma importante ferramenta de triagem para diversas condições de etiologia genética. Os resultados da pesquisa refletem o padrão raro de malformações congênitas, bem como reforçam a importância da investigação de seus fatores de risco. Diante desses resultados, pretende-se expandir a pesquisa para outros territórios da APS de saúde do município.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER

P-202 - EXPERIÊNCIA DE UMA LIGA ACADÊMICA DE GENÉTICA MÉDICA: IMPACTOS NA FORMAÇÃO MÉDICA

RAUL KONRAD GONZAGA (FACULDADE DE MEDICINA, UFMT, CUIABÁ-MT), AMANDA HELENA LAMEIRO DIZ (FACULDADE DE MEDICINA, UFMT, CUIABÁ-MT), LUIZA SANTOS RODRIGUES (FACULDADE DE MEDICINA, UFMT, CUIABÁ-MT), LUAN JUNIO PEREIRA BITTENCOURT (FACULDADE DE MEDICINA, UFMT, CUIABÁ-MT), MATHEUS GABRIEL CASTRO BEZERRA (FACULDADE DE MEDICINA, UFMT, CUIABÁ-MT), FERNANDA CRISTINA ARRUDA RODRIGUES (FACULDADE DE MEDICINA, UFMT, CUIABÁ-MT), GABRIEL BOVOLON DE LIMA (FACULDADE DE MEDICINA, UFMT, CUIABÁ-MT), SAMARA ALVES BASTOS (FACULDADE DE MEDICINA, UFMT, CUIABÁ-MT), BIANCA BORSATTO GALERA (DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS BÁSICAS EM SAÚDE, FACULDADE DE MEDICINA, UFMT, CUIABÁ-MT), MARCIAL FRANCIS GALERA (DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA, FACULDADE DE MEDICINA, UFMT, CUIABÁ-MT)

Introdução: Outrora reservada a uma pequena quantidade de condições raras, a genética médica desempenha papel crescente na prática médica, não limitando sua função a uma especialidade específica, mas sendo relevante para todas as especialidades médicas. Desse modo, no intuito de complementar a formação em genética ainda incipiente no curso de Medicina e se aproximar do preconizado pela Sociedade Brasileira de Genética Médica, a participação das atividades da Liga Acadêmica de Genética Médica da Universidade Federal de Mato Grosso (LAGeM-UFMT) é de grande valia.

Objetivos: Relatar as atividades desenvolvidas pela Liga Acadêmica de Genética Médica da Faculdade de Medicina da UFMT, campus Cuiabá.

Metodologia: Esse relato de experiência foi baseado nas atividades teóricas, práticas e de extensão da LAGeM-UFMT, entre os anos de 2021 e 2023. As atividades práticas ocorreram no ambulatório do Serviço de Referência de Triagem Neonatal e no Ambulatório de Genética Médica, ambos do Hospital Universitário Júlio Müller (HUJM), as atividades teóricas foram realizadas nas salas da Faculdade de Medicina da UFMT e em salas do anexo didático do HUJM e as ações de extensão ocorreram no auditório do HUJM e no auditório do Instituto de Saúde Coletiva da UFMT.

Resultados: As aulas práticas visam promover um maior contato dos ligantes com a prática da Genética Médica e sua interação com outras especialidades. Os estudantes podem acompanhar os atendimentos que ocorrem no ambulatório do Serviço de Referência de Triagem Neonatal e de Genética Médica, conduzidos pelas especialidades de Endocrinologia Pediátrica, Pneumologia Pediátrica, Neurologia Pediátrica e Genética Médica. O número de aulas práticas variou de ligante para ligante, de acordo com os horários livres presentes na unidade curricular do ligante. Ainda há aulas teóricas com o preceptor, que permitem uma melhor compreensão dos vários aspectos da Genética Médica e com profissionais de outras especialidades abordando as doenças genéticas que fazem acompanhamento com essa especialidade. Em um total de 10 encontros, foram abordados assuntos introdutórios, como a introdução à Genética Médica e introdução à farmacogenômica e aulas sobre assuntos variados, como trissomia do 21 e triagem neonatal. Os ligantes participaram da organização do 2º Simpósio de Genética Médica de Mato Grosso e da Primeira Jornada de Ligas Acadêmicas da Faculdade de Medicina (UFMT), o que permitiu contato com profissionais de outras instituições e outras regiões do país, proporcionando troca de experiências e contato com outras habilidades importantes para a prática médica, como formação de rede de contatos, troca de experiências e habilidade de trabalhar em equipe.

Conclusão: É notável a contribuição da Liga Acadêmica de Genética Médica para a formação dos ligantes no que tange à formação médica de modo geral e fortalecimento dos conhecimentos da área da genética, visto que há o contato com a especialidade tanto teoricamente quanto na prática, sob a orientação do preceptor.

P-203 - DETERMINAÇÃO DE OLIGOSSACARÍDEOS ESPECÍFICOS PARA INVESTIGAÇÃO DE MUCOPOLISSACARIDOSES POR LC-MS/MS: UM ESTUDO PARA APLICAÇÃO EM MÚLTIPLAS MATRIZES

LARISSA FAQUETI (LABORATÓRIO BIODISCOVERY, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE, CASA DOS RAROS), GABRIELLE D. IOP (LABORATÓRIO BIODISCOVERY, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE, CASA DOS RAROS), LAYZON ANTONIO DA SILVA (LABORATÓRIO BIODISCOVERY, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE, CASA DOS RAROS), HENRIQUE B. L. BORGES (LABORATÓRIO BIODISCOVERY, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE, CASA DOS RAROS), FRANCYNE KUBASKI (BIOCHEMICAL GENETICS LABORATORY, GREENWOOD GENETIC CENTER), ROBERTO GIUGLIANI (LABORATÓRIO BIODISCOVERY, HCPA, CASA DOS RAROS, SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA, HCPA, INAGEMP, PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR, UFRGS, DASA GENOMICA)

Introdução: Mucopolissacaridoses (MPS) são um grupo de doenças causadas pela deficiência de enzimas específicas, levando a um catabolismo inadequado de glicosaminoglicanos (GAGs). Estratégias bioquímicas para o diagnóstico de MPS incluem a determinação dos níveis de GAGs e das atividades enzimáticas. Algumas dessas análises apresentam desafios a serem considerados para sua implementação na rotina laboratorial devido à logística para transporte e armazenamento das amostras, além de altos custos de transporte. No que tange à determinação de GAGs, por exemplo, os métodos acabam não sendo compatíveis com triagem neonatal, além de não possibilitar a identificação de alguns dos subtipos de MPS.

Objetivos: Relatar a adaptação de um método por cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massa em tandem (LC-MS/MS) para a quantificação de oligossacarídeos derivados de GAGs, específicos de cada subtipo de MPS, com a determinação simultânea destes biomarcadores em amostras de urina (URN), de urina impregnada em papel filtro (UIPF), de sangue impregnado em papel filtro (SIPF) e de líquido cefalorraquidiano (LCR) de pacientes com MPS, em comparação com controles saudáveis.

Metodologia: As amostras líquidas e as soluções extraídas de UIPF e SIPF foram concentradas em condições variadas conforme o tipo de matriz a ser avaliada, derivatizadas com PMP (3-metil-1-fenil-2-pirazolin-5-ona) e analisada por LC-MS/MS usando condições adaptadas de Saville et al. (2019).

Resultados: As amostras de MPS revelaram um padrão específico de biomarcador em cada um dos subtipos da doença, permitindo a distinção dos 10 subtipos de MPS com uma única análise. Com alguns ajustes nas condições analíticas, foi possível observar a reprodução dos perfis dos biomarcadores quando comparadas as diferentes matrizes, demonstrando a versatilidade e aplicabilidade deste método na investigação das MPSs em variadas situações.

Conclusão: O método desenvolvido tem grande potencial para a triagem simultânea dos diferentes subtipos de MPS. Dessa forma, sugerimos que amostras de URN sejam utilizadas para triagem de pacientes de alto risco, com potencial de uso também para monitoramento de tratamento. A aplicação em UIPF pode reduzir o custo e favorecer o transporte das amostras. Adicionalmente, amostras de LCR podem potencialmente auxiliar na avaliação da resposta ao tratamento nas formas neurodegenerativas da MPS. O principal aspecto deste método por LC-MS/MS, em comparação com os métodos usualmente utilizados, é a possibilidade de usar amostras de SIPF, demonstrando sua potencial utilização como primeira ou segunda análise nos programas de triagem neonatal, tendo como vantagem adicional o baixo custo operacional.

P-204 - SÍNDROME DE AXENFELD-RIEGER RELACIONADA AO GENE FOXC1

GUSTAVO TORRACA (HOSPITAL MATERNIDADE MARIA AMÉLIA BUARQUE DE HOLLANDA), JULIA VALERIANO DE ALMEIDA (HOSPITAL MATERNIDADE MARIA AMÉLIA BUARQUE DE HOLLANDA), MARIA LEONILDA GIGLIO SANTOS (HOSPITAL MATERNIDADE MARIA AMÉLIA BUARQUE DE HOLLANDA), LUISA ARAUJO COSTA (HOSPITAL MATERNIDADE MARIA AMÉLIA BUARQUE DE HOLLANDA), ERICA JORGE ANTUNES (HOSPITAL MATERNIDADE MARIA AMÉLIA BUARQUE DE HOLLANDA), INGRID REGINA SANTOS DA CRUZ (HOSPITAL MATERNIDADE MARIA AMÉLIA BUARQUE DE HOLLANDA), RAFAEL PEREIRA AGOSTINHO (HOSPITAL MATERNIDADE MARIA AMÉLIA BUARQUE DE HOLLANDA), SILVANA MALHEIROS DE CARVALHO MONTEIRO (HOSPITAL MATERNIDADE MARIA AMÉLIA BUARQUE DE HOLLANDA), ANA PAULA RODRIGUES VILLAR ROMERO (HOSPITAL MATERNIDADE MARIA AMÉLIA BUARQUE DE HOLLANDA), HERICA FALCI (HOSPITAL MATERNIDADE MARIA AMÉLIA BUARQUE DE HOLLANDA)

Introdução: A síndrome de Axenfeld-Rieger(ARS) é caracterizada por disgenesia do segmento ocular anterior, perfil craniofacial distinto, déficit auditivo neurossensorial, pele periumbilical redundante, cardiopatias congênicas e anomalias dentárias. A condição é dividida em 3 subtipos de acordo com as manifestações clínicas e a etiologia molecular. O tipo 1 cursa com anomalias oftalmológicas e achados sistêmicos como anodontia e hérnia umbilical, sendo causado por variantes no gene PITX2. O tipo 2 possui características semelhantes, porém é relacionado à deleções extensas na região 13q. Já o tipo 3 é composto principalmente por anomalias oftalmológicas associadas ou não à cardiopatias congênicas, anomalias craniofaciais e raramente cursa com anomalias dentárias ou umbilicais. Relatamos o caso de uma lactente com ARS tipo 3 associada à uma variante em FOXC1.

Objetivos: Menina, 1 ano 10 meses, filha de pais não consanguíneos e sem antecedentes relevantes, período gestacional e parto vaginal sem intercorrências. e medidas antropométricas adequadas. Exame físico: hipertelorismo ocular, leucocoria bilateral, nariz hipoplásico com ponte nasal deprimida e narinas antevertidas, filtro longo e apagado. Ecocardiograma: comunicação interatrial moderada. A paciente apresenta desenvolvimento neuropsicomotor adequado, contudo possui baixa visão, sendo posteriormente diagnosticada com glaucoma bilateral, em que realizou correção cirúrgica, catarata bilateral e hipoplasia de esmalte dentário.

Resultados: Foi solicitado o sequenciamento completo do exoma: presença da variante c.214C>T,p.(Gln72*) em heterozigose no gene FOXC1, classificada como provavelmente patogênica e associada à ARS tipo 3, variante ausente nos pais.

Conclusão: A ARS é uma condição rara com prevalência estimada em 50 000 a 100 000 nascidos vivos. Variantes deletérias em heterozigose nos genes FOXC1 e PITX2 estão presentes em cerca de 40% dos pacientes. O subtipo 3, associado ao gene FOXC1, possui a maior variabilidade fenotípica, compreendendo desde achados oftalmológicos isolados como: hipoplasia de íris, corectopia, embriotoxon posterior, catarata e glaucoma até anomalias multissistêmicas. Nossa paciente apresenta além de anomalias do segmento ocular anterior, distúrbios faciais, cardiopatia congênita e hipoplasia do esmalte dentário, característica que não é frequente nos pacientes com ARS tipo 3. O diagnóstico de ARS deve ser considerado em pacientes com defeitos do segmento ocular anterior, principalmente quando acompanhados por achados como: hipoplasia de face média, anomalias dentárias e cardiopatias congênicas. É necessário acompanhamento multidisciplinar para os indivíduos afetados.

P-205 - TERAPIA GÊNICA COM CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS LENTIVIRAIS PARA LEUCODISTROFIA METACROMÁTICA: DO DIAGNÓSTICO PRÉ-NATAL AO TRATAMENTO PRECOCE

HENRIQUE B.L. BORGES (LABORATÓRIO BIODISCOVERY, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE, CASA DOS RAROS, PORTO ALEGRE), LARISSA FAQUETI (LABORATÓRIO BIODISCOVERY, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE, CASA DOS RAROS, PORTO ALEGRE), GABRIELLE D. IOP (LABORATÓRIO BIODISCOVERY, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE, CASA DOS RAROS, PORTO ALEGRE), LAYZON ANTONIO DA SILVA (), ALICE BRINCKMANN OLIVEIRA NETTO (SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), ANA C. BRUSIUS-FACCHIN (SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), REJANE GUS (SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), MARIA TERESA V. SANSEVERINO (SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), CAROLINA F. M. SOUZA (SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), ROBERTO GIUGLIANI (LABORATÓRIO BIODISCOVERY, HCPA, CASA DOS RAROS, SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA, HCPA, INAGEMP, PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR, UFRGS, DASA GENOMICA)

Introdução: Leucodistrofia Metacromática (LDM) é uma doença neurodegenerativa autossômica recessiva lisossômica causada pela deficiência da enzima arilsulfatase A (ARSA), a qual leva ao acúmulo de sulfatídeos. A terapia gênica com células-tronco hematopoéticas autólogas (CTH-GT) desenvolvida no San Raffaele Telethon Institute for Gene Therapy (SR-TIGET), em Milão, foi recentemente aprovada na União Europeia com o nome de atidarsagene autotemcel (arsa-cel, nome comercial: LibmeldyTM) para o tratamento de pacientes assintomáticos ou com sintomas iniciais.

Objetivos: B.L.D.C, brasileiro, foi diagnosticado no período pré-natal pelo Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Trata-se de um segundo filho de casal não consanguíneo, cujo primogênito foi diagnosticado com LDM infantil tardia. O diagnóstico de LDM foi confirmado pela atividade deficiente de ARSA (0,35 mL/h/mg de proteína, intervalo de referência 20–50 nmol/h/mg de proteína) em células fetais de líquido amniótico (coletado por amniocentese na 19ª semana de gestação), e pelo elevado valor do sulfatídeo C16:0 (4,9 956,g/mg de creatinina, intervalo de referência em controles sadios: 1,4–1,5 956,g/mg de creatinina) determinado no sobrenadante do líquido amniótico. A análise molecular por sequenciamento de nova geração do gene ARSA revelou a variante patogênica c.465+1G>A em homozigose no feto. Após o nascimento do bebê, a atividade de ARSA e a quantificação de sulfatídeo C16:0 foram determinadas por cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas e corroboraram com os achados anteriores, confirmando o diagnóstico de LDM, e atestando a elegibilidade da criança para tratamento com CTH-GT no SR-TIGET. O paciente foi internado aos 10 meses de idade para mobilização das células tronco, tendo recebido o CTH-GT aos 11 meses.

Resultados: Análises bioquímicas de monitoramento do procedimento, realizadas após quatro meses de terapia gênica revelaram uma atividade substancialmente elevada da ARSA e uma redução dos níveis do sulfatídeo C16:0, que se mostrou abaixo do observado na avaliação pós-natal.

Conclusão: O paciente, que ultrapassou a idade de início dos sintomas observada no seu irmão, está se desenvolvendo bem e adquirindo novas habilidades motoras e cognitivas, sugerindo que o diagnóstico e o tratamento precoce podem modificar a história natural dessa condição devastadora.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER

P-206 - RESULTADOS PRELIMINARES SOBRE O DIAGNÓSTICO E ACESSO À SAÚDE EM INDIVÍDUOS COM NEUROFIBROMATOSE TIPO 1 NO BRASIL E EM PORTUGAL

DÉBORAH DOMENEGHETTI DE FRANCISCO (DEPARTAMENTO DE MEDICINA TRANSLACIONAL – ÁREA DE GENÉTICA MÉDICA E MEDICINA GENÔMICA, FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS), ISABELA MAYÁ WAYHS SILVA (SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA, HOSPITAL PEDIÁTRICO, CENTRO HOSPITALAR E UNIVERSITÁRIO DE COIMBRA, CLÍNICA UNIVERSITÁRIA DE PEDIATRIA, FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE DE COIMBRA), CARLOS EDUARDO STEINER (DEPARTAMENTO DE MEDICINA TRANSLACIONAL – ÁREA DE GENÉTICA MÉDICA E MEDICINA GENÔMICA, FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS), JORGE M. SARAIVA (SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA, HOSPITAL PEDIÁTRICO, CENTRO HOSPITALAR E UNIVERSITÁRIO DE COIMBRA, CLÍNICA UNIVERSITÁRIA DE PEDIATRIA, FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE DE COIMBRA), VERA LÚCIA GIL DA SILVA LOPES (DEPARTAMENTO DE MEDICINA TRANSLACIONAL – ÁREA DE GENÉTICA MÉDICA E MEDICINA GENÔMICA, FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS)

Introdução: A Neurofibromatose tipo 1 (NF1) é uma doença genética sistêmica cujo manejo clínico deve ser multiprofissional. Há poucos estudos caracterizando o acesso a serviços para o atendimento das necessidades de saúde deste grupo populacional.

Objetivos: Descrever o acesso ao diagnóstico e a serviços de saúde de indivíduos com NF1 atendidos no Hospital de Clínicas da Unicamp (Brasil) e no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (Portugal).

Metodologia: O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa nos dois países. Indivíduos com diagnóstico concluído ou seus genitores nos dois centros participantes foram informados do estudo por meio de contato telefônico. Os interessados foram convidados a responder a um questionário padronizado e disponibilizado via Google Forms. As análises relativas ao diagnóstico e ao acesso à saúde foram descritivas.

Resultados: Dos 13 brasileiros, oito são do sexo feminino e cinco do sexo masculino, com idades entre quatro e 40 anos (média = 24,5 anos, SD = 13,2). A idade ao diagnóstico variou de zero a 32 anos (média = 8,2 anos, SD = 10,5). Todos os diagnósticos foram clínicos. Quanto ao acompanhamento, 12 são seguidos regularmente em serviços de saúde. Dentre os oito principais profissionais recomendados para manejo clínico da NF1, os brasileiros acessaram, em média, quatro especialidades. Os três profissionais mais acessados foram geneticista (12/13), oftalmologista (12/13) e clínico geral/pediatra (11/13), enquanto os menos acessados foram endocrinologista (2/13) e neurologista (2/13). Dos 5 portugueses, quatro são do sexo feminino e um do sexo masculino, com idades variando de sete a 50 anos (média = 21,4, SD = 17,6). A idade ao diagnóstico variou de zero a 33 anos (média = 8,8 anos, SD = 12,4). Apesar de todos terem sido avaliados por médico geneticista apenas dois mencionaram este atendimento. Ainda, apesar de todos terem confirmação molecular, nenhum referiu a realização de testes moleculares diagnósticos durante a entrevista. Neste grupo, quatro relataram acompanhamento em serviços de saúde e acessaram, em média, três especialidades: oftalmologista (5/5), clínico geral/pediatra (4/5) e cardiologista (3/5). Não houve relato de acesso a endocrinologista.

Conclusão: Mesmo diante de diferentes sistemas de saúde públicos, os resultados preliminares sugerem dificuldades para diagnóstico e seguimento de NF1, uma condição clínica heterogênea e com importantes comorbidades. Ações de educação para profissionais de saúde e famílias podem favorecer o acesso à investigação clínica e manejo.

P-207 - DIAGNÓSTICO PRÉ-NATAL DE MUCOPOLISSACARIDOSE I POR MEIO DA DETERMINAÇÃO POR LC-MS/MS DE OLIGOSSACARÍDEOS ESPECÍFICOS EM SOBRENADANTE DE LÍQUIDO AMNIÓTICO

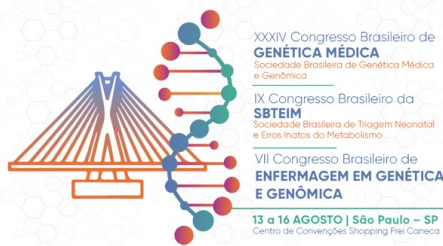
LARISSA FAQUETI (LABORATÓRIO BIODISCOVERY, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE, CASA DOS RAROS), LAYZON ANTONIO DA SILVA (LABORATÓRIO BIODISCOVERY, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE, CASA DOS RAROS), GABRIELLE D. IOP (LABORATÓRIO BIODISCOVERY, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE, CASA DOS RAROS), HENRIQUE B. L. BORGES (LABORATÓRIO BIODISCOVERY, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE, CASA DOS RAROS), KRISTIANE MICHELIN-TIRELLI (SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), REJANE GUS (SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), CAROLINA F. M. SOUZA (SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), MARIA TERESA V. SANSEVERINO (SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), FRANCIELE B. TRAPP (SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE, CASA DOS RAROS), ROBERTO GIUGLIANI (LABORATÓRIO BIODISCOVERY, HCPA, CASA DOS RAROS, SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA, HCPA, INAGEMP, PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR, UFRGS, DASA GENOMICA)

Introdução: As mucopolissacaridoses (MPS) são um grupo de doenças graves e progressivas relacionadas ao acúmulo de glicosaminoglicanos (GAGs), causado pela deficiência de enzimas lisossomais específicas. A idade de diagnóstico é um aspecto crítico, já que uma melhor qualidade de vida é observada em pacientes que iniciam o tratamento precocemente, antes do surgimento de danos irreversíveis. Protocolos de terapia pré-natal estão atualmente em desenvolvimento, sendo possibilitados pela descoberta de novas ferramentas analíticas que vêm auxiliando na melhoria do processo diagnósticos mesmo antes do nascimento.

Objetivos: Concepto com 24 semanas de gestação em família que já possuía histórico da doença. A investigação para MPS I foi realizada utilizando-se uma abordagem alternativa baseada na análise do perfil de oligossacarídeos derivados de GAGs específico para MPS I estabelecido por UPLC-MS/MS a partir do sobrenadante de líquido amniótico (LA). Além disso, a determinação da atividade da enzima IDUA e a análise molecular do gene IDUA foram realizadas em amniócitos cultivados para confirmação do diagnóstico.

Resultados: Foram observados níveis aumentados do oligossacarídeo específico para MPS I, HNAc-UA (0,402 aparente pmol/nmol de creatinina, valor de referência <0,025 aparente pmol/nmol de creatinina) no sobrenadante de LA. Ainda, níveis aumentados de dermatan sulfato e de heparan sulfato também foram identificados. Esses achados foram corroborados pela deficiência da atividade de IDUA (0,35 nmol/h/mg de proteína, valor de referência 92-264 nmol/h/mg de proteína) encontrada nas células fetais, bem como pela presença de variantes patogênicas (c.1205G>A[p.Trp402Ter] e c.623G>A[p.Gly208Asp]) em heterozigidade composta no gene IDUA.

Conclusão: Estes achados indicam que a determinação dos oligossacarídeos específicos para MPS estabelecidos pelo método de UPLC-MS/MS pode ser aplicado em amostras de sobrenadante de LA de fetos em risco, sendo eficiente na caracterização pré-natal de MPS I, podendo fornecer uma abordagem rápida e mesmo assim precisa para a detecção desta condição. Outras análises estão sendo desenvolvidas para ampliar a avaliação sobre o potencial dessa estratégia para a identificação pré-natal de outros subtipos de MPS.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER

P-208 - SÍNDROME DE TATTON-BROWN-RAHMAN:RELATO DE CASO E REVISÃO DE LITERATURA

MARIA ISABEL RIESEMBERG (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO(UNIFESP)), AMANDA PASCHOAL MENDONÇA (UNIVERSIDADE SANTO AMARO(UNISA)), RODRIGO AMBROSIO FOCK (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO(UNIFESP))

Introdução: A Síndrome de Tatton-Brown-Rahman (TBRS-OMIM:615879) foi descrita pela primeira vez em 2014, em 13 indivíduos com fenótipo de macrosomia, deficiência intelectual e/ou atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, alterações psiquiátricas (sobretudo de comportamento) e gestalt facial com face arredondada, sobrancelhas horizontalizadas e grossas e fendas palpebrais curtas. Todos os indivíduos apresentavam variantes no gene DNMT3A sendo proposta uma herança autossômica dominante. Relatamos o primeiro caso, de acordo com busca em literatura, de um paciente brasileiro com TBRS e que apresentou desvios fenotípicos adicionais nunca descritos.

Objetivos: DESCRIÇÃO: Paciente do sexo masculino, 29 anos, filho de casal não consanguíneo, nascido a termo (38 semanas), grande para idade gestacional, evoluindo sem atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, porém com deficiência intelectual. Iniciou com quadro psiquiátrico aos 22 anos com episódios de alucinações auditivas, impulsividade e comportamento manipulador. Aos 26 anos iniciou com fibrilação atrial. Ao exame físico, apresenta antropometria acima do p97, gestalt facial distinta com face arredondada, sobrancelhas horizontalizadas e grossas e fendas palpebrais curtas, além de sinófris, dentes incisivos proeminentes e múltiplos lentigos pelo corpo. Outros achados fenotípicos relevantes como palato alto e ogival, pectus excavatum, exostose em falange distal de quarto quirodáctilo à esquerda e quirodáctilos espatulados bilateralmente, encontrados no paciente não são descritos nos casos publicados em literatura. Realizados SNP-Array e Pesquisa para X-Frágil, normais. Sequenciamento Completo do Exoma com Análise de DNA Mitocondrial identificou variante em heterozigose no gene DNMT3A [c.23del,p.(Gly8Alafs*64)], classificada como provavelmente patogênica.

Conclusão: DISCUSSÃO: O paciente apresenta fenótipo compatível com TBRS, tendo alguns comemorativos fenotípicos não descritos em literatura, o que podemos considerar como expansão do fenótipo. Conforme levantamento bibliográfico, até o momento há 94 casos relatados no mundo, na maioria causados por variante de novo, porém há descrições de recorrência familiar causada por mosaicismos gonadais. As neoplasias hematológicas, sobretudo leucemia mieloide aguda, são as principais complicações relatadas na síndrome. Evidências sugerem que tanto a haploinsuficiência do DNMT3A quanto o efeito dominante negativo podem ser mecanismos envolvidos na síndrome.

CONCLUSÃO: A síndrome de Tatton-Brown-Rahman, apesar de rara, deve fazer parte dos diagnósticos diferenciais das síndromes macrosômicas, já que apresenta macrosomia com deficiência intelectual. Importante ressaltar a gestalt facial que pode auxiliar na suspeita, entretanto, ainda assim, o Sequenciamento Completo do Exoma permanece como uma das principais estratégias para diagnóstico devido sua raridade e pouco conhecimento sobre a gestalt da síndrome.

P-209 - RASTREAMENTO DE MUTAÇÕES NO GENE RFX6 EM PACIENTES BRASILEIROS COM SUSPEITA CLÍNICA DE DIABETES MONOGÊNICO DO TIPO MODY

DEBORAH NICOLAY (FIOCRUZ), RITIELE BASTOS (FIOCRUZ), GABRIELLA ABREU (FIOCRUZ), AMANDA SILVA (FIOCRUZ), PEDRO FIGUEIRÓ (FIOCRUZ), ROBERTA TARANTINO (UFRJ), MELANIE RODACKI (UFRJ), LENITA ZAJDENVERG (UFRJ), VERÔNICA ZEMBRUSKI (FIOCRUZ), MARIO CAMPOS JUNIOR (FIOCRUZ)

Introdução: Diabetes Mellitus (DM) é um termo referente a um grupo de doenças que desregulam a concentração da glicose na corrente sanguínea. DM Monogênico é um subtipo de DM, relacionado com alterações em um único gene. Este grupo é responsável por cerca de 1 a 5% dos casos de DM, apesar das estimativas mostrarem que cerca de 80% dos casos não são devidamente diagnosticados, devido à frequente sobreposição do fenótipo com outros tipos mais comuns de diabetes. Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY) é a forma mais comum de DM Monogênico, possui herança autossômica dominante causada por alterações em genes com diferentes funções, frequentemente associados com o desenvolvimento e a maturação das células β -pancreáticas, produtoras de insulina. Mutações no gene RFX6 têm sido analisadas como possíveis causadoras de MODY. Um estudo feito em 2014 correlacionou pela primeira vez mutações no RFX6 com o fenótipo de MODY e posteriormente mais estudos têm surgido apontando a importância do gene para a via de secreção da insulina.

Objetivos: O objetivo desse estudo é a identificação de formas raras de diabetes do tipo MODY, através do sequenciamento do domínio de dimerização do gene RFX6, para o diagnóstico molecular dos indivíduos participantes.

Metodologia: Amostras de dez pacientes sem mutações observadas nos genes mais comuns de MODY (GCK e HNF1A) presentes no biorrepositório do Laboratório de Genética Humana, foram selecionadas para a análise. Foi feito o sequenciamento de Sanger dos quatro éxons que compõem o domínio de dimerização do RFX6. O Sequenciamento foi analisado através do software Bioedit, com o uso de sequências de referência presentes no banco de sequências Ensembl. Para a determinação da patogenicidade das variantes, foram utilizados os bancos de dados dbSNP, ClinVar e a plataforma Varsome para a classificação pelos critérios ACMG.

Resultados: Como resultado, não foram encontradas variantes patogênicas nos pacientes analisados. Entretanto, encontramos uma alteração no éxon 14 (c.1542T>C, p.(Asn514Asn)), em duas pacientes do sexo feminino. A primeira paciente possui 22 anos de idade e foi diagnosticada com diabetes pela primeira vez com 9 anos. A segunda paciente possui 48 anos de idade e teve seu diagnóstico inicial com 25 anos. A variante descrita possui uma frequência alélica de 0,257 e foi classificada como benigna pelo ClinVar e pela classificação do ACMG (Varsome). A alteração tem registro no dbSNP (rs7770158).

Conclusão: Mutações no gene RFX6 podem ser uma possível causa de MODY em pacientes brasileiros e o diagnóstico molecular tem um impacto direto para uma melhor qualidade de vida destes pacientes, possibilitando um tratamento personalizado. Embora nenhuma alteração patogênica tenha sido observada neste estudo, é necessário o sequenciamento do restante da região codificante do gene para se estabelecer o real papel do RFX6 na causa de MODY nos pacientes de nossa amostra.

P-210 - SÍNDROME DE NOONAN E PREDISPOSIÇÃO A TUMORES CEREBRAIS: RELATO DE CASO INÉDITO

WENDYSON DUARTE DE OLIVEIRA (HCFMRP-USP), SÂMARA CHEBLI BATISTA (), CAROLINA ALMEIDA SILVA BALLUZ (HCFMRP-USP), ARTHUR ARENAS PÉRICO (HCFMRP-USP), JHONATAN WENDEL DE SOUZA DOS SANTOS (HCFMRP-USP), LISANDRA LETÍCIA PALARO (HCFMRP-USP), PAULO VICTOR ZATTAR RIBEIRO (HCFMRP-USP), GABRIELA VERA RODRIGUEZ (HCFMRP-USP), VICTOR EVANGELISTA DE FARIA FERRAZ (HCFMRP-USP), LISANDRA MESQUITA BATISTA (HCFMRP-USP)

Introdução: A síndrome de Noonan (SN) é uma condição genética com prevalência de 1:1.000–2.500, caracterizada por baixa estatura, dismorfias faciais, cardiopatia congênita e transtornos do neurodesenvolvimento. Possui herança autossômica dominante na maioria dos casos, decorrente de variantes patogênicas (VP) em genes da via RAS/MAPK. Pessoas com SN apresentam maior risco de neoplasias. Em geral, essa predisposição associa-se ao gene PTPN11. A relação entre cânceres e SN não está bem estabelecida para seus outros genes causadores, como o SOS1.

Objetivos: Paciente do sexo feminino, atualmente com 4 anos, iniciou investigação na Genética Médica do HCFMRP-USP desde o nascimento. A presença da especialidade foi solicitada devido translucência nucal aumentada, parto pré-termo, complicações respiratórias neonatais, cardiopatia congênita (estenose valvar pulmonar) e dismorfias (fronte abaulada, orelhas baixo implantadas e pescoço curto e alado). Em seu desenvolvimento, observou-se atraso do DNPM, baixa estatura proporcionada e novas dismorfias (hipertelorismo ocular, fenda palpebral oblíqua para baixo e ponta nasal bulbosa). Com a hipótese de rasopatia, foi solicitado painel multigênico, que evidenciou uma VP em heterozigose no SOS1(NM_005633.3):c.797C>A(p.Thr266Lys) – critérios PM2, PM1, PM5, PS4 e PP3, confirmando SN. Aos 3a6m, paciente iniciou com convulsões, hipertensão intracraniana e hidrocefalia. A RM de encéfalo indicou lesão expansiva em fossa anterior craniana, ressecada pela Neurocirurgia e enviada para estudo anatomopatológico, que revelou astrocitoma pilocítico grau 1.

Conclusão: Discussão: Indivíduos com SN têm risco aumentado de malignidades em comparação à população geral. Kratz et al (2015) calcularam um risco relativo para cânceres de 8,1 em crianças com SN, e Lodi et al (2020) estimaram um risco de 4% para neoplasias aos 20 anos. As neoplasias mais comuns são as hematológicas, em especial a leucemia mielomonocítica juvenil. Foram descritos casos de tumores sólidos, como cânceres cerebrais e neuroblastomas. Até o momento, foram identificados quinze genes com VP vinculadas à SN. Como o gene PTPN11 é responsável pela maioria dos casos (50%), quase a totalidade das malignidades nos indivíduos com a síndrome têm VP nesse gene. Em relação a VP no SOS1, presente na paciente do relato, sabe-se que são causadoras de 10–13% dos quadros de SN, e que os poucos tumores relatados na literatura vinculados a esse gene são rabdomiossarcomas. Os casos de astrocitomas pilocíticos reportados na SN associam-se ao gene PTPN11, sem relatos de casos no gene SOS1. Conclusão: Por mais que a SN seja uma das síndromes genéticas mais estudadas, existem algumas áreas dessa rasopatia não tão bem estabelecidas, como a relação entre seus diferentes genes causadores e predisposição hereditária a cânceres. O presente relato mostra um caso inédito da associação entre SN com VP em SOS1 e astrocitoma pilocítico e reforça a necessidade de mais estudos dessa relação genótipo – fenótipo / malignidades.

P-211 - FUNCTIONAL ROLE OF MIRNAS IN THE PATHOPHYSIOLOGY OF MELASMA

CARLOS VITOR MIRANDA VIEIRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), REBECCA LAIS DA SILVA CRUZ (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), CAMILLE SENA-DOS-SANTOS (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), CAIQUE GUIMARÃES CABRAL (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), CAMILA VITÓRIA FERREIRA MENDES (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), MARCELO MONTEIRO CAMPELO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), FELIPE RODOLFO PEREIRA DA SILVA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), ADENILSON LEÃO PEREIRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ)

Introdução: Melasma is a chronic hypermelanosis acquired from skin layers, and is associated to exposure to solar radiation, hyperfunction of melanocytes, increased amounts of melanin and mature melanosomes, endocrine stimuli, oxidative stress, inflammation and genetic predisposition. microRNAs (miRNAs) control gene expression at the post-transcriptional level and may play an important role in Melasma pathophysiology. However, your functional role in Melasma is not well understood.

Objetivos: Understand the functional role of the miRNAs in Melasma pathophysiology by the miRNA/mRNA-target interaction.

Metodologia: The miRNAs were selected from experimentally validated studies available in PubMed, BioMedCentral and Google Scholar databases, according to the following inclusion criteria: studies that evaluate the differential expression of miRNAs in melasma and based on experimental validations (e.g., RT-qPCR, cell assay and/or luciferase reporter). For the identification of target genes of the differentially expressed (DE) miRNAs, we used the miRTargetLink 2.0 tool. The STRING v.11.0 tool was used for enrichment of target genes in KEGG and Reactome pathways and Gene Ontology (GO) databases. The data were plotted in graphs using the R software (v.4.1).

Resultados: We found that five studies identified 4 DE miRNAs (miR-218-5p, miR-340-5p, miR-675-5p and miR-1299) that can regulate 73 target genes. The functional analysis showed that several target genes were enriched mainly in melanoma, estrogen, melanogenesis, and AMPK signaling pathways, identified in KEGG database, and extra-nuclear estrogen, estrogen-dependent gene expression, immune system, oxidative stress, SCF-KIT signaling and estrogen-dependent gene expression signaling pathways, identified in Reactome database. Additionally, they modulate regulatory vias of cell development, mediated by PI3K/Akt and Wnt signaling pathways identified in both databases. In addition, in GO enrichment analysis, we also observed DE miRNAs involved in similar biological processes: Cytokine-mediated signaling (13 genes), inflammatory response (13 genes), regulation of Wnt signaling (10 genes), response to radiation (10 genes) and reactive oxygen species (8 genes), steroid hormone vias (8 genes), skin development (6 genes), hormone-mediated signaling (4 genes), response to UV-A (3 genes), and melanocyte differentiation (2 genes). Interestingly, many of these target genes regulate pathways known to be involved in melanogenesis such as the Wnt/946,-catenin, PI3K/Akt, cAMP/PKA and SCF/c-kit signaling pathways.

Conclusão: Our results demonstrate that miRNAs regulate genes that participate in key mechanisms related to the onset of melasma, such as melanogenesis, skin development, hormone signaling, inflammation, and response to oxidative stress and radiation, evidencing that miRNAs are major players in melasma pathophysiology and are potential therapeutic targets.

P-212 - DIAGNÓSTICO DE MUCOPOLISSACARIDOSE VII EM CANINO POR MEIO DA DETERMINAÇÃO DE OLIGOSSACARÍDEOS ESPECÍFICOS POR LC-MS/MS

HENRIQUE B.L. BORGES (LABORATÓRIO BIODISCOVERY, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE, CASA DOS RAROS, PORTO ALEGRE), LARISSA FAQUETI (LABORATÓRIO BIODISCOVERY, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE, CASA DOS RAROS, PORTO ALEGRE), GABRIELLE D. IOP (LABORATÓRIO BIODISCOVERY, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE, CASA DOS RAROS, PORTO ALEGRE), LAYZON ANTONIO DA SILVA (LABORATÓRIO BIODISCOVERY, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE, CASA DOS RAROS, PORTO ALEGRE), LETICIA PINA (CENTRO DE ESPECIALIDADES MÉDICO VETERINÁRIAS, CAMPO GRANDE), KRISTIANE MICHELIN-TIRELLI (SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), FRANCIELE TRAPP (CASA DOS RAROS, PORTO ALEGRE, SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), GUILHERME BALDO (CASA DOS RAROS, PORTO ALEGRE, CENTRO DE TERAPIA GÊNICA, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), ROBERTO GIUGLIANI (LABORATÓRIO BIODISCOVERY, HCPA, CASA DOS RAROS, SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA, HCPA, INAGEMP, PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR, UFRGS, DASA GENOMICA)

Introdução: A mucopolissacaridose VII (MPS VII), também conhecida como Síndrome de Sly, é uma doença genético-metabólica causada por uma deficiência da enzima lisossomal 946,-glucuronidase. É um distúrbio que tem tratamento específico, sendo o diagnóstico precoce importante para que a terapia tenha os melhores resultados. Recentemente, as MPS vêm sendo também identificadas pelo perfil específico de oligossacarídeos derivados de glicosaminoglicanos (GAGs) por meio da análise por LC-MS/MS em amostras de urina. Relatos anteriores já demonstraram a ocorrência de MPS VII em animais domésticos, incluindo cachorros.

Objetivos: Canino, Lhasa Apso de 28 dias, com achados clínicos e radiográficos sugestivos de MPS. A amostra de urina desse canino foi analisada em relação ao seu perfil de oligossacarídeos específicos derivados de GAGs por LC-MS/MS. Além disso, realizou-se a quantificação de GAGs em urina e a determinação da atividade da enzima 946,-glucuronidase em sangue impregnado em papel filtro (SIPF) e em leucócitos.

Resultados: Foram observados na urina níveis aumentados do oligossacarídeo específico para MPS VII, UA-HN-UA (1S) (12,884 aparente pmol/nmol de creatinina, valor de referência <0,026 aparente pmol/nmol de creatinina). Ainda, níveis aumentados de dermatan sulfato (51,67 ng/mg de creatinina, valor de referência <4,98 ng/mg de creatinina) e de heparan sulfato (OS: 138,40 ng/mg de creatinina, valor de referência <6,86 ng/mg de creatinina, NS: 26,24 ng/mg de creatinina, valor de referência <1,67 ng/mg de creatinina) também foram identificados na urina. Adicionalmente, foi observada uma baixa atividade da 946,-glucuronidase na amostra de SIPF (0,07 nmol/h/mL, intervalo de referência 18,5-60,4 nmol/h/mL) e confirmada pelo padrão ouro que é a análise da atividade enzimática em leucócitos, que corroborou o diagnóstico de MPS VII.

Conclusão: Esse estudo demonstrou a aplicabilidade da estratégia baseada na determinação do perfil de oligossacarídeos específicos por LC-MS/MS para o diagnóstico de MPS VII também para modelos animais, abordagem que se mostrou rápida, precisa e de baixo custo.

P-213 - PREVALÊNCIA E ASSOCIAÇÃO DE CARDIOPATIAS CONGÊNITAS POR PROJETO PILOTO NO ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL

DIÉSSY DOS SANTOS BORNIGER (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), VINICIUS BARRETO NOLIBOS (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), RICARDO ROHWEDER (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), ROSA MARIA MORENO BARBOSA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), CAMILA POCHARSKI BARBOSA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), SACHA KROLOW E SILVA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), LAÉRCIO MOREIRA CARDOSO-JÚNIOR (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE / UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), STELAMARIS LUCHESE (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE / HOSPITAL DA CRIANÇA SANTO ANTÔNIO / HOSPITAL DA CRIANÇA CONCEIÇÃO), LAVÍNIA SCHÜLER-FACCINI (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE / UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), TAÍS SICA DA ROCHA (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE / UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL)

Introdução: As cardiopatias congênitas (CC) são as anomalias congênitas (AC) mais frequentemente associadas à mortalidade infantil. Porém, há uma discrepância entre sua estimativa e seu registro no SINASC, favorecendo a hipótese de subnotificação. Através de um projeto piloto multicêntrico, realizamos a vigilância ativa de AC selecionadas em nascidos vivos desde 2021.

Objetivos: Estimar a prevalência das CC e sua associação com outras AC em um programa de vigilância ativa.

Metodologia: O estudo incluiu, no período de 01/11/2021 à 31/05/2023, qualquer nascido no RS, com idade de até 12 meses, atendido em qualquer um dos hospitais participantes do projeto em Porto Alegre, Santa Maria, Rio Grande e Pelotas. Foram registrados 269 bebês com diagnóstico de alguma das AC monitoradas: defeitos do tubo neural, microcefalia, fendas orais, defeitos de parede abdominal, síndrome de Down, anomalias genitais, malformações de membros e CC. As informações obtidas são provenientes de entrevista materna e análise do prontuário médico, bem como a sistematização dos dados realizada em plataforma pública sob sigilo ético de pesquisa. As CC incluídas no projeto variam do CID Q20 ao Q28.

Resultados: Dos 269 casos, 139 (51%) possuíam algum tipo de CC. Destes, 37 (26%) estão associados com outras AC, sendo que 8 (5,7%) possuem três ou mais anomalias. A Síndrome de Down foi o diagnóstico mais prevalente (10,7%), seguido de classificação “outras” (8,6%) que engloba AC não incluídas no projeto, mas presentes no diagnóstico (criptorquidia n=3, atresia de esôfago n=3, hérnia diafragmática n=2, micrognatia n=2, agenesia renal n=1 e duplicação do sistema coletor n=1). Com exceção de anomalias genitais, todas as outras AC incluídas tiveram casos associados a CC. A Síndrome de Down (IC95% OR=1,62 [0,64-4,3] p=0,29) e a classificação “outras” (IC95% OR=1,27 [0,47-3,54] p=0,65) tiveram associação positiva, mas sem significância estatística. Algumas AC como fenda palatina, anomalias de órgãos genitais, defeitos de membros e defeitos de tubo neural apresentaram associação negativa.

Conclusão: As CC são AC mais frequentemente encontradas de forma isolada. Até o momento, a Síndrome de Down é a condição com maior prevalência de associação. As CC possuem poucos sinais clínicos ao nascimento, por isso a continuidade do rastreamento das AC é fundamental para o seu diagnóstico precoce, impactando na qualidade de vida e sobrevida destes pacientes.

P-214 - MECANISMO FISIOPATOLÓGICO DA SINDROME DE JERVELL E LANGE-NIELSEN. RELATO DE CASO E REVISÃO DA LITERATURA.

LUCAS CADETE CALDEIRA COSTA (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR EDGAR SANTOS- MÉDICO RESIDENTE DO PROGRAMA DE RESIDÊNCIA DE GENÉTICA MÉDICA), SAMUEL ULISSES CHAVES NOGUEIRA (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR EDGAR SANTOS- MÉDICO PRECEPTOR DO SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA. MESTRANDO EM CARDIOGENÉTICA PELA UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA), JUSSARA DE OLIVEIRA PINHEIRO DUARTE (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR EDGAR SANTOS-ELETRÓFISIOLOGISTA DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR EDGAR SANTOS-UFBA, MESTRE PELA ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA), LUIZ PEREIRA DE MAGALHÃES (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR EDGAR SANTOS-DOCTOR PELA UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA, PROFESSOR ASSISTENTE DA FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA - UFBA)

Introdução: Síndromes do QT longo constituem um grupo heterogêneo de patologias associados a presença de arritmias como taquicardia ventricular e torsades de pointes, e por consequência, aumento do risco de morte súbita. Elas podem ser classificadas como adquiridas ou congênitas, que envolvem a presença de múltiplos genes envolvidos na expressão dos canais iônicos dos cardiomiócitos como a família dos canais de potássio, sódio e cálcio. Já foram descritos 17 genes envolvidos no fenótipo da doença congênita sendo alguns também envolvidos em manifestações extracardíacas dismórficas e metabólicas como nas síndromes de Andersen e de Timothy, além da presença de surdez neurosensorial como na síndrome de Jervell Lange Nilsen, causada por variantes em homozigose nos genes KCNQ1 e KCNE1. Neste trabalho será exposto um caso da síndrome de Jervell Lange Nilsen, secundária a uma variante patogênica no gene KCNQ1.

Objetivos: D.S.S, sexo masculino, 9 anos de idade e filho de pais consanguíneos apresenta quadro clínico de encefalopatia epiléptica com progressão para atraso do desenvolvimento da linguagem devido a deficiência auditiva secundário a surdez congênita. Além disso apresenta QT longo desde o nascimento, presente também em 5 familiares do probando, com um familiar que faleceu aos sessete anos de idade que também apresentava quadro clínico semelhante. O diagnóstico confirmatório para a Síndrome de Jervell Lange Nilsen se deu a partir da análise do exoma do probando e dos genitores, que detectou a presença de uma variante nonsense no gene KCNQ1(c. 778C>T, p.260 Gln), presente em homozigose no probando e em heterozigose nos genitores.

Resultados: A síndrome de Jervell Lange Nilsen é caracterizada pela presença de síndrome do QT longo e surdez congênita associada a presença de variantes em homozigose aos genes KCNQ1 ou KCNE1, responsáveis por cerca de 90% dos casos de síndrome do QT longo. A apresentação dessas variantes em homozigose resultam na depleção quase completa da atividade funcional dos canais de potássio IKs e IKr, resultando no atraso da repolarização cardíaca e em disfunção da homeostase endolinfática, resulta no aumento do intervalo QT e surdez congênita, devido a expressão desses genes no coração e na cóclea. O mecanismo fisiopatológico envolvido tem relação com a perda da função desses genes quando associados a síndrome de Jervell Lange Nilsen, e pelo efeito dominante negativo quando associado a síndrome QT longo isolada.

Conclusão: O diagnóstico molecular das variantes envolvidas no espectro do QT longo pode ter utilidade no desenvolvimento de linhas de cuidado focado na prevenção da morte súbita e também da surdez congênita, pois a identificação de variantes patogênicas oferecem a identificação de pessoas com maior risco para o desenvolvimento de arritmias e com isso selecionar possíveis candidatos a terapia de prevenção da morte súbita. Além disso, o reconhecimento da síndrome contribui para o diagnóstico diferencial da surdez congênita.

P-215 - DISTROFINOPATIA EM MULHER COM TRANSLOCAÇÃO BALANCEADA ENTRE X E AUTOSSOMO

KAROLYNE MICHELE MOURA RAFTOPOULOS (SES - DF), LORENA DE MELO GAMA (SES - DF), DANIEL ROCHA DE CARVALHO (REDE SARAH DE HOSPITAIS DE REABILITAÇÃO), JANAÍNA MONTEIRO CHAVES (HOSPITAL DA CRIANÇA DE BRASÍLIA), TÂNIA VIRGÍNIA FERNANDES (HOSPITAL DA CRIANÇA DE BRASÍLIA), RICARDO HENRIQUE ALMEIDA BARBOSA (HOSPITAL DA CRIANÇA DE BRASÍLIA)

Introdução: A Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) é a miopatia hereditária mais comum e se caracteriza por fraqueza muscular, atraso motor grosso e aumento de creatinofosfoquinase (CK). A doença é causada por variantes que levam à perda de função no gene DMD (Xp21.2-Xp21.1) e tem herança ligada ao X recessiva. Como é herdada recessivamente ligada ao X, geralmente afeta apenas homens hemizigóticos. A maioria das mulheres portadoras são de fato assintomáticas. Até 20% dos casos têm fraqueza muscular leve a moderada, os níveis de CK estão elevados em cerca de 50-60% dos casos e a cardiomiopatia dilatada também pode estar presente em cerca de 8%. No entanto, em casos raros, quando translocações balanceadas ocorrem e interrompem o gene DMD, as mulheres heterozigotas também podem ter a mesma apresentação clínica e progressão da doença que os homens hemizigóticos. As translocações são anormalidades cromossômicas estruturais que levam ao rearranjo de cromossomos. Quando a quebra ocorre em mulheres no cromossomo X e o ponto de quebra interrompe um gene de codificação de proteína, as mulheres também podem ser afetadas com um distúrbio recessivo ligado ao X. Até o momento, 26 casos de translocação recíproca balanceada envolvendo o gene DMD e causando fenótipo de Distrofia Muscular de Duchenne em mulheres têm sido relatados na literatura.

Objetivos: E.F.B, sexo feminino, 10 anos, sem história familiar relevante exceto pelo pai ter idade avançada na concepção (60 anos), não apresentou atraso no desenvolvimento neuropsicomotor. Aos 10 anos de idade foi notado perda de força muscular proximal e marcha miopática, após quadro viral foi vista hipercknemia (32.640 U/L), eletroneuromiografia com padrão miopático, ressonância muscular com liposs substituição em coxas e pernas (bíceps femoral), ecocardiograma normal, Painel NGS para Distrofias Musculares normal e Sequenciamento do gene DMD normal. Foi realizado cariótipo com bandas G em sangue periférico com resultado 46, X,t(X,13)(p21.2,p11.2)[20] e a biópsia muscular mostrou padrão compatível com distrofinopatia.

Resultados: Geralmente, um dos dois cromossomos X é inativado aleatoriamente durante o desenvolvimento embrionário inicial, deixando cerca de 50% dos cromossomos maternos e 50% dos paternos ativos. Translocações podem resultar na inativação não aleatória do cromossomo X, que por sua vez pode levar à expressão de um alelo mutante e, como resultado, mulheres portadoras de distúrbios recessivos ligados ao X também apresentam sintomas clínicos. Alguns casos de translocações X/autossomo afetando o gene DMD e resultando em inativação preferencial do cromossomo X normal foram descritos na literatura.

Conclusão: Embora em casos muito raros, a DMD também pode se manifestar em pacientes do sexo feminino e é importante a análise cromossômica se suspeita clínica. Neste caso, uma translocação balanceada entre um autossomo e o cromossomo X interrompe o gene DMD e a inativação distorcida do X leva à manifestação do fenótipo.

P-216 - SÍNDROME KBG POR ALTERAÇÃO NO GENE ANKRD11: RELATO DE 4 PACIENTES E REVISÃO DA LITERATURA
AMARO FREIRE DE QUEIROZ JÚNIOR (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), RODRIGO ROSA DE STEFANI (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), CLARA CAMACHO DOS REIS (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), EMILLY DE JESUS GARCIA ATAIDE (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), LAÉRCIO MOREIRA CARDOSO JÚNIOR (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), TACIANA SEIXAS MAIA DA SILVA (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), ALBERT BOSCO OLIVEIRA (HOSPITAL ALBERT EINSTEIN), OSVALDO ALFONSO PINTO ARTIGALÁS (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), TÊMIS MARIA FÉLIX (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE)

Introdução: INTRODUÇÃO: A Síndrome KBG é uma doença rara, autossômica dominante, caracterizada por anomalias craniofaciais, dentárias, osteoarticulares, neurológicas e problemas comportamentais. O diagnóstico pode ser desafiador, sobretudo pela variabilidade fenotípica. A síndrome ocorre por variantes no gene ANKRD11 ou deleção de 16q24.3 que inclui este gene. Descreveremos quatro indivíduos com Síndrome KBG, e comparamos os casos com dados da literatura.

Objetivos: RELATO DE CASO: Três casos eram esporádicos e em um caso, o pai apresentava quadro semelhante. Todos eram do sexo masculino com idade entre 2 a 9 anos (média de 6,5 anos). As características clínicas observadas foram: macrodontia (4/4), baixa estatura = Z-score <-2 (4/4), baixo peso = Z-score <-2 (3/4), alteração do padrão de cabelos (2/4), fontanela ampla (1/4), hipertelorismo ocular (1/4), narina antevertida (1/4), lábio superior fino (2/4), fenda palpebral longa (1/4), mão pequena (2/4), clinodactilia de 3º quirodáctilo (1/4). Anomalias esqueléticas foram identificadas: retrolistese (1/4), espinha bífida oculta (1/4) e coxa valga (1/4). Achados neurológicos foram evidenciados: deficiência intelectual (1/4), atraso do desenvolvimento neuropsicomotor (3/4), epilepsia (2/4), transtorno do espectro autista (1/4) e alteração de neuroimagem (3/4) - afilamento do corpo caloso, megacisterna magna e calcificação focais cerebrais com resíduo de hemossiderina. Outros achados foram evidenciados: comunicação interatrial (1/4) e comunicação interventricular associado a estenose aórtica (1/4). Em três casos, a análise de exoma ou genoma identificou variantes provavelmente patogênicas ou patogênicas no gene ANKRD11.

Resultados: DISCUSSÃO: Comparando os achados descritos com a literatura, os quatro pacientes apresentam quadro clínico diverso, porém as características fenotípicas já foram descritas na síndrome de KBG. A macrodontia é o achado característico da síndrome e foi evidenciada em todos os pacientes relatados acima.

Conclusão: DISCUSSÃO: Comparando os achados descritos com a literatura, os quatro pacientes apresentam quadro clínico diverso, porém as características fenotípicas já foram descritas na síndrome de KBG. A macrodontia é o achado característico da síndrome e foi evidenciada em todos os pacientes relatados acima. CONCLUSÃO: A possibilidade de KBG deve ser considerada frente ao diagnóstico diferencial de pacientes com características físicas e neurológicas específicas e complementada com análise molecular.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER

P-217 - ANÁLISE MOLECULAR DA DUPLICAÇÃO DE 24PB NO GENE DA QUITOTRIOSIDASE EM PORTADORES DE ASMA ALÉRGICA

ALANA SILVEIRA ALMEIDA SOUZA (UNA), ANA CLARA VIEIRA BRAGA MARTINS (UNA), GABRIELE FERNANDA FRAGA (UNA), LAVÍNIA SILVA HERINGER (UNA), BRENDA DE OLIVEIRA DA SILVA (UNA)

Introdução: A asma é caracterizada por uma inflamação crônica das vias aéreas inferiores e afeta milhões de pessoas no mundo. Apresenta uma heterogeneidade clínica e pode ser classificada em asma alérgica, asma não-alérgica, asma de início tardio e asma com limitação do fluxo de ar. Os principais fatores que podem desencadear a resposta inflamatória são infecções, alérgenos, fumaça de cigarro, ar frio, mutações genéticas e eosinofilia sistêmica. A enzima quitotriosidase (QT) tem desempenhado um papel importante na regulação da resposta inflamatória em diversas doenças inflamatórias pulmonares, incluindo a asma. A QT é uma quitinase secretada por macrófagos ativados, com capacidade para degradar a quitina. Estudos com pacientes asmáticos encontraram níveis elevados de QT no plasma, sugerindo um papel importante na resposta imune Th2 desenvolvida na asma. Embora níveis elevados de QT no plasma estejam relacionados a várias patologias, existem alguns polimorfismos no gene desta enzima (gene CHIT1) que causam sua deficiência. A duplicação de 24 pb no éxon 10 é o mais comum ocasionando a deficiência da atividade da QT. Alguns estudos sugerem a redução dos níveis plasmáticos da QT com uma possível suscetibilidade para pior prognóstico da asma alérgica.

Objetivos: Estimar a frequência alélica e genotípica do polimorfismo duplicação 24pb no gene CHIT1 em portadores de asma alérgica no município de Itabira/MG e correlacionar com as características clínicas relacionadas a asma.

Metodologia: Para investigar a presença da duplicação de 24 pb no gene CHIT1 foi realizada a técnica de PCR convencional e o produto foi visualizado em gel de agarose 2,5%, acrescido do corante Safe. A presença de um fragmento de 195pb indica homozigoto normal, um fragmento de 219pb indica o homozigoto mutante, presença de dois fragmentos (um de 195pb e um de 219pb) indica heterozigoto para a duplicação de 24pb. As frequências genotípicas e alélicas foram determinadas por contagem direta, pela contagem simples de alterações encontradas. Para correlação com a clínica, um questionário foi aplicado para os participantes.

Resultados: Até o momento participaram 40 indivíduos, sendo 21 pacientes com asma e 19 controles. A frequência do genótipo homozigoto mutante foi de 70% nos asmáticos e 26% no controle. A frequência do alelo mutante foi de 77% para o grupo de indivíduos asmáticos e de 32% para indivíduos controle. Na relação entre genótipo e características clínicas foi observado que pacientes asmáticos homozigoto mutante para gene CHIT1 apresentaram menor controle da asma, presença de outras condições associadas (rinite e sinusite) e crises de asma mais recorrentes.

Conclusão: Resultados preliminares sugerem a elevada presença do genótipo homozigoto mutante nos pacientes asmáticos no município de Itabira. Este estudo irá contribuir, para conhecer o papel da enzima QT na fisiopatologia da asma e possibilitar novas opções de tratamento e uma melhor qualidade na saúde do paciente.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER

P-218 - ESTUDO DE EXPRESSÃO GÊNICA SOBRE O EFEITO DE UMA NOVA VARIANTE NO GENE GUSB EM PACIENTE COM MUCOPOLISSACARIDOSE VII

ANDREZA DA COSTA (LABORATÓRIO DE ERROS INATOS DO METABOLISMO), LAURENT VIANA (LABORATÓRIO DE ERROS INATOS DO METABOLISMO), CAMILLA PIMENTEL (LABORATÓRIO DE ERROS INATOS DO METABOLISMO), MISLENE CISZ (LABORATÓRIO DE ERROS INATOS DO METABOLISMO), ROBERTO GIUGLIANI (SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), ANDRÉ KHAYAT (PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR), ISABEL SOUZA (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO BETTINA FERRO DE SOUZA), NEY DOS SANTOS (LABORATÓRIO DE ERROS INATOS DO METABOLISMO), LUIZ CARLOS SANTANA-DA-SILVA (LABORATÓRIO DE ERROS INATOS DO METABOLISMO)

Introdução: A Mucopolissacaridose tipo VII (MPS VII) é uma doença de caráter hereditário autossômico recessivo, na qual os glicosaminoglicanos (GAGs) acumulam-se nos lisossomos devido a variantes patogênicas no gene GUSB, responsável por codificar a enzima beta-glicuronidase que degrada GAGs contendo ácido glicurônico. A heterogeneidade dessas variantes tem grande influência no fenótipo bioquímico e, conseqüentemente, na diversidade clínica da MPS VII.

Objetivos: O objetivo deste estudo foi analisar a expressão gênica de variantes no gene GUSB de um paciente com genótipo em heterozigose composta, e de seus genitores.

Metodologia: Foram coletadas amostras de sangue periférico do paciente com MPS VII em heterozigose composta, (p.Leu176Phe/p.Leu292Pro), e de seus pais, que apresentam as variantes do gene sem expressão do fenótipo da doença. A extração de RNA foi realizada por Trizol e depois utilizado para síntese de DNA complementar por meio de Transcrição Reversa seguida de Quantificação por PCR (RT-qPCR) para análise dos transcritos. Também foi quantificada a enzima beta-glicuronidase a partir do plasma das amostras. A expressão relativa dos níveis de mRNA foi calculada pelo “threshold cycle (CT), por meio do método de 2-delta CT. Foi utilizado o teste t de Student para amostras pareadas para comparar os ciclos de amplificação, com significância de 0,05.

Resultados: Os dados obtidos pela quantificação do gene GUSB por RT-qPCR mostraram que o paciente MPS VII possui uma expressão menor quando comparado aos pais, sendo que o pai apresenta a variante p.Leu176Phe, comum entre os pacientes com MPS VII, e a mãe apresenta a variante nova, p.Leu292Pro. Na comparação dos valores do ciclo de amplificação, houve uma diferença significativa entre as médias de CT(mãe) = 31.201 e CT(filho) = 30.109 (p = 0.0066). Além disso, a atividade da enzima beta-glicuronidase no plasma do paciente foi de 0,70 nmol/h/mL, no seu pai 43,49 nmol/h/mL e na sua mãe 14,56 nmol/h/mL (valor de referência 30 – 300 nmol/h/mL).

Conclusão: É possível supor que a variante p.Leu176Phe, presente no pai, interfere menos na expressão de transcritos do gene GUSB do que a nova variante (p.Leu292Pro) presente na mãe do paciente, a qual mostrou uma menor expressão dos transcritos quando comparado ao paciente e seu pai. Este achado pode ser explicado por alguma interferência na estabilidade da proteína causada pela variante p.Leu176Phe e fatores transcricionais.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER

P-219 - SÍNDROMES DE PREDISPOSIÇÃO HEREDITÁRIA A CÂNCER EM PACIENTES COM SEGUNDO CARCINOMA PRIMÁRIO DE MAMA

MILENA FREITAS (AC.CAMARGO CANCER CENTER), ANDRESSA ALMEIDA (AC.CAMARGO CANCER CENTER), MARIA NIRVANA FORMIGA (AC.CAMARGO CANCER CENTER)

Introdução: A incidência de neoplasias mamárias atribuídas a fatores genéticos hereditários é estimada em cerca de 10%. Variantes nos genes BRCA1 e BRCA2 desempenham um papel significativo, sendo responsáveis pela maioria dos casos de câncer de mama hereditário. Portadoras apresentam risco que varia de 70% a 80% de desenvolverem o tumor, além de apresentarem maior risco que a população geral para uma segunda neoplasia na mama.

Além desses, outros genes de alta penetrância desempenham papel importante nessa proporção, com risco de desenvolvimento de câncer de mama superior a 45%. Entre eles estão TP53, PALB2, STK11 e CDH1. Genes de moderada penetrância, como ATM, NF1, CHEK2, BARD1, RAD51C e RAD51D, também estão associados a risco considerável de desenvolvimento de neoplasias mamárias. Os avanços tecnológicos e a redução de custos das técnicas de análise genética molecular têm possibilitado refinamento no rastreamento de pacientes com alto risco de desenvolver câncer, com a identificação de novos genes, e atualização constante de protocolos de rastreio. Essa abordagem mais precisa permite intervenções preventivas e estratégias de tratamento direcionadas, melhorando os resultados e a qualidade de vida, além de poupar recursos

Objetivos: Avaliar a presença de Síndrome de Predisposição Hereditária a Câncer em pacientes com dois tumores primários de mama, analisar características clínicas e moleculares, bem como estimar a sobrevida global dentre os que apresentarem teste positivo

Metodologia: Coorte unicêntrica retrospectiva de pacientes com dois tumores primários de mama, diagnosticados entre janeiro de 2000 a dezembro de 2020, no ACCamargo Cancer Center. Associação entre variáveis categóricas será analisada por teste qui-quadrado ou teste exato de Fischer. Para curvas de sobrevivência, será usado método de Kaplan-Meier e teste Log-rank.

Resultados: Registros médicos de pacientes com câncer de mama diagnosticados entre 2000 e 2020 foram revisados, e uma frequência de 600 pacientes com dois tumores primários de mama foi observada durante este período. Desses, 190 realizaram teste genético, dos quais 35 apresentaram variante germinativa patogênica ou provavelmente patogênica em genes de predisposição a câncer. A mediana de idade de aparecimento do primeiro tumor foi de 40 anos. Foi possível verificar que 20 pacientes apresentaram tumores sincrônicos, enquanto 07, metacrônicos. Os genes implicados foram: ATM, BLM, BRCA1, BRCA2, CHEK2, RAD51C e TP53

Conclusão: Dos sete genes encontrados, apenas três possuem evidências suficientes para recomendar a mastectomia redutora de risco como uma opção preventiva. É importante notar que o gene BLM, não faz parte dos genes tradicionalmente associados à predisposição ao câncer de mama e não está incluso nos painéis genéticos comerciais disponíveis para análise desse câncer. Assim, alguns pacientes podem requerer uma abordagem mais individualizada em sua estratégia de prevenção, como considerar a frequência de tumores de mama no histórico familiar.

P-220 - VARIABILIDADE FENOTÍPICA EM INDIVÍDUOS COM OSTEOGÊNESE IMPERFEITA DEVIDO A VARIANTE P.GLY781SER NO GENE COL1A2

ANNANDA PINK HOLTZ (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), LILIANE TODESCHINI DE SOUZA (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), ADRIANA LAYBAUER SILVEIRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), ARTHUR CHEREM NETTO FERNANDES (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), TEMIS MARIA FÉLIX (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL)

Introdução: A osteogênese imperfeita (OI) é um grupo de displasias ósseas raras caracterizada por heterogeneidade genética e expressividade variável. Aproximadamente 85% dos casos são associados a variantes nos genes COL1A1 e COL1A2. Dados moleculares da Rede Brasileira de Osteogênese Imperfeita (REBOI) demonstram que 34,7% dos casos são devido a variantes em COL1A2. A partir destes dados identificamos uma série de casos de OI tipo IV com uma mesma variante patogênica (c.2341G>A, p.Gly781Ser) descrita por Liu et al (2017) no gene COL1A2 com fenótipo leve.

Objetivos: Avaliar a variabilidade fenotípica entre indivíduos e famílias com OI causada pela variante patogênica p.Gly781Ser no gene COL1A2.

Metodologia: A partir de dados da REBOI selecionamos indivíduos com a variante p.Gly781Ser identificados através de um painel de NGS de 18 genes para OI e seus familiares com a mesma variante analisada por Sanger. Dados clínicos foram coletados da base de dados e a classificação de gravidade baseada em Aglan et al (2012) foi aplicada.

Resultados: Foram identificados 29 casos em 15 famílias com a mesma variante p.Gly781Ser no gene COL1A2. Dentre esses casos, 21 (72,4%) eram do sexo feminino e 8 (27,6%) do sexo masculino. Todos os indivíduos são residentes no Rio Grande do Sul. Consanguinidade parental foi observada em 2 casos (6,9%) e recorrência familiar em 27 (93,1%). Foram identificados 24 indivíduos com fenótipo leve e 5 com fenótipo moderado, sendo os dois fenótipos observados dentro da mesma família. Com relação às características clínicas, 86,2% apresentavam esclera azulada/acinzentada, 31% dentinogênese imperfeita (DI), 20,7% baixa estatura, 13,8% perda auditiva, 24,1% escoliose e 55,2% possuíam deformidades ósseas. Em média, foram observadas 7 fraturas ao longo da vida (mínimo = 0 fraturas e máximo = 25 fraturas). Os tratamentos descritos foram terapias físicas (24,1%), suplementação de cálcio e vitamina D (69%) e uso de bifosfonatos (48,3%). Foi observada correlação moderada ($r=0,411$, $p=0,029$) entre a presença de deformidades e o escore de Aglan e entre o tratamento com bisfosfonatos e a perda auditiva ($r=0,408$, $p=0,031$).

Conclusão: A variante p.Gly781Ser em COL1A2 causa OI tipo IV com fenótipo leve em 83%, porém em 17% fenótipo pode ser moderado, com variabilidade intrafamiliar. Dados como esse corroboram com a literatura e demonstram a variabilidade clínica da OI, como já relatado em um estudo realizado em 2020 por Zhyinik et al que avaliou a variabilidade inter (82,26%) e intrafamiliar (32,81%). Esses dados são importantes para o aconselhamento genético das famílias.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER

P-221 - DISTÚRBO DO NEURODESENVOLVIMENTO ASSOCIADO A CHAMP 1: RELATO DE CASO

ANNA CAROLINA EXPÓSITO NUNES (UNIFESP), JÉSSICA GRASIELA DE ARAUJO ESPOLAOR (UNIFESP), EDUARDO PERRONE (UNIFESP)

Introdução: As causas da deficiência intelectual permanecem em grande parte desconhecidas devido à extensa heterogeneidade clínica e genética. Apesar de três décadas de descobertas promissoras, até metade das crianças com distúrbios graves do neurodesenvolvimento de provável origem genética permanecem sem etiologia molecular. Mutações no CHAMP1 foram recentemente associadas a atraso no desenvolvimento neuropsicomotor (ADNPM), deficiência intelectual, hipotonia e dismorfismos. O gene, localizado no 13q34, codifica uma proteína que desempenha um papel fundamental no alinhamento e segregação cromossômicos durante a metáfase da mitose.

Objetivos: Probanda natural de São Paulo, 5 anos, segunda filha de casal não consanguíneo, nascida de parto cesárea, a termo, sem intercorrências no período neonatal. Irmão com deficiência intelectual não quantificada. Encaminhada para serviço de Genética Médica por ADNPM e dismorfismos. Exame físico evidenciou cabelos com implantação alta, orelhas de baixa implantação com hélice pregueada, lobos das orelhas grandes, ponte nasal alta, distiquíase, filtro labial curto, lábio superior fino, lábio inferior grosso, macroglossia, hipertrofia gengival, dentes em mau estado de conservação, com ausência de vários dentes, hipotonia facial, pescoço e tronco curtos. Membros superiores com quirodáctilos grossos, sem restrições articulares e pés planos bilateralmente. Acompanhada por oftalmologista por hipermetropia de alto grau com fundoscopia normal. Exames de imagem: ressonância de crânio, ultrassom de abdome e ecocardiograma transtorácico normais. Triagem sérica para erros inatos do metabolismo e eletrofocalização de transferrina normais. Arr(X,X)x1,(1-22)x2 e exoma mostrando variante provavelmente patogênica em heterozigose no gene CHAMP1:c.1440G>A, p.(Trp480Ter).

Metodologia: As informações contidas neste estudo foram obtidas por revisão de prontuário. A variante foi classificada seguindo as recomendações do American College of Medical Genetics.

Resultados: Encontramos uma variante provavelmente patogênica em heterozigose no gene CHAMP1, além de dismorfismos e ADNPM similares aos apresentados por pacientes com variantes patogênicas no CHAMP1 descritos anteriormente.

Conclusão: Nosso caso apresenta uma variante nunca antes descrita no gene CHAMP1, compartilhando manifestações neurológicas que incluem atraso no desenvolvimento, deficiência intelectual, hipotonia e alterações na fala descritas em outros pacientes com o mesmo quadro. Dismorfismos como hipertelorismo, filtro curto e ponte nasal larga e problemas odontológicos e oftalmológicos também são citados na literatura. Crises convulsivas também foram relatadas, porém não estavam presentes em nossa paciente. Descrevemos mais um caso de paciente com alteração de neurodesenvolvimento associada ao gene CHAMP1, ampliando o espectro fenotípico e molecular desta síndrome. O caso ilustra a importância do sequenciamento completo exômico para diagnóstico etiológico dos transtornos de neurodesenvolvimento.

P-222 - BUSCA ATIVA DE PACIENTES COM ALTO RISCO PARA CÂNCER COLORRETAL: UMA ATIVIDADE PIONEIRA NO SUS EM ALAGOAS.

ANA KAROLINA MAIA DE ANDRADE (SERVIÇO DE GENÉTICA CLÍNICA, HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR ALBERTO ANTUNES), MARIANA NOVAES SANTOS (SERVIÇO DE GENÉTICA CLÍNICA, HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR ALBERTO ANTUNES), THAYS FRANCYERY ANDRADE CARVALHO (PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE, INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE, UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS), PAULO HENRIQUE ALVES DA SILVA (FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS), MAX ROCHA FERRO (INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE, UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS), DÉBORA DE PAULA MICHELATTO (SETOR DE GENÉTICA MÉDICA, FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS), ISABELLA LOPES MONLLEÓ (SETOR DE GENÉTICA MÉDICA, FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS)

Introdução: Três Centros de Alta Complexidade em Oncologia (CACON) estão localizados em Maceió, sendo um deles no Hospital Universitário Professor Alberto Antunes (HUPAA). O Serviço de Genética Clínica (SGC) do HUPAA é referência nos atendimentos aos pacientes do Sistema Único de Saúde em Alagoas (SUS-AL) desde 2003. Até o momento, não existe atendimento especializado em oncogenética para pacientes com diagnóstico de Síndromes de Predisposição Hereditária ao Câncer (SPHC) no Estado. O câncer colorretal (CCR) é o 3º com maior incidência no Brasil. Estima-se que 5% desses tumores são causados por fatores genéticos hereditários. A colonoscopia é o principal exame de rastreamento para o CCR. Quando descoberto precocemente, tem altas taxas de sucesso no tratamento.

Objetivos: Considerando o impacto na identificação precoce destes pacientes, o presente trabalho se propôs a mapear pacientes de alto risco para CCR no serviço de coloproctologia do HUPAA.

Metodologia: Foram avaliadas todas as colonoscopias realizadas entre outubro de 2021 e setembro de 2022. Na primeira triagem foram incluídos os casos que possuíam diagnóstico suspeito de CCR e/ou pólipos. Na segunda triagem foi realizada revisão do prontuário eletrônico com os seguintes critérios de inclusão: pólipos cumulativos 8805,10, história familiar positiva de pólipos e/ou câncer e idade do diagnóstico de CCR 8804,50 anos. Os dados foram tabulados utilizando o programa Microsoft Excel e analisados por estatística descritiva.

Resultados: Dos 801 pacientes com colonoscopias realizadas no período, 367 foram incluídos após a primeira triagem. Após a segunda triagem, o número final de pacientes com alto risco para CCR neste recorte foi de 62 (7,7%). Até o momento, cinco foram convidados a realizar consulta de aconselhamento genético pré-teste com médico geneticista, com assinatura de termo de consentimento livre e esclarecido (CAAE:45607621.3.0000.5013). Todos foram investigados através de sequenciamento de nova geração de genes associados a SPHC colorretal, com os seguintes resultados: 2 participantes com variantes patogênicas em heterozigose no gene APC, um com variante de significado incerto no gene SMAD4 e 2 com resultados negativos.

Conclusão: A identificação de pacientes com alto risco para CCR e seus familiares igualmente expostos é uma oportunidade ímpar na prevenção primária e diagnóstico precoce. Nesta busca, 62 pacientes preencheram critérios para investigação genética complementar. Até o momento, 2 deles tiveram o diagnóstico de uma SPHC confirmado após investigação molecular, tendo sido incluídos num protocolo de alto risco para CCR e câncer em outros sítios. Familiares de alto risco identificados foram convidados para consulta de aconselhamento genético pré-teste. Apesar de serem resultados preliminares, essa ação pioneira contribuirá de forma positiva para os atendimentos em oncogenética no SUS-AL, dada a representatividade do HUPAA como centro de referência de diagnóstico e tratamento de câncer em Alagoas.

P-223 - RELATO DE CASO RARO: SÍNDROME DE LIBERFARB (LIBF)

KAREN CRISTINA MOREIRA (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFMG), MARIANA MADUREIRA POMBEIRO (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFMG), LUCIANA VINHAL DOS SANTOS FERREIRA (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFMG), ANNA LAURA MARQUES NASCENTES (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFMG), POLLYANNA ANDREZA RIBEIRO DOS SANTOS (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFMG), CAMILA COSTA MAZONI MENDES (HOSPITAL INFANTIL JOÃO PAULO II - FHEMIG), CEZAR ANTÔNIO ABREU DE SOUZA (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFMG), GABRIELLE SOUSA VIANNA (CODON BIOTECNOLOGIA)

Introdução: A síndrome de Liberfarb (LIBF) é uma condição genética muito rara, de fenótipo variável e de herança autossômica recessiva, relacionada a variantes patogênicas em homozigose no gene PISD, localizado no cromossomo 22q12.2.

Objetivos: Paciente do sexo feminino, 23 anos, filha única de casal jovem, não há relato de consanguinidade. Oligodrômio no segundo trimestre como única intercorrência, sem evidências de exposição a teratógenos. Nasceu por parto vaginal a termo, pequena para a idade gestacional. Evoluiu com microcefalia de início pós-natal, atraso do desenvolvimento neuropsicomotor e deficiência intelectual grave. Apresenta, também, epilepsia, quadriparesia espástica, baixa estatura grave, luxação congênita de quadril, escoliose toracolombar grave, assimetria de membros inferiores, retinose e perda auditiva bilateral.

Resultados: Em ressonância magnética de encéfalo foram vistas alterações sugestivas de leucoencefalopatia. Cariótipo normal, microarray com vários segmentos >5Mb em homozigose, sem evidência de microdeleções ou microduplicações. Sequenciamento completo do Exoma e DNA mitocondrial evidenciou variante patogênica em homozigose no gene PISD: c.1006-12_1006-3del, ENST00000439502, chr22:31,619,838-31.619.848, TGTGGTGATAG>T.

Conclusão: DISCUSSÃO: Trata-se de um fenótipo multissistêmico complexo e progressivo envolvendo tecido conjuntivo, osso, retina, ouvido e cérebro. Os pacientes descritos, assim como o novo caso trazido neste relato, apresentam: baixa estatura grave, baixo peso, microcefalia, atraso no desenvolvimento, deficiência intelectual, escoliose com cifose torácica e hiperlordose lombar, frouxidão articular que pode resultar em luxações de cotovelos, quadris e joelhos, alterações neurológicas, degeneração retiniana e perda auditiva neurossensorial moderada a grave de início precoce. A condição é causada por mutações em homozigose no gene PISD que codifica a fosfatidilserina descarboxilase, localizada na membrana mitocondrial interna. Os estudos até o momento sugerem que as variantes recessivas do PISD podem ser responsáveis por fenótipos bem divergentes e que tal variabilidade pode ser relacionada à disfunção mitocondrial e a distúrbios da síntese de fosfolípidios e, por fim, diferentes variantes patogênicas podem ter diferentes consequências funcionais e fenotípicas. CONCLUSÃO: A LIBF é de ocorrência muito rara, com menos de 10 casos descritos até o momento. Destacamos aqui a importância da era genômica no reconhecimento das bases moleculares de novas síndromes e fenótipos ainda pouco conhecidos, além da possibilidade de novas correlações genótipo-fenótipo. Ressalta-se a ligação entre o metabolismo dos fosfolípidios e a formação óssea, alterações oftalmológicas, auditivas e desenvolvimento cerebral. Assim, avalia-se a possibilidade da reposição exógena de fosfolípidios específicos como alternativa terapêutica futura. Diante do exposto, é importante a documentação de novos casos para que haja cada vez mais informações sobre o fenótipo e o manejo dos pacientes.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER

P-224 - INVESTIGAÇÃO MOLECULAR E IDENTIFICAÇÃO DE NOVA VARIANTE EM JAK3 EM UM PACIENTE COM IMUNODEFICIÊNCIA COMBINADA GRAVE (SCID) COM FENÓTIPO T-B+NK- E COVID-19 PERSISTENTE.

RENAN SBRUZZI (UFRGS), BIBIANA FAM (UFRGS), MAYARA PRADO (HCPA), GRAZIELLE RODRIGUES (UFRGS), FERNANDA DE-PARIS (HCPA), MARIANA JOBIM WILSON (HCPA), OSVALDO ARTIGALÁS (HCPA), FERNANDA SALES LUIZ VIANNA (UFRGS)

Introdução: A imunodeficiência combinada grave (SCID) é uma condição em que defeitos nas células T levam ao aumento da suscetibilidade e gravidade das infecções. Especificamente, SCIDs com fenótipo T-B+ são frequentemente causadas por variantes patogênicas no gene da subunidade gama do receptor de interleucina 2 (IL2RG) ou no gene Janus quinase 3 (JAK3), com heterogeneidade alélica para ambos os genes. Aqui relatamos a investigação molecular em um paciente T-B+NK- e com COVID-19 persistente.

Objetivos: O paciente nasceu de pais consanguíneos (primos de primeiro grau) e foi internado pela primeira vez em UTI com 6 meses de idade por infecção pulmonar e BCGite. O fenótipo T-B+NK- SCID foi diagnosticado por imunofenotipagem e o paciente foi encaminhado para o transplante de células-tronco hematopoiéticas, o qual foi realizado seis meses após o diagnóstico, aos 13 meses de vida. Um ano após o transplante e com histórico de diversas infecções, o paciente apresentou teste positivo para SARS-CoV-2 com sintomas respiratórios e intestinais. A infecção foi persistentemente por seis meses com PCRs positivos em diferentes tecidos e partículas virais viáveis.

Resultados: Por meio do sequenciamento completo do exoma, uma variante missense nova, sem descrição prévia na literatura, foi identificada no gene JAK3 em homozigose: c.1202T>C (p.Leu401Pro), sendo classificada como variante de significado incerto (VUS).

Conclusão: O gene JAK3 codifica uma proteína que interage com a cadeia gama comum dos receptores de citocinas, ativando importantes quinases e complexos de transcrição necessários para o desenvolvimento das células hematopoiéticas. A substituição de aminoácidos identificada (p.Leu401Pro) está localizada no domínio de homologia Janus 4, sítio de interação com STATs. Esta variante está em uma posição filogeneticamente conservada da proteína (phyloP100= 8,373) e a análise de predição de patogenicidade com diferentes ferramentas sugeriu um efeito patogênico. Como a estrutura da proteína JAK3 não está completamente resolvida, realizamos a modelagem da estrutura com I-TASSER para gerar a estrutura completa, com base em energia livre, qualidade, características e homologia. A visualização estrutural será realizada usando PyMOL, e a análise de modelagem de mutagênese in silico será realizada com STRUM. A validação estrutural e análise posterior serão realizadas usando WHATIF, FoldX e/ou PRODIGY para identificar estruturas terciárias e sítios de ligação. A análise molecular dos familiares do paciente permitirá confirmar o modo de herança e oferecer um aconselhamento genético preciso para toda a família. Conclusão: este estudo demonstra uma avaliação funcional in silico que fornece evidências de patogenicidade para uma nova variante missense em um gene já implicado neste fenótipo, o que auxiliará na reclassificação da variante. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CAAE 63844722.8.0000.5327).

P-225 - ESTRATÉGIA DE INTERVENÇÃO NO ENFRENTAMENTO À TOXICIDADE FINANCEIRA EM CÂNCER COLORRETAL HEREDITÁRIO.

MARIANA NOVAES SANTOS (SERVIÇO DE GENÉTICA CLÍNICA, HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR ALBERTO ANTUNES), ANA KAROLINA MAIA DE ANDRADE (SERVIÇO DE GENÉTICA CLÍNICA, HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR ALBERTO ANTUNES), THAYS FRANCYERY ANDRADE CARVALHO (PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE, INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE, UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS), PAULO HENRIQUE ALVES DA SILVA (FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS), MAX ROCHA FERRO (INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE, UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS), ISABELLA LOPES MONLLEÓ (SERVIÇO DE GENÉTICA CLÍNICA, HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR ALBERTO ANTUNES, SETOR DE GENÉTICA MÉDICA, FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS), DÉBORA DE PAULA MICHELATTO (SETOR DE GENÉTICA MÉDICA, FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS)

Introdução: Em 5 a 7% dos casos de câncer colorretal (CCR) é possível reconhecer uma variante patogênica germinativa (VPG), configurando uma síndrome de predisposição hereditária ao câncer (SPHC). O diagnóstico molecular requer sequenciamento de nova geração (NGS), que custa em média R\$2.000,00 e não é disponibilizado pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Toxicidade financeira é o impacto psicológico e material resultante do ônus financeiro sofrido por pacientes com câncer para custear seu tratamento e exames e tem implicações na qualidade de vida e desfechos de saúde. Uma das estratégias diante dessa questão complexa é melhorar o acesso aos exames genéticos, visando, sobretudo, o rastreamento de familiares assintomáticos de alto risco.

Objetivos: A) Identificar VPGs em pacientes com diagnóstico clínico de síndrome polipoide e/ou CCR de início precoce. B) Implantar testes moleculares diagnósticos de baixo custo para disponibilização pelo SUS.

Metodologia: Nove pacientes acompanhados em um Hospital Universitário (HU) por diagnóstico clínico de síndrome polipoide e/ou CCR 8804, 50 anos e com indicação de teste molecular foram convidados a participar desta pesquisa (CAAE 45607621.3.0000.5013). Após consulta de aconselhamento genético pré-teste e assinatura de termo de consentimento livre e esclarecido, foram coletadas amostras de sangue e saliva para obtenção de DNA genômico. Os participantes foram investigados com painel NGS de SPHC colorretal em laboratório terceirizado. Posteriormente, VPGs identificadas foram confirmadas no mesmo HU pela técnica da reação em cadeia da polimerase alelo-específica (PCR-AE).

Resultados: Dos 8 pacientes que aceitaram participar da pesquisa, 5 tiveram diagnóstico de uma SPHC através da identificação de VPGs, sendo 3 com alterações em heterozigose no gene APC, um com 2 alterações no gene MUTYH e um com alteração em heterozigose no gene BRCA1. Os demais estão em investigação por apresentarem resultado negativo ou variantes de significado incerto. Todas as VPGs identificadas eram variações de ponto, o que tornou possível a padronização de testes diagnósticos por PCR-AE. Estes encontram-se atualmente disponíveis para realização por familiares sob risco interessados, mediante aconselhamento genético pré-teste. Seu custo, estimado em 75 reais, é coberto por verbas de pesquisa.

Conclusão: A implantação de testes moleculares por técnicas menos complexas permitiu reduzir o custo global do diagnóstico molecular de SPHCs, possibilitando a expansão do acesso de familiares de alto risco ao diagnóstico, o que contribui para a prevenção primária do câncer e a diminuição das respostas psicológicas de estresse relacionadas à presença de uma SPHC na família. A criação de políticas públicas para melhorar o acesso a tratamento e diagnóstico de câncer é uma das principais estratégias no combate à toxicidade financeira. Os testes, hoje financiados por verba de pesquisa, encontram-se disponíveis para incorporação pelo SUS.

P-366 - THE IMPACT OF ACUTE HEPATIC PORPHYRIA ON MENTAL HEALTH: RESULTS FROM THE PORPHYRIA WORLDWIDE PATIENT EXPERIENCE RESEARCH (POWER) STUDY

REINALDO CORREIA DA SILVA (ALNYLAM), DANIELLE NANCE (BANNER HEALTH), DESIREE LYON (AMERICAN PORPHYRIA FOUNDATION), SEAN HEGARTY (GLOBAL PORPHYRIA ADVOCACY COALITION), ROCCO FALCHETTO (SWISS SOCIETY FOR PORPHYRIA), JASMIN BARMAN-AKSÖZEN (STADTSPITAL ZÜRICH), JOANA MATOS (CERNER ENVIZA), STEPHEN MENINGER (ALNYLAM PHARMACEUTICALS), STEPHEN LOMBARDELLI (ALNYLAM PHARMACEUTICALS), AMY DICKEY (MASSACHUSETTS GENERAL HOSPITAL)

Introdução: Acute hepatic porphyria (AHP) is a group of rare genetic diseases of heme biosynthesis characterized by potentially life-threatening attacks, most frequently occurring in the abdomen. AHP is also associated with psychiatric symptoms, including depression and anxiety. Prior studies on AHP have also documented its psychosocial burden, which can limit patients' day-to-day activities, including social interactions and ability to work.

Objetivos: To investigate the burden of AHP on mental health, the study evaluated the effects of the disease on social life, personal life/goals, depression, and anxiety.

Metodologia: Patients age 8805,18 years who experienced >1 AHP attack within the past 2 years or who were receiving prophylactic treatment were recruited from the United States, Italy, Spain, Australia, Mexico, and Brazil from January 19 to April 26, 2021. Patients taking givosiran were excluded. Participants participated in an online survey that used standardized questionnaires and validated screening instruments to evaluate the impact of AHP symptoms on social life, personal life/goals, and mental health. The 8-item Patient Health Questionnaire depression scale (PHQ-8) and the 7-item Generalized Anxiety Disorder scale (GAD-7) were used to screen patients for depression and anxiety. These were evaluated among the overall patient population as well as several subgroups, sporadic (0–5 attacks over 2 years) vs recurrent attacks (8805,6 attacks over 2 years), receiving vs not prophylactic treatment, and an disease duration of 0–5 years vs those with 8805,6 years.

Resultados: Ninety-two patients with AHP completed the survey (mean age 41.1 years, 90% female). Patients reported substantial impact on social life—76.1% of patients symptoms were hidden and people in their social circle did not know they had AHP. An equal percentage felt frustrated that people do not understand the challenges they face, because their symptoms are not visible. Similarly, 72.8% of patients felt guilty/upset that their symptoms and disabilities affect others. Patients also reported AHP has impacted their personal life/goals, >80% of patients had to modify or give up goals important to them, more than half reported that the decline in their mental and physical health feels never-ending, and over a third reported they had lost their sense of purpose. PHQ-8 scores indicated moderate to severe depression in 58.7% of patients with AHP regardless of attack rate or prophylactic treatment status. GAD-7 scores indicated moderate to severe anxiety in 48.9% of patients, and were highest in patients experiencing recurrent attacks (56.8%)

Conclusão: Patients with AHP, regardless of attack rate, treatment received, or duration of active disease, experience a high mental health burden on their personal and social life, with approximately half of patients with AHP experience moderate to severe anxiety or depression. These results highlight the importance of mental health monitoring as part of disease management for AHP.

P-226 - REDE NACIONAL DE DOENÇAS RARAS (RARAS)- CASUÍSTICA DO ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO RETROSPECTIVO NA BAHIA

CAMILA FERREIRA RAMOS (UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA), NEY CRISTIAN AMARAL BOA SORTE (NÚCLEO DE AVALIAÇÃO EM TECNOLOGIAS EM SAÚDE, HUPES/UFBA/EBSERH)), MARCELA CAMARA MACHADO COSTA (ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA), MARILAINE MENEZES FERREIRA (ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA), TATIANA AMORIM (ASSOCIAÇÃO DE PAIS E AMIGOS DOS EXCEPCIONAIS- SALVADOR), GLEICE ANDRADE (ASSOCIAÇÃO DE PAIS E AMIGOS DOS EXCEPCIONAIS- SALVADOR), FLÁVIA RESEDÁ BRANDÃO (CENTRO DE DIABETES E ENDOCRINOLOGIA DA BAHIA), TEMIS MARIA FELIX (COORDENADORA DA RARAS, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), DOMINGOS ALVES (FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRET), ANGELINA XAVIER ACOSTA (DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA DA FMB/UFBA)

Introdução: Doenças raras (DR) são aquelas que afetam até 65 pessoas a cada 100.000 indivíduos. Embora individualmente sejam raras, coletivamente afetam até 10% da população, o que, no estado da Bahia pode representar mais de 1.000.000 de pessoas

Objetivos: Descrever dados sócio-demográficos, epidemiológicos, recursos diagnósticos e terapêuticos em indivíduos com DR na Bahia cadastrados no Inquérito Nacional de Doenças Raras (RARAS).

Metodologia: Estudo transversal de coleta retrospectiva, com dados referentes aos anos de 2018-2019, dos dois Serviços de Referência em Doenças Raras (SRDR), o Hospital Universitário Professor Edgard Santos (Hupes/Ufba/Ebserh) e a Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais (APAE/Salvador), e dois Centros Especializados (CE), a Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP) e o Centro de Diabetes e Endocrinologia da Bahia (CEDEBA). Os dados foram coletados em prontuários e os indivíduos atendidos classificados como tendo diagnóstico confirmado (DC), suspeita diagnóstica (SD) ou sem diagnóstico de DR (SDR). Estatística descritiva foi utilizada para caracterizar a amostra estudada. A prevalência das principais DRs foi obtida pela razão entre o número de casos e a população da Bahia em 2019, e expressa em casos/1.000.000 habitantes (hab)

Resultados: Um total de 2.414 indivíduos, 72,2% do Hupes, 17,6% da EBMSP, 6,9% da APAE/Salvador e 3,2% do CEDEBA, foram cadastrados. Destes, 67,0% apresentavam DC, 19,3% tinham SD e 13,7% tinham SDR. As condições mais prevalentes foram: Osteogênese Imperfeita (8,3%, 9,0 casos/1.000.000 hab), Distrofias Musculares (6,5%, 7,1 casos/1.000.000 hab) e Transtornos Adrenogenitais (6,4%, 7,0 casos/1.000.000 hab), representando 45% da casuística de DC. Outros 55% englobaram DR com menor prevalência individual e com maior diversidade de condições. Houve leve predominância do sexo masculino (50,5%), 57,8% declarados pardos, 40% residiam na cidade de Salvador, 59,7% apresentaram internação prévia e, em 0,9%, óbito. Segundo tipo de diagnóstico, 44,5% foi clínico e 55,5% com definição etiológica. Dentre os diagnósticos etiológicos, os bioquímicos, citogenéticos e moleculares foram os que apresentaram os maiores percentuais, 39,3%, 22,8% e 22,3%, respectivamente. As medianas (p25-p75) das idades materna e paterna foram, respectivamente, de 26 (21 - 32) e 30 (25-36) anos. A recorrência familiar foi de 35,7%, com 15,3% de consanguinidade parental. Tratamento específico relacionado à DR esteve presente em 65% dos casos, sendo preponderante o medicamentoso (50,1%), em que 79,1% foi financiado pelo SUS

Conclusão: Observa-se um predomínio de doenças relacionadas aos Centros de Referência, consanguinidade parenteral superior ao observado em estados do Eixo Sul, predomínio de procedência da capital do Estado e número bem inferior às estimativas de DR. Esses dados podem indicar baixa capacidade diagnóstica no interior e a necessidade de melhora no sistema de referência e contrarreferência

P-227 - IMPACT OF ACUTE HEPATIC PORPHYRIA ATTACK FREQUENCY ON PATIENT-REPORTED OUTCOMES: RESULTS FROM THE PORPHYRIA WORLDWIDE PATIENT EXPERIENCE RESEARCH (POWER) STUDY

REINALDO CORREIA DA SILVA (ALNYLAM), AMY DICKEY (MASSACHUSETTS GENERAL HOSPITAL), KRISTEN WHEDEEN (AMERICAN PORPHYRIA FOUNDATION), SUE BURREL (GLOBAL PORPHYRIA ADVOCACY COALITION), ROCCO FALCHETTO (SWISS SOCIETY FOR PORPHYRIA), JASMIN BARMAN-AKSÖZEN (STADTSPITAL WAID AND TRIEMLI), ALISON BULKCLEY (KANTAR HEALTH), STEPHEN MENINGER (ALNYLAM PHARMACEUTICALS), STEPHEN LOMBARDELLI (ALNYLAM PHARMACEUTICALS), DANIELLE NANCE (BANNER HEALTH)

Introdução: Acute hepatic porphyria (AHP), a group of rare genetic diseases of haem biosynthesis, is characterized by neurovisceral pain attacks.

Objetivos: This study evaluated the impact of AHP on patient-reported outcomes (PROs) and disease burden in AHP patients who experience sporadic or recurrent attacks.

Metodologia: Adult patients having > 1 AHP attack within the past 2 years or receiving intravenous hemin and/or glucose for attack prevention were recruited from the United States, Italy, Spain, Australia, Mexico, and Brazil and administered an online survey from January 19 to April 26, 2021. Patients taking givosiran were excluded. Descriptive and bivariate analyses were performed to evaluate differences between patients with sporadic attacks (annualized attack rate [AAR], < 6 within past 2 years) and recurrent attacks (AAR, ≥ 6). Attacks included those leading to a hospitalization, an emergency room visit, an outpatient doctor visit, or self-management. PROs were assessed with the Generalized Anxiety Disorder-7 (GAD-7) scale (0-21) and the Patient Health Questionnaire (PHQ-8) scale (0-24). Burden of chronic symptoms was also reported.

Resultados: Of the 92 AHP patients who completed the survey, 55 (60%, mean age, 40.3 years) reported sporadic attacks and 37 (40%, mean age, 42.3 years) reported recurrent attacks. Most patients were female (sporadic, 92.7%, recurrent, 86.5%), and the most frequent diagnosis was acute intermittent porphyria (sporadic, 83.6%, recurrent, 59.4%). A majority of patients in the sporadic (52.7%) and recurrent (67.6%) attack groups reported a PHQ-8 score ≥ 10, indicating moderate to severe depression, 43.6% and 56.8% of patients in the sporadic and recurrent groups, respectively, reported a GAD-7 score ≥ 10, indicating moderate to severe anxiety. Pain was reported as one of the top 3 most burdensome chronic symptoms in the sporadic (50.9%) and recurrent (59.5%) groups. Of patients reporting their daily activities being limited by severe chronic symptoms, 83.3% of those in the sporadic and 90.6% in the recurrent group reported muscle weakness as a top 3 symptom having a moderate to severe impact.

Conclusão: While disease burden appeared greater for AHP patients experiencing recurrent attacks, both sporadic and recurrent group patients experienced a substantial impact on physical, mental, and emotional quality of life.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER

P-228 - RENDIMENTO DIAGNÓSTICO DE SEQUENCIAMENTO DE GENOMA PARA DOENÇAS AUTOINFLAMATÓRIAS
THABATA ARIZA (UFRGS), SANDRA HELENA MACHADO (HCPA), RICARDO MACHADO XAVIER (HCPA), FERNANDA SPERB-LUDWIG (UFRGS), THIAGO OLIVEIRA (UFRGS), LEONARDO SIMÃO MEDEIROS (UFRGS), FILIPPO VAIRO (MAYO CLINIC), FABIANO POSWAR (HCPA), BRAZILIAN RARE GENOMES PROJECT CONSORTIUM (HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN), IDA VANESSA DOEDERLEIN SCHWARTZ (UFRGS)

Introdução: As doenças autoinflamatórias (DA), também chamadas de síndromes de febre periódica, são um grupo de doenças que resultam em uma resposta inflamatória inadequada causando episódios recorrentes de febre e inflamação.

Objetivos: Sequenciar o genoma de pacientes com DA atendidos no Serviço de Reumatologia Pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Metodologia: Os critérios de inclusão no estudo foram: histórico de febre recorrente, edema articular e/ou artralgia. O DNA foi extraído a partir de sangue periférico e o genoma foi sequenciado na plataforma Illumina, através do projeto de pesquisa Genomas Raros do Brasil. As variantes identificadas foram classificadas pelos critérios mais recentes do American College of Medical Genetics and Genomics/Association for Molecular Pathology.

Resultados: Dez pacientes foram incluídos. Foram identificadas variantes patogênicas (P) e provavelmente patogênicas (PP) em 5 pacientes: paciente 1 – g.del(22)(q11.21q11.21) (P), paciente 2 – g.dup(16)(p11.2p11.2) (P), paciente 3 - del(X)(p21.2p21.3) (PP), paciente 4 - c. 794G>A (PTPN11) (P), paciente 5 - c.310T>C (TNFRSF13B) (PP). Em 5 pacientes não foram identificadas variantes. Somente no paciente 1 foi encontrada alteração que pode explicar a DA (síndrome da Deleção 22q11.2 ou 22q11.22DS). O rendimento de diagnóstico de DAs, na presente amostra, foi de 10%.

Conclusão: De acordo com a literatura, o rendimento diagnóstico de DAs por análises genômicas é de ~25-30%, no entanto, no presente estudo, esse rendimento foi menor, o que pode ser explicado pelo tamanho amostral. Três pacientes apresentaram variantes estruturais, que explicam o quadro de deficiência intelectual (DI) associado. O caso conclusivo de 22q11.2DS demonstra a possibilidade de que estes pacientes apresentem quadros semelhantes ao de DAs. O diagnóstico de DAs é desafiador, e poucos casos são concluídos com análises genéticas. Para os casos conclusivos, entretanto, ela permite um melhor manejo, tratamento específico e aconselhamento genético. Tais casos devem ser avaliados por equipe multidisciplinar, especialmente na presença de achados associados (como DI).



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER

P-229 - FREQUÊNCIA DA MEDICAÇÃO DURANTE A GESTAÇÃO E OCORRÊNCIA DE ANOMALIAS CONGÊNITAS CARDÍACAS ANALISADAS NO PROJETO PILOTO EM VIGILÂNCIA DE ANOMALIAS CONGÊNITAS

JOÃO VITOR PACHECO FOLETTI (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), MARIA TERESA VIEIRA SANSEVERINO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), FERNANDA SALES LUIZ VIANNA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), THAYNE WOYCINCK KOWALSKI (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), LAVINIA SCHÜLER FACCINI (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL)

Introdução: Os transtornos psiquiátricos são prevalentes em mulheres em idade reprodutiva, e os medicamentos psicotrópicos podem causar impactos negativos no embrião/feto em desenvolvimento. Contudo, gestantes não tratadas possuem maior ocorrência de efeitos neonatais adversos. Assim, recomenda-se a manutenção do tratamento quando indicado.

Objetivos: O presente trabalho tem como objetivo descrever a frequência de uso de medicamentos psicotrópicos durante a gestação, a partir de uma amostra de neonatos com anomalias congênitas, além de comparar estas frequências com a presença de anomalias congênitas cardíacas em grupos de neonatos expostos a medicamentos antidepressivos e não antidepressivos e a não expostos a medicamentos.

Metodologia: Para isso, foram avaliados os registros do Projeto Piloto de Vigilância de Anomalias Congênitas, no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. O projeto foi aprovado quanto a seus aspectos éticos e metodológicos (CAAE 30886520.9.1001.5327). Até então foram incluídos 246 recém-nascidos com anomalias congênitas prioritárias, cujos dados foram coletados entre 2021-2023. A análise estatística foi realizada no software SPSS v.29.

Resultados: Nesse contexto, observou-se que 152 das 246 gestantes (61%) utilizaram alguma medicação durante a gestação, principalmente no primeiro trimestre, sendo 13% desses antidepressivos. Verificou-se, ademais, que a sertralina foi o antidepressivo mais prevalente ($n=10$, 47%), seguido pela fluoxetina ($n=6$, 28%). A depressão foi o transtorno psiquiátrico mais frequente entre gestantes que utilizaram medicação psicoativa. As anomalias congênitas cardíacas foram as mais prevalentes, principalmente entre as gestantes que utilizaram sertralina ($n=10$, 50%) e/ou outros inibidores de recaptção de serotonina ($n=19$, 47%). Por fim, observou-se, através do teste qui-quadrado, que a frequência de anomalias congênitas cardíacas não apresenta diferença significativa entre neonatos expostos a medicamentos ou não, mantendo-se em 47% nos grupos de neonatos expostos a antidepressivos e a medicamentos não antidepressivos e 54% no grupo de neonatos não expostos a medicamentos ($p>0,05$).

Conclusão: Em conclusão, este estudo relata a prevalência do uso de antidepressivos durante a gestação, a partir de uma amostra de crianças com anomalias congênitas, sem grupo controle, tratando-se de uma descrição dos casos analisados e não apresenta relação significativa entre o uso de medicamentos em recém-nascidos com anomalias congênitas cardíacas. Assim, mais estudos precisam ser realizados, a fim de esclarecer os efeitos de antidepressivos durante a gestação. Nesse contexto, estudos epidemiológicos são fundamentais para melhor compreensão dos riscos e benefícios desses medicamentos para a gestante e o feto.

P-230 - UNVEILING THE HIDDEN CONNECTION: UNPRECEDENTED DISCOVERY OF A NOVEL MYL3 VARIANT IN FOUR SEEMINGLY UNRELATED HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY INDIVIDUALS

LUCAS PIRES (CENTRO DE MEDICINA DE PRECISÃO EM CARDIOLOGIA - INSTITUTO DO CORAÇÃO - HCFMUSP), BRUNO STEPHAN (CENTRO DE MEDICINA DE PRECISÃO EM CARDIOLOGIA - INSTITUTO DO CORAÇÃO - HCFMUSP), BIANCA LINNENKAMP (CENTRO DE MEDICINA DE PRECISÃO EM CARDIOLOGIA - INSTITUTO DO CORAÇÃO - HCFMUSP), NATALIA OLIVETTI (CENTRO DE MEDICINA DE PRECISÃO EM CARDIOLOGIA - INSTITUTO DO CORAÇÃO - HCFMUSP), FERNANDA ANDRADE (CENTRO DE MEDICINA DE PRECISÃO EM CARDIOLOGIA - INSTITUTO DO CORAÇÃO - HCFMUSP), LUCIANA SACILOTTO (CENTRO DE MEDICINA DE PRECISÃO EM CARDIOLOGIA - INSTITUTO DO CORAÇÃO - HCFMUSP), RACHEL HONJO (CENTRO DE MEDICINA DE PRECISÃO EM CARDIOLOGIA - INSTITUTO DO CORAÇÃO - HCFMUSP), EMANUELLE MARQUES (CENTRO DE MEDICINA DE PRECISÃO EM CARDIOLOGIA - INSTITUTO DO CORAÇÃO - HCFMUSP), MARIANA CARVALHO (CENTRO DE MEDICINA DE PRECISÃO EM CARDIOLOGIA - INSTITUTO DO CORAÇÃO - HCFMUSP), JOSÉ KRIEGER (CENTRO DE MEDICINA DE PRECISÃO EM CARDIOLOGIA - INSTITUTO DO CORAÇÃO - HCFMUSP)

Introdução: Hypertrophic Cardiomyopathy (HCM) is a prevalent acquired cardiac disease characterized by excessive thickening of the heart muscle and is a leading cause of sudden cardiac death among young adults. Genetic factors play a significant role in both syndromic and non-syndromic forms of HCM. Notably, mutations in sarcomeric genes, such as MYL3, have been associated with HCM.

Objetivos: In this study, we present four individuals diagnosed with HCM with no apparent familial connection. These patients underwent whole-exome sequencing as part of a research project investigating the genetic basis of cardiac diseases at the Precision Medicine Center (CardioGen) of the Heart Institute, University of São Paulo. Proband 1, a 54-year-old male born in São Paulo-SP, was diagnosed in 2011. Proband 2, a 61-year-old female born in Dolciópolis-SP, was diagnosed in 2016. Individual 3, a 54-year-old male born in São Paulo-SP, was diagnosed in 2022. Lastly, Proband 4, a 55-year-old male born in Bom Jesus da Lapa-BA, was diagnosed in 2011. All four individuals were harbored the same heterozygous MYL3(NM_000258.3):c.434A>C:p.Asn145Thr variant, which is absent in populational databases. In silico analysis tools predicted this variant to be deleterious. Initially classified as of uncertain significance, the variant was later reclassified as likely pathogenic due to its recurrence in affected individuals within our cohort. Importantly, all patients included in this study had a family history of cardiac diseases, with at least one affected parent, most of whom had passed away due to these conditions. Additionally, each patient had at least one other relative with a compatible history of cardiomyopathy or sudden cardiac death.

Resultados: The novel MYL3 variant identified is located on the fourth exon of MYL3 gene. Although there are currently no well-established mutational hotspots reported for MYL3, a significant number of ClinVar variants classified as pathogenic or likely pathogenic are found within this exon. This suggests the possibility of a potential hotspot for disease-causing mutations. Furthermore, the overall penetrance of genetically determined HCM is approximately 80%, and MYL3 variants have been associated with both autosomal dominant and recessive inheritance. Considering the familial data obtained from our probands, it is plausible to propose that this variant may represent a founder effect within the Brazilian population.

Conclusão: Due to limited information about the families, we are currently unable to ascertain the true significance of this co-occurrence. Consequently, we can only speculate about the underlying reasons behind this effect. Nonetheless, we strongly advocate for the implementation of comprehensive genetic testing in admixed populations such as Brazilians. This approach would enhance our understanding of common and rare variants within specific populations, shed light on Brazilian genetic ancestry, and ultimately improve clinical practices in the field.

P-231 - CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE UMA COORTE DE 14 PACIENTES COM ALFA-MANOSIDOSE NO BRASIL

TAMIRES ALVES (HCPA), FABIANO POSWAR (HCPA), DANIEL ROCHA DE CARVALHO (REDE SARAH DE HOSPITAIS DE REABILITAÇÃO), HÉLIO VAN DER LINDEN (INSTITUTO DE NEUROLOGIA DE GOIÂNIA), CHARLES MARQUES LOURENÇO (FAMERP), DAFNE HOROVITZ (IFF/FIOCRUZ), ANNELIESE BARTH (IFF/FIOCRUZ), ANA MARIA MARTINS (UNIFESP), ROBERTO GIUGLIANI (HCPA)

Introdução: Alfa-manosidose (AM) é uma doença de depósito lisossomal, ultrarrara, com uma prevalência estimada de 1:250.000 a 1:1.000.000 nascidos vivos, ainda pouco conhecida pelos profissionais de saúde. AM é uma doença genética autossômica recessiva causada pela atividade deficiente da enzima alfa-manosidase, devido a variantes patogênicas bialélicas no gene MAN2B1. Apresenta-se como uma condição multissistêmica, com gravidade e progressão de doença variável, refletindo o acúmulo intracelular de oligossacarídeos ricos em manose nos lisossomos de diferentes tecidos.

Objetivos: O objetivo deste estudo é avaliar características demográficas e clínicas dos pacientes, bem como achados laboratoriais, em uma coorte de 14 pacientes com AM, originados de 11 cidades no Brasil.

Metodologia: Trata-se de um estudo retrospectivo, transversal. Foram avaliados pacientes brasileiros com diagnóstico clínico e bioquímico de AM, sem distinção de sexo ou idade. Foram coletados dados clínicos, demográficos e radiológicos dos participantes e realizada uma análise descritiva.

Resultados: Seis pacientes do sexo feminino e 9 do sexo masculino, com idades entre 1 e 45 anos, sendo dois pares de irmãos, e 12 pacientes vivos. Consanguinidade parental foi confirmada em 8 casos, e suspeitada em outros 2 casos. Todos os pacientes tiveram confirmação de atividade deficiente da alfa-manosidase, em leucócitos, plasma ou papel filtro. Os seguintes resultados foram encontrados: deficiência intelectual (14/14, 100%), atraso de desenvolvimento neuropsicomotor (12/13, 92,3%), perda auditiva (11/12, 91,7%), facies tosca (12/14, 85,7%), macrocefalia (11/14, 78,6%), infecções respiratórias recorrentes (11/14, 78,6%), deformidade torácica ou de coluna (8/14, 57,1%), disostose multiplex (7/13, 53,8%), hepatoesplenomegalia (7, 50%), fraqueza muscular (6/14, 42,9%), artropatia (6/14, 42,9%) e ataxia (5/14, 35,7%). Achados adicionais incluíram distúrbios de comportamento, baixa estatura, hérnia inguinal e umbilical, catarata congênita, miopia, estrabismo, astigmatismo, e insuficiência de válvulas tricúspide e mitral. Estudos de neuroimagem estavam disponíveis para 9 pacientes, e os resultados incluíram espessamento difuso da calvária, redução volumétrica do parênquima cerebral, atrofia cerebelar leve, atraso de mielinização, e hiperintensidades peritrigonal e periventricular.

Conclusão: A maioria das características foi consistente com achados já relatados na literatura. Porém, nesta coorte, a frequência de pacientes com deficiência intelectual e anormalidades esqueléticas foi maior, sugerindo que, devido ao pouco conhecimento sobre esta condição, pacientes com doença mais grave possam estar super-representados nesta amostra.

P-232 - RETINOSE PIGMENTAR SINDRÔMICA: ANÁLISE DE 20 CASOS

IANNE PESSOA HOLANDA (DEPARTAMENTO DE MEDICINA TRANSLACIONAL, ÁREA DE GENÉTICA MÉDICA E MEDICINA GENÔMICA, FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS, UNICAMP), PRISCILA HAE HYUN RIM (AMBULATÓRIO DE GENÉTICA OCULAR, DEPARTAMENTO DE OFTALMOLOGIA E OTORRINOLARINGOLOGIA, FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS, UNICAMP), VERA LÚCIA GIL DA SILVA LOPES (DEPARTAMENTO DE MEDICINA TRANSLACIONAL, ÁREA DE GENÉTICA MÉDICA E MEDICINA GENÔMICA, FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS, UNICAMP), CARLOS EDUARDO STEINER (DEPARTAMENTO DE MEDICINA TRANSLACIONAL, ÁREA DE GENÉTICA MÉDICA E MEDICINA GENÔMICA, FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS, UNICAMP)

Introdução: Retinose pigmentar (RP) compreende um grupo de distrofias retinianas geneticamente determinadas caracterizadas por anormalidades primárias nos fotorreceptores, resultando na apoptose dos bastonetes e, após, dos cones. Estas podem ocorrer como único achado clínico ou associarem-se a outros defeitos congênitos e(ou) déficit intelectual em contexto síndrômico.

Objetivos: Revisar os dados clínicos e moleculares de pacientes com RP síndrômica atendidos nos Serviços de Genética Clínica e Genética Ocular do Hospital de Clínicas da Unicamp.

Metodologia: Revisão dos dados clínicos/laboratoriais de pacientes do grupo local com diagnóstico de RP síndrômica. A investigação molecular foi previamente realizada por sequenciamento massivo [(targeted NGS com painel de 330 genes patrocinado pela Invitae (São Francisco, California, Estados Unidos))] em contexto diagnóstico.

Resultados: A casuística é formada por 20 pacientes, sendo 10 pacientes masculinos e 10 femininos. A idade de apresentação da doença ocular variou entre o primeiro ano de vida e os 28 anos (média de 7 anos), já a idade de diagnóstico clínico de RP variou entre o primeiro ano de vida e os 40 anos (média de 14 anos), enquanto o diagnóstico molecular variou entre 4 e 55 anos (média de 21 anos). Consanguinidade parental foi constatada em 42% (8/19) dos pacientes, enquanto recorrência familiar em 44% (8/18). O aspecto do fundo de olho foi considerado típico em 47% dos casos, o restante foi considerado atípico pelo padrão de pigmentação peculiar ou por presença de achados adicionais. Em relação ao diagnóstico síndrômico, foram observados: síndrome de Bardet-Biedl (n = 5), síndrome de Usher (SU) (n = 6), amaurose congênita de Leber (n = 5) e quatro pacientes com quadros síndrômicos ainda não esclarecidos. Dentre os pacientes, 12 apresentam estudo molecular já concluído, sendo que, destes, 9 confirmatórios, 2 inconclusivos e 1 negativo. Todos os casos concluídos apresentaram padrão de herança autossômico recessivo, sendo 66% em homozigose e 33% em heterozigose composta. No seguimento longitudinal destes casos, foi constatado que dois deles evoluíram com catarata e um com ceratocone, até o momento, nenhum progrediu à cegueira total. Entre os seis casos com SU, uma paciente apresentava também doença de Crohn (DC) e outra tem dois filhos com DC.

Conclusão: A diferença entre as médias etárias em que os pacientes tiveram manifestação clínica (7 anos) e em que receberam o diagnóstico clínico de RP (14 anos) e o molecular (21 anos) pode significar falha do sistema de saúde em reconhecer e investigar a RP. Além disso, todos os pacientes com molecular conclusivo apresentavam padrão de herança AR, o que é parcialmente explicado pela alta taxa de consanguinidade (42%) nesta amostra. Assim como em estudos anteriores, foi constatada a coexistência da DC em famílias com SU, esta relação ainda carece explicação. Avaliação oftalmológica e genética permitem diagnóstico e reabilitação precoces, contribuindo para a promoção de saúde e planejamento de vida do paciente.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER

P-233 - CARACTERIZAÇÃO GENÔMICA DE INDIVÍDUOS COM DISPLASIAS ESQUELÉTICAS DE UM SERVIÇO DE REFERÊNCIA EM DOENÇAS RARAS

JOANNA GOES CASTRO MEIRA (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR EDGARD SANTOS (HUPES)/UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA (UFBA)), ANGELINA XAVIER ACOSTA (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR EDGARD SANTOS (HUPES)/UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA (UFBA))

Introdução: As displasias esqueléticas hereditárias (DEH) são caracterizadas por distúrbios do crescimento progressivo, causadas por defeitos intrínsecos do osso e/ou da cartilagem que afetam múltiplos ossos e tem uma prevalência estimada de 3,2:10.000 nascimentos, compreendendo 461 condições, divididas em 42 grupos e associadas a 437 genes. A aplicação do sequenciamento de nova geração (NGS) na classificação destas doenças levou ao delineamento de novas entidades clínicas e identificação de novos genes associados. Tais descobertas tem o potencial de permitir um diagnóstico etiológico preciso, componente indispensável para o cuidado em saúde e aconselhamento genético adequado destes indivíduos

Objetivos: Descrever o perfil epidemiológico, clínico e genômico relacionado às displasias esqueléticas em uma casuística estudada em um Serviço de Referência em Doenças Raras na Bahia

Metodologia: estudo observacional tipo Série de Casos, a partir de uma amostra de conveniência composta por indivíduos com diagnóstico clínico de DEH, sem diagnóstico etiológico definido, atendidos no Serviço de Genética Médica do HUPES, entre dezembro de 2020 a maio de 2023 e submetidos ao sequenciamento do genoma completo (WGS), dentro do Projeto Genomas Raros em parceria com o Hospital Israelita Albert Sabin

Resultados: Foram incluídos 92 indivíduos procedentes da Bahia, 50% do sexo feminino, com idades de 0 a 53 anos (média de 11,2 anos), classificados em 15 subcoortes de acordo com o tipo de acometimento esquelético. Dos 66 laudos liberados até o momento (71,74% do total), a maioria (77,27%) detectou variantes em genes associados às DEH e tiveram resultados conclusivos (positivos), sendo 5 inconclusivos (7,58%) e 10 (15,15%) com resultados negativos, sem nenhuma variante detectada. Entre os casos positivos/inconclusivos, foram detectadas 76 variantes, sendo que 10 pacientes (15,15%) apresentaram 2 variantes diferentes. Em relação à patogenicidade, 25 variantes (32,89%) foram consideradas patogênicas, 32 (43,42%) provavelmente patogênicas e 8 (10,52%) variantes de significado incerto (VUS). Foram encontradas variantes em 35 genes e em dois pacientes foram detectados grandes rearranjos. Em relação ao efeito funcional das variantes, 36 (47,36%) foram SNV missense, 3 SNV no sítio de splice, 9 SNV nonsense e 17 alterações estruturais.

Conclusão: A aplicação do WGS na casuística selecionada demonstrou uma alta taxa de resolatividade (84,85%) e grande heterogeneidade genética, sugerindo ser uma importante ferramenta para a investigação etiológica dessas patologias.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER

P-234 - DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE COM COMPROMETIMENTO NEUROLÓGICO GRAVE: RELATO DE CASO. *DEIVISON CLEITON DE OLIVEIRA (UNIFUNCESI), PRISCILA BARCELOS TORRES (APAE), FLÁVIO ANSELMO FERREIRA LEÃO (CENTRO DE REABILITAÇÃO), BRENDA DE OLIVEIRA DA SILVA (UNIFUNCESI)*

Introdução: A Distrofia Muscular de Duchenne caracteriza-se é uma doença genética degenerativa, causada por alterações no gene DMD (Xp21.2-p21.1) da distrofina, com herança recessiva ligada ao cromossoma X. Mais frequente no sexo masculino com incidência de 1:3.600 nascidos vivos. Cerca de 1/3 dos casos de DMD são por mutações novas, e 2/3 herdados de mães portadoras. Os sinais clínicos iniciam-se de 3-5 anos de idade, com alterações funcionais como enfraquecimento muscular gradual, quedas frequentes, dificuldades de subir escadas, correr e levantar do chão e perda progressiva da marcha, evoluindo para o uso de cadeira de rodas. O diagnóstico pode ser confirmado pela ausência de distrofina em biópsia muscular e/ou presença de deleção do gene da distrofina. A fisioterapia motora e respiratória melhora a qualidade de vida dos pacientes com Duchenne.

Objetivos: Relato de caso

Resultados: K.S, 12 anos, sexo masculino, residente em MG. Início de alteração comportamental aos 6 anos de idade, com agitação, atraso cognitivo e quedas constantes. Avós com casamento consanguíneo e três tias falecidas com diagnóstico de Duchenne, todas apresentaram histórico grave de comprometimento motor, neurológico e disfagia. Atualmente paciente apresenta atraso mental grave associado a alterações comportamentais, com necessidade de supervisão nas atividades de vida diária. Tomografia de encéfalo com atrofia cortical. Disfagia orofaríngea em grau moderado a grave, com ocorrência de engasgos e tosse durante e após alimentação, com necessidade de alimentação pastosa. Apresenta progressiva fraqueza muscular e dificuldade de deambular. Através de exames clínicos foi diagnosticado DMD. Faz uso de Neuleptil e Depakene, acompanhamento fonoaudiólogo e fisioterapia motora.

Conclusão: No presente relato, é possível observar que o paciente apresenta dificuldade para andar, alimentar e completa dependência para realizar as atividades de vida diária. Grave comprometimento neurológico e comportamentais, com incapacidade de alfabetização. Existem alguns relatos na literatura de comprometimento cognitivo e achados de redução no volume de substância cinzenta espalhada por todo o cérebro de alguns pacientes. Três tias também apresentaram grave comprometimento neurológico, necessidade de ajuda para realizar as atividades de vida diária, progressivo comprometimento muscular, com uso de cadeira de rodas. Os óbitos ocorreram nas idades de 16, 26 e 32 anos. A ausência de análise molecular das tias compromete a relação da mutação com fenótipo neurológico. Atualmente aguarda-se resultado de investigação genética do paciente aqui relatado. A Distrofia Muscular de Duchenne é progressiva onde o diagnóstico precoce e a fisioterapia podem auxiliar na melhor qualidade de vida dos pacientes. O aconselhamento genético é importante para orientar as famílias quanto ao prognóstico e risco de recorrência. A investigação molecular mostra-se importante para possível correlação com o comprometimento neurológico observado.

P-235 - DIAGNÓSTICO PRÉ-NATAL EM FETO PORTADOR DE TRISSOMIA PARCIAL DE 12Q E MONOSSOMIA DE XP - RELATO DE CASO

MARIA DE JESUS ESTEVES CAMILO (MATERNIDADE ESCOLA - UFRJ), MARIA CICERA MATIAS DA SILVA CAVALCANTI (MATERNIDADE ESCOLA - UFRJ), PEDRO ROGÉRIO FURLLEY (MATERNIDADE ESCOLA - UFRJ), JAIR BRAGA (MATERNIDADE ESCOLA - UFRJ), CRISTOS PRISTSIVELIS (MATERNIDADE ESCOLA - UFRJ), JOFFRE AMIM JUNIOR (MATERNIDADE ESCOLA - UFRJ), EDSON CHAVES FALEIRO (MATERNIDADE ESCOLA - UFRJ)

Introdução: A trissomia parcial do cromossomo 12 do braço longo e monossomia de Xp é uma condição rara com impacto clínico e geralmente é diagnosticada após o nascimento. A trissomia parcial é parte de um cromossomo extra (e não todo) é acoplado a um outro cromossomo. Embora as trissomias sejam as anomalias mais comuns em abortos espontâneos, porém raros casos, em geral chegam ao termo. Além da restrição de crescimento, as anomalias envolvem também múltiplos órgãos e sistemas como tem sido descritas na literatura. No presente relato, correlacionam-se as alterações US com os resultados citogenéticos.

Objetivos: Apresentamos os achados US pré-natal de uma gestante de 21 anos G4P1A3, que foi encaminhada para o Serviço de Medicina Fetal da ME-UFRJ com indicação clínica de TNA, osso nasal não visualizado em achados US de 1º trimestre de gestação.

Resultados: Foi realizada amniocentese com 17 semanas para estudo citogenético com GTG. O resultado da cultura celular revelou cariótipo fetal feminino 46,X,der(X)[20]. Os progenitores foram encaminhados para realizarem o estudo citogenético em SP afim de descobrir a origem do material genético do feto, os resultados das análises citogenética do cariótipo paterno era normal (46, XY), enquanto o cariótipo materno 46,X,t(X:12)(p22.1,q13.1) possui uma translocação balanceada envolvendo o braço longo de um cromossomo do par 12 e o braço curto do cromossomo X. Este resultado permitiu definir a alteração presente no feto, trissomia parcial do 12q e monossomia de Xp, secundária de uma translocação balanceada materna.

Conclusão: Relatamos um caso de feto que apresentou alteração de TN com resultado citogenético de cariótipo derivativo. Cromossomos derivativos são descritos como decorrentes de erros meióticos, frequentemente e portadores de translocações equilibradas. Assim, o cromossomo derivativo do feto é resultante de uma translocação cromossômicas envolvendo o braço longo do cromossomo 12 na banda q13.1 com o braço curto do cromossomo X na banda p22.1, constatou a trissomia parcial do 12q e monossomia de Xp, certamente deve ter ocorrido perda de material genético o ideal que fosse feito um exame molecular para complementar a citogenética, mas o laboratório ainda não tem disponível este serviço. Na US obstétrica morfológica de 2º trimestre (IG 21 semanas) é frequente os achados de TN 7,1 mm, osso nasal ausente, não se observa espinha bífida e mais importante a ventriculomegalia, leve (10-12mm). O feto nasceu em 08/11/22 com 30 semanas parto cesário, peso ao nascimento 1,2 Kg, comp. 36.5cm, perímetro cefálico 29 cm, apresentando desconforto respiratório precoce. Em 11/11 foi coletado SP da RN para cariótipo e o resultado obtido foi 46,Xder(X)t(X,12)(p22.1,q13)mat. O presente relato demonstra o valor do exame US para a detecção de anormalidades marcadoras de anomalias associadas com o aumento da TN, artéria umbilical única e ventriculomegalia devem alertar para suspeita de aberrações cromossômicas 12q. Recomendamos o aconselhamento genético da família

P-236 - IMUNODEFICIÊNCIA PRIMÁRIA PODE ESTAR RELACIONADA À TETRASSOMIA 9P? UM RELATO DE CASO

CARLOS HENRIQUE PAIVA GRANGEIRO (MÉDICO GENETICISTA DO COMPLEXO HOSPITALAR DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ), ANNA JAMYLLÉ DIAS BORGES LEAL (RESIDENTE DE PEDIATRIA DO COMPLEXO HOSPITALAR DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ), PRISCILA MAGALHÃES DE MEDEIROS (MÉDICA NEONATOLOGISTA DA MATERNIDADE ESCOLA ASSIS CHATEAUBRIAND), CLÁUDIA FAUSTINO COELHO LUZ (MÉDICA NEONATOLOGISTA DA MATERNIDADE ESCOLA ASSIS CHATEAUBRIAND), LILIANA SOARES NOGUEIRA PAES (MÉDICA NEONATOLOGISTA DA MATERNIDADE ESCOLA ASSIS CHATEAUBRIAND), JULIO AUGUSTO GURGEL ALVES (MÉDICO OBSTETRA/MEDICINA FETAL DA MATERNIDADE ESCOLA ASSIS CHATEAUBRIAND), TAINÃ BRITO SIEBRA DE OLIVEIRA (MÉDICO OBSTETRA/MEDICINA FETAL DA MATERNIDADE ESCOLA ASSIS CHATEAUBRIAND), VIRLÊNIA PAULA BARROS OLIVEIRA (MÉDICA OBSTETRA/MEDICINA FETAL DA MATERNIDADE ESCOLA ASSIS CHATEAUBRIAND), FRANCISCO HERLÂNIO COSTA CARVALHO (MÉDICO OBSTETRA/MEDICINA FETAL DA MATERNIDADE ESCOLA ASSIS CHATEAUBRIAND)

Introdução: A tetrassomia 9p é um termo genérico que descreve a presença de um cromossomo supranumerário incluindo duas cópias do braço curto do cromossomo 9. Essa cromossomopatia é rara (aproximadamente 60 casos publicados, incluindo 20 pré-natais) e quase sempre está associada a um isocromossomo. A ausência de mosaïcismo cromossômico (70%) dita a gravidade, já que pacientes com mosaïcismo podem ser fenotipicamente normais, enquanto os sem mosaïcismo são raramente observados no período pós-natal. As principais anomalias morfológicas maiores incluem as do sistema nervoso central (80%), geniturinárias (40%) e cardiovasculares (30%). As principais dismorfias craniofaciais incluem fontanelas amplas, fenda labiopalatina, ponte nasal bulbosa, hipertelorismo ocular, baixa implantação de orelhas e microretrognatia. O atraso do desenvolvimento neuropsicomotor evoluindo com deficiência intelectual é a regra.

Objetivos: Descrever relato de caso de uma cromossomopatia bastante rara e com achado clínico ainda não descrito na literatura científica.

Resultados: Descreve-se lactente do sexo masculino, 1º filho de casal jovem e não consanguíneo, seguido no ambulatório de medicina fetal por ultrassom morfológico do 2º trimestre ter evidenciado malformações múltiplas (crânio em morango, osso nasal hipoplásico, hipertelorismo, fenda labiopalatina bilateral, hipoplasia de corpo caloso e pielectasia). Além disso, foi observado RCIU e suspeitado cardiopatia. Foi realizado amniocentese pela suspeita de trissomia 13, porém não houve crescimento da cultura. Nasceu de parto cesárea, com Pn: 1840 g (-2,93), comprimento 41cm (-3,62) e perímetro cefálico 30,5 cm (-2,47). Foi submetido à reanimação neonatal (2 ciclos de ventilação com pressão positiva) com boa resposta (Apgar 5/8). Evoluiu com desconforto respiratório precoce e transferido a UTI neonatal. Foi avaliado por geneticista que observou crânio braquicurcefálico e fáceis dismórfica evidenciando estreitamento bitemporal, hipertelorismo ocular, fenda labiopalatina, apêndice pré-auricular bilateral e genitália atípica com criptorquidia bilateral e hipoplasia de bolsa (Prader 4). Seus exames complementares evidenciaram cariótipo 47, XY, +i(9)(p10), Eco TT com CIA OS de 7,9 mm com dilatação de câmaras direitas e sobrecarga e hipertrofia de ventrículo direito, TC de crânio com importante braquicefalia (IC 93), associada a ampliação difusa das fontanelas e suturas cranianas e discutível leve hipoplasia do vermis cerebelar inferior, US abdominal total e de vias urinárias dentro dos limites da normalidade e US pélvica com testículos em canais inguinais. Ressalta-se que evoluiu com infecções recorrentes de diferentes focos e sepses, sendo questionado imunodeficiência primária, até então, não associada ao fenótipo.

Conclusão: É importante descrever que a imunodeficiência primária pode ser uma característica clínica associada à tetrassomia 9p e que a ausência de descrições desse achado pode estar relacionada à elevada morbimortalidade pós-natal dessa cromossomopatia.

P-237 - SÍNDROME COFFIN-SIRIS 8 COM ALTERAÇÃO NO GENE SMARCC2: UM RELATO DE CASO

JOSIANE SOUZA (HOSPITAL INFANTIL PEQUENO PRINCIPE), VICTORIA BELLIZZE (PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ (PUCPR)), NICOLLE CRISTINI BLANGUER MANN (PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ (PUCPR)), MARINA ZANELLA FEDRIGO (PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ (PUCPR)), SAMARA VENZAZZI TSUKADA (PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ (PUCPR)), RAFAEL AVELAR MACHADO (PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ (PUCPR))

Introdução: A síndrome Coffin-Siris 8 (SCS-8) é uma condição genética rara, causada por uma mutação no gene SMARCC2 que codifica a proteína BAF170. São poucas as descrições de SCS-8 na literatura, tornando difícil sua descrição clínica, entretanto, na maioria dos casos é caracterizada por graus variáveis de atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, prejuízo no desenvolvimento intelectual, hipotonia, anormalidades comportamentais e fácies dismórficas. Neste relato de caso nós apresentamos um caso de mutação de novo heterozigota no gene SMARCC2, não antes descrita, em um paciente brasileiro de 13 anos.

Objetivos: Paciente masculino, 13 anos, com história de início de crises convulsivas já no primeiro ano de idade. Quanto ao desenvolvimento neuropsicomotor, se arrastava e sentava sozinho com 1 ano, porém, após as crises frequentes, apresentou regressão do desenvolvimento. Atualmente, com 13 anos, apresenta peso de 32,8 kg (p3) e altura de 150 cm (p15), não verbaliza e não tem controle de tronco, utiliza carrinho especial para sua locomoção. Apresenta face infiltrada e hipotônica, dentes espaçados, hipertrofia gengival, ausência de alguns dentes e sialorreia. Aceita dieta via oral, sem disfagia. Tendo em vista sua refratariedade a diversos tratamentos convencionais de crises convulsivas e a fim de encontrar um diagnóstico para o quadro apresentado, muitos exames foram realizados ao longo dos 13 anos de vida do paciente, como Eletroencefalograma, Ressonância Nuclear Magnética, painel genético para doenças tratáveis e para epilepsias, os quais não demonstraram alterações, e painel genético de leucodistrofias, o qual foi inconclusivo.

Resultados: Considerando que os painéis realizados anteriormente não puderam justificar o quadro do paciente, focou-se em investigar alterações genéticas específicas que o fizessem. Assim, em 2022, foi realizado EXOMA, que indicou alteração no gene SMARCC2, na posição chr12:56.168.164 (variação T > C), variante p.Lys885Glu, com quadro clínico compatível com a Síndrome de Coffin Siris tipo 8. Após esse resultado, foi solicitado a realização da genotipagem para ambos os progenitores, a fim de analisar a variante p.Lys885Glu no gene SMARCC2 e uma possível hereditariedade da mutação. Em ambos o resultado foi a ausência da variante em questão. Demonstrando que o paciente apresenta uma variante de novo no gene SMARCC2.

Conclusão: Embora a Síndrome Coffin-Siris 8 com uma alteração no gene SMARCC2 seja uma condição rara e complexa, a avaliação genética precoce e o tratamento multidisciplinar podem ajudar a melhorar a qualidade de vida do paciente. É importante que os pais e cuidadores recebam o apoio necessário para entender a condição e lidar com os desafios que ela apresenta. Além disso, a conscientização e a pesquisa contínua são importantes para entender melhor a condição e desenvolver novas abordagens terapêuticas para ajudar a melhorar a vida das pessoas afetadas pela Síndrome Coffin-Siris.

P-238 - DELETERIOUS MUTATIONS IN LZTR1: CARE AND COUNSELING DICTATED BY VARIABLE CLINICAL CONTEXTS

JANAÍNA PONTES BATISTA CASSOLI (HIAE), LETICIA TANIWAKI (HIAE), RITA DE CÁSSIA LIMA (HIAE), DONATO CALLEGARO FILHO (HIAE), ANA PAULA GARCIA CARDOSO (HIAE), VICENTE RENATO BAGNOLI (HIAE), FERNANDA TERESA DE LIMA (HIAE)

Introdução: Introduction: Since 2014, LZTR1 is recognized as a gene predisposing to an autosomal dominant inherited disorder of multiple schwannomas. Revised diagnostic criteria for schwannomatosis with pathogenic LZTR1 variants includes at least 1 pathologically confirmed schwannoma or hybrid nerve sheath tumor and LZTR1 pathogenic variant in an unaffected tissue or a shared pathogenic variant in 2 schwannomas or hybrid nerve sheath tumors.

Objetivos: Objectives: To discuss different care and counseling dictated by clinical context in 4 female patients with different probably pathogenic heterozygous mutation in LZTR1.

Metodologia: Methodology: Medical record review.

Resultados: Case reports: Asymptomatic patient – 1, 41 years, with positive cancer family history (daughter with ALL and mother with ovarian cancer), panel identified LZTR1:c.126del,p.(Leu43SerfsTer58). Due to its probable association with Noonan syndrome, we requested a dysmorphological evaluation of the affected daughter. Incidental findings – 2, 39 years, had a kidney angiomyolipoma, lost a paternal aunt to ovarian cancer and decided to perform a panel that identified LZTR1:c.264-13G>A:p.(?). For both patients 1 and 2, a discussion of the conundrums of MR screening in patients with LZTR1 mutations without schwannomas and benefits of cascade testing were discussed. Schwannoma patients – 3, 73 years, referred due sister with synchronous breast and ovarian cancer at 71 years, mother with metastatic cancer of unknown origin at 84 years, father with skin and colorectal cancer, dying at 75 years. Patient had a resected incidental schwannoma in gluteus detected when performing resonance imaging. A panel identified LZTR1:c.2332 G>T:p.(Glu778*). New images to screen additional schwannomas were indicated, as well as cascade testing for the family members. Patient 4 – Ashkenazi, 54 years, had CLIS and multifocal atypic lobular hyperplasia of left breast at 51 years and father with biliar cancer at 73 years, single paternal aunt with melanoma at 70 years, paternal cousin with gynecologic cancer, dying at 62 years, paternal grandfather with prostate cancer dying under 60 years, maternal grandmother with breast cancer. Patient referred a single schwannoma resected in left leg at 48 years. Panel identified LZTR1:c.1018C>T,p.(Arg340Ter). Since the variant did not explain the family history of cancer, testing additional family members with a full panel was recommended, as well as additional imaging, that did not reveal new schwannomas.

Conclusão: Final comments: Unique schwannomas were not the main reason for referral in any of the patients, and care and counseling were striking different among patients due to personal and family history.

P-239 - DIAGNÓSTICO MOLECULAR PARA CÂNCER DE MAMA: UMA NOVA PERSPECTIVA PARA O ESTADO DE GOIÁS.
REBECA MOTA GOVEIA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS), PAULA FRANCINETE FAUSTINO DA SILVA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS), THAÍS BOMFIM TEIXEIRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS), MARINA MACHADO DOS SANTOS (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS), RUFFO DE FREITAS JÚNIOR (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS), ELISÂNGELA DE PAULA SILVEIRA LACERDA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS)

Introdução: O câncer de mama é o segundo tipo de câncer mais frequente no mundo e a maior causa de mortes femininas. Cerca de 10-15% dos casos são devidos a fatores hereditários. O perfil das variantes genéticas na população brasileira ainda é pouco conhecido e não existem dados de painéis multigênicos publicados para a região centro-oeste do país.

Objetivos: Este estudo teve como objetivo analisar o perfil de variantes de significado clínico para 27 genes relacionados com o câncer de mama hereditário nesta população, os genes analisados foram: ATM, APC, BARD1, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CHEK2, EPCAM, FAN175A, MLH1, MRE11A, MSH2, MSH6, MUTYH, NBN, PALB2, PIK3CA, PMS2, PMS2CL, PTEN, RAD50, RAD51C, RAD51D, STK11, TP53 e XRCC2.

Metodologia: Noventa e um pacientes com diagnóstico clínico de câncer de mama ou de ovário que atendiam aos critérios da National Comprehensive Cancer Networking (NCCN) para a síndrome do câncer de mama e ovário hereditário foram selecionados. Foi realizada a coleta de 4µL de sangue venoso desses pacientes, que foi submetido a extração de DNA por kit comercial. O DNA genômico foi posteriormente quantificado e uma alíquota foi utilizada para realização do sequenciamento de alto rendimento, por meio da plataforma NesxtSeq (Illumina). A chamada de variantes foi realizada utilizando o software Sophia DDM e as variantes encontradas foram classificadas de acordo com os critérios do ACMG.

Resultados: Entre os pacientes analisados, 27 (29,67%) apresentaram variantes de significado clínico. As variantes foram observadas nos genes BRCA1 (8), BRCA2 (7), TP53 (4), MUTYH (2), MSH6 (2), PMS2 (1), ATM (1), PALB2 (1), BARD1 (1) e RAD50 (1). Do total de variantes observadas, três não foram anteriormente descritas na literatura, são elas as variantes c.5305_5306ins20 no gene BRCA1, c.2186_2187delTC no gene PMS2 e del éxons 2-11 no gene TP53. Chamamos atenção para o fato de que apenas 55,55% dos pacientes com VP/LP possuíam essas variantes localizadas nos genes BRCA1 ou BRCA2, e 13 (48,14%) possuíam variantes em outros genes de pré-disposição ao câncer. Se apenas BRCA1 e BRCA2 tivessem sido avaliando, quase metade dos pacientes com síndromes de câncer hereditário estariam sub-diagnosticados, lembrando que cada gene possui um manejo específico recomendado pelo NCCN.

Conclusão: A partir destes dados sugerimos a implementação no SUS de painel genético para câncer hereditário para todos os pacientes que possuam critérios clínicos do NCCN para a síndrome HBOC no estado de Goiás. Este serviço pode ajudar não apenas na definição de prognóstico e manejo clínico de pacientes com câncer, como também na prevenção e diagnóstico precoce de diversos tipos de câncer tanto na probanda quanto em seus familiares.

P-240 - CARACTERIZAÇÃO DA INSTABILIDADE MITÓTICA E DOS PONTOS DE QUEBRA EM DOIS INDIVÍDUOS COM CROMOSSOMO 22 EM ANEL.

RAFAEL CRESTI NAVARRO (DEPARTAMENTO DE MEDICINA TRANSLACIONAL – ÁREA DE GENÉTICA MÉDICA E MEDICINA GENÔMICA, FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS, UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS), GABRIELA ROLDÃO CORREIA-COSTA (DEPARTAMENTO DE MEDICINA TRANSLACIONAL – ÁREA DE GENÉTICA MÉDICA E MEDICINA GENÔMICA, FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS, UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS), NILMA LÚCIA VIGUETTI CAMPOS (DEPARTAMENTO DE MEDICINA TRANSLACIONAL – ÁREA DE GENÉTICA MÉDICA E MEDICINA GENÔMICA, FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS, UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS), LUISE LONGO ANGELONI (DEPARTAMENTO DE MEDICINA TRANSLACIONAL – ÁREA DE GENÉTICA MÉDICA E MEDICINA GENÔMICA, FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS, UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS), VERA LÚCIA GIL-DA-SILVA-LOPES (DEPARTAMENTO DE MEDICINA TRANSLACIONAL – ÁREA DE GENÉTICA MÉDICA E MEDICINA GENÔMICA, FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS, UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS), TÁRSIS PAIVA VIEIRA (DEPARTAMENTO DE MEDICINA TRANSLACIONAL – ÁREA DE GENÉTICA MÉDICA E MEDICINA GENÔMICA, FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS, UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS)

Introdução: Os cromossomos em anel são rearranjos cromossômicos raros, geralmente formados a partir da quebra das regiões terminais de ambos os braços do cromossomo, seguido pela fusão das regiões proximais, gerando uma estrutura circular. Este rearranjo ocasiona perda de material genético das regiões terminais aos pontos de quebra e instabilidade mitótica, levando a alterações secundárias nas células. Anéis já foram descritos para todos os cromossomos humanos, porém cerca de 50% dos casos são de cromossomos acrocêntricos.

Objetivos: Investigar a instabilidade mitótica e caracterizar os pontos de quebra do cromossomo 22 em anel em dois indivíduos.

Metodologia: Avaliação clínico-dismorfológica, cariótipo com bandas G, com contagem de 200 metáfases, e análise cromossômica por microarray (CMA), utilizando o chip CytoScan™ 750K (caso 1) e HD (caso 2) da Affymetrix®.

Resultados: As principais características clínicas do caso 1 foram: ADNPM, principalmente de fala, alterações comportamentais, incluindo extrema introspecção e hetero-agressividade, neurinoma acústico à esquerda e irregularidade menstrual. O caso 2 apresentou ADNPM, principalmente de fala, DI moderada, epilepsia, problemas de sono, luxação de quadril bilateral, persistência do canal arterial, sintomas autísticos e estereotípias. A principal alteração citogenética secundária encontrada na análise de 200 metáfases foi a perda do anel, em 2,5% no primeiro indivíduo e em 4% no segundo. Outras alterações encontradas foram dois anéis monocêntricos (caso 1) e anel dicêntrico (caso 2). A CMA revelou uma deleção de 2,9 Mb na região terminal de 22q (GRCh37 chr22:48,309,424-51,197,766) no indivíduo 1, e uma deleção de 7,3 Mb na região terminal de 22q (GRCh37 chr22:43,906,771-51,197,838) no indivíduo 2. O caso 2 apresenta uma deleção com 4,4 Mb a mais que o 1, incluindo 64 genes. Apesar da diferença no tamanho das deleções, ambas englobam o gene SHANK3, cuja perda de função é apontada como principal causa do quadro clínico em pacientes com a síndrome de Phelan-McDermid.

Conclusão: Mesmo sendo o mesmo cromossomo envolvido no rearranjo, diferentes porcentagens de alterações secundárias e diferentes pontos de quebra foram encontrados, fatores que podem influenciar no fenótipo dos indivíduos.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER

P-241 - GENETIC RISK SCORE IN COVID-19: ASSOCIATION OF POLYMORPHISMS IN INTERLEUKIN GENES WITH THE SEVERITY OF THE DISEASE AND CLINICAL-LABORATORY FEATURES

MANUELA NUNES DREHMER (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA), GABRIEL VAISAM CASTRO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA), DANIELE DELACANAL LAZZARI (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA), LUCIANO SANTOS PINTO GUIMARÃES (GUIMARÃES LSP CONSULTORIA CIENTÍFICA LTDA), VINICIUS DE ALBUQUERQUE SORTICA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO ALAGOAS), YARA COSTA NETTO MUNIZ (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA), JULIANA DAL-RI LINDENAU (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA)

Introdução: The COVID-19 pandemic has affected millions of people and caused hundreds of thousands of deaths worldwide. One of the many questions about SARS-CoV-2 infection is the factors responsible for the broad spectrum of clinical features. Genetic factors have been reported to be involved in developing severe COVID-19, especially in immune response related-genes. Despite the increasing evidence revealing the importance of proinflammatory cytokines in the pathogenesis of severe COVID-19, the pathological role and potential effects of these factors in developing and triggering the disease are still unclear.

Objetivos: In this study, we were interested in evaluating a possible correlation in interleukin polymorphisms with the severity and clinical outcomes of COVID-19. We employed an unweighted Genetic Risk Score (GRS) based on the risk alleles of interleukin genes to predict laboratory parameters and outcomes in a sample of Brazilian subjects with severe COVID-19.

Metodologia: A total of 128 subjects were genotyped for the polymorphisms rs1800795 (IL-6), rs2275913 (IL-17A), and rs2227476 (IL-22) through TaqMan® SNP genotyping assays by qPCR. The laboratory parameters were compared between the genotypes, and the unweighted GRS was created to test the additive effect of these genetic polymorphisms on laboratory parameters. A univariate logistic regression analysis assessed associations between genetic factors and COVID-19 outcomes and laboratory parameters to estimate the PR with 95 % CI. A p-value 8805,0.05 was considered statistically significant.

Resultados: The abnormal hemoglobin concentration was higher as the number of risk alleles increased (PR = 2.57 95% CI: 1.13 - 5.85, p = 0.024). Also, individuals with higher GRS values had a greater risk of presenting abnormal urea levels (PR = 2.64 95% CI: 1.20 - 5.78, p = 0.015). We also examined whether the GRS could predict the risk of severe COVID-19 outcomes (death, ICU admission, neurological complications, or sepsis). We found an association between the higher number of risk alleles and neurological complications (PR = 3.60 95% CI: 1.50 - 8.63, p = 0.004) and the risk of ICU admission (PR = 1.48 95% CI: 1.06 - 2.08, p = 0.022) among severe COVID-19 subjects. A GRS score of 3 was associated with the risk of COVID-19 death (PR = 2.85 95% CI: 1.04 - 7.80, p = 0.041).

Conclusão: The findings suggest that these polymorphisms in interleukin genes contribute to COVID-19 clinical features and reinforce the idea that the additive effect may help elucidate the genetic component of COVID-19. GRS could be applied to predict the risk of developing severe disease and clinical complications and is essential for stratifying high-risk subjects, optimizing monitoring and treatment strategies, and reducing long-term complications. We concluded that the cumulative effect of the three polymorphisms in IL-6, IL-17A, and IL-22 genes was found to be associated with laboratory parameters and clinical outcomes in severe COVID-19 in a Brazilian population.

P-242 - GERODERMA OSTEODISPLÁSICO: RELATO DE CASO DE UMA VARIANTE NOVEL E A IMPORTÂNCIA DO CONHECER PARA RECONHECER

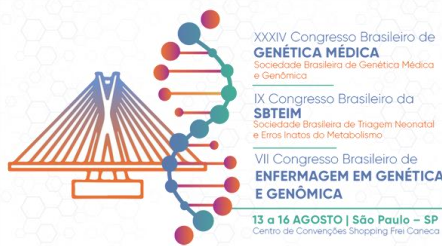
THAYSE FERREIRA TELECIO (CENTRO DE GENÉTICA MÉDICA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO - UNIFESP/EPM), JÉSSICA ESPOLAOR (CENTRO DE GENÉTICA MÉDICA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO - UNIFESP/EPM), EDUARDO PERRONE (CENTRO DE GENÉTICA MÉDICA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO - UNIFESP/EPM), MARCO ANTÔNIO DE PAULA RAMOS (CENTRO DE GENÉTICA MÉDICA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO - UNIFESP/EPM)

Introdução: Geroderma Osteodislásico (GO) (231070) é uma doença autossômica recessiva causada por variantes patogênicas em heterozigose composta ou em homozigose no gene GORAB. Clinicamente é caracterizada por uma aparência facial progeróide, pele enrugada e flácida, frouxidão articular, anormalidades esqueléticas com grau variável de osteopenia, fraturas frequentes, escoliose, ossos longos arqueados, colapso vertebral e dedos hiperextensíveis. Relatamos uma variante em homozigose no gene GORAB, nunca descrita na literatura médica.

Objetivos: RELATO: Paciente do sexo masculino, 4 anos, segundo filho de casal consanguíneo, pais primos de primeiro grau, possuindo irmã mais velha com quadro clínico semelhante. Mãe G2P2A0, sem intercorrências gestacionais. Nasceu a termo, adequado para idade gestacional, peso e estatura dentro do esperado e microcefalia. De antecedentes pessoais apresentou fratura de fêmur direito com 3 anos de idade e realizou orquidopexia aos 3 anos e meio. Evolui com atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, predominantemente de linguagem, deficiência intelectual não quantificada, agitação e hiperatividade. Apresenta radiografias de esqueleto compatível com deficiência de mineralização difusa e ossos wormianos. Ao exame morfológico observamos: PC abaixo do p3, peso e estatura entre o p3-p15, hipoplasia maxilar, aparência progeróide, prognatismo, olhos profundos, ponte nasal deprimida com nariz bulboso, orelhas amplas, escoliose, dedos hiperextensíveis, cútis laxa mais acentuada em dorso de mãos, pés e abdome. Realizou painel de displasias esqueléticas que revelou variante em homozigose no gene GORAB {c.14G>A, p.Trp5*} classificada como patogênica para o diagnóstico de Geroderma Osteodislásico.

Resultados: DISCUSSÃO: Geroderma Osteodislásico tem como mecanismo a perda de função. O gene, GORAB, localizado em 1q24, codifica um membro da família golgin, um grupo de proteínas em espiral associadas de forma estável ao centrôssomo, estando envolvidas na duplicação dos centríolos. Existem aproximadamente 60 casos relatados na literatura, a maioria dos quais ocorrendo em membros de família consanguíneas e com ampla variabilidade clínica e fenotípica. Nosso paciente apresenta diversas características descritas na síndrome, como fácies progeróide, dedos hiperextensíveis, cútis laxa mais acentuada em dorso de mãos, pés e abdome, história de fraturas e osteopenia. Possui ainda microcefalia e deficiência intelectual, que já foram descritos, mas não é comum. A variante nonsense em homozigose encontrada no exame, nunca foi descrita na literatura, e apesar de não ter sido realizado a segregação, a consanguinidade dos pais, associado ao quadro clínico e fenótipo compatível, são compatíveis com o diagnóstico proposto.

Conclusão: Apesar de fenótipo marcante ele se sobrepõe com outras síndromes que cursam com cútis laxa e fácies progeróide, sendo o exame molecular ainda essencial para diagnóstico.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER

P-243 - NISTAGMO ASSOCIADO A TRANSTORNO DE NEURODESENVOLVIMENTO COM HIPOTONIA, PREJUÍZO DE LINGUAGEM E CONVULSÃO (NEDHELIS): RELATO DE CASO

VICTORIA BELLIZZE (PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ), NICOLLE CRISTINI BLANGUER MANN (PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ (PUCPR)), MARA LUCIA SCHMIDT FERREIRA SANTOS (HOSPITAL PEQUENO PRÍNCIPE), DANIEL ALMEIDA DO VALLE (HOSPITAL PEQUENO PRÍNCIPE), JOSIANE SOUZA (HOSPITAL PEQUENO PRÍNCIPE), GRUPO PROJETO GENOMAS RAROS (HOSPITAL ALBERT EINSTEIN)

Introdução: Transtorno do Neurodesenvolvimento com Hipotonia e Linguagem Expressiva Prejudicada e com ou Sem Convulsões (Neurodevelopmental Disorder with Hypotonia and Impaired Expressive Language and with or Without Seizures - NEDHELIS) é um distúrbio autossômico recessivo raro causado por mutações no gene DEAF1. É caracterizado por hipotonia, atraso global do desenvolvimento e crises epilépticas. O distúrbio afeta o desenvolvimento de vias neuronais responsáveis pela proliferação de neurônios, sinapses e função neuronal.

Objetivos: Este artigo descreve o caso clínico de duas irmãs, filhas de pais não consanguíneos, com síndrome de NEDHELIS secundária a variante homozigótica c.34_35dup, p.(Leu13Alafs*31) no exon 1 do gene DEAF1 (NM_021008.4). Ambas apresentam hipotonia, epilepsia, atraso severo no neurodesenvolvimento, microcefalia, ausência de fala, lesões focais nos núcleos da base e atrofia cortical.

Resultados: O sequenciamento completo do genoma realizado através do Projeto Genomas Raros identificou a variante homozigótica c.34_35dup, p.(Leu13Alafs*31) no exon 1 do gene DEAF1 (NM_021008.4)

Conclusão: É possível salientar que esse é um distúrbio extremamente raro, pouco relatado na literatura atual, sendo encontrados cerca de 15 casos descritos até hoje, em que a maioria engloba casos envolvendo consanguinidade. A variante c.34_35dup, p.(Leu13Alafs*31) no exon 1 do gene DEAF1 nunca foi reportada anteriormente em pacientes filhas de pais brasileiros não consanguíneos, saudáveis e sem histórico familiar de doença genética. Além disso, ao avaliar outros casos descritos na literatura, diversas características clínicas são semelhantes nos pacientes portadores de variantes recessivas do gene DEAF1, como deficiência intelectual, características autistas, distúrbios do crescimento, irritabilidade, distúrbios do sono e autismo. Já a presença do nistagmo ocular é um achado que em ambas as pacientes possuem e não foi relatado anteriormente na literatura, o que nos faz ampliar o espectro clínico relacionado ao gene.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER

P-244 - GENOTYPIC ANALYSIS OF GERMLINE VARIANTS IN THE TP53 GENE IN PATIENTS DIAGNOSED WITH SARCOMAS IN MIDWEST BRAZIL

ELISÂNGELA DE PAULA SILVEIRA LACERDA (UFG), JULIANA RAMOS DO CARMO (UFG), REBECA MOTA GOVEIA (UFG), PAULA FRANCINETE FAUSTINO SILVA (UFG), LUCILENE ARILHO BICUDO (UFG)

Introdução: The occurrence of familial sarcoma is the basis of the classic definition of Li-Fraumeni syndrome (LFS), an autosomal dominant syndrome characterized by pathogenic variants (PV) in the TP53 gene. Histories of cancer associated with PV TP53 can vary from isolated cases to those that occur in a family environment and consequently the clinical criteria postulated by current guidelines alone may not be sufficient in identifying potential carriers of hereditary variants.

Objetivos: Therefore, we propose to investigate the genotype of germline TP53 variants in patients diagnosed with sarcomas in Midwest Brazil in order to determine the phenotype of carriers.

Metodologia: For this, we studied a cohort of 93 patients diagnosed with sarcomas and for the genetic analysis of TP53 variants we used multiplex ligation-dependent probe amplification and Sanger sequencing techniques.

Resultados: We identified 3.2% (3/93) carriers of the Brazilian founding variant p.R337H and one carrier of the synonymous variant p.G360G, not yet cataloged in a variant database. Among carriers, leiomyosarcoma manifested more frequently (75%, 3/4) and adulthood (8805, 46 years) was the estimated age for cancer onset. None of the carriers presented clinical criteria for LFS.

Conclusão: The findings show the relatively high frequency of p.R337H germinal PV in cohorts of sarcomas without clinical criteria for LFS in Midwest Brazil, emphasizing the national importance of this condition, as well as the need to expand clinical criteria for LFS for genetic testing of the TP53 gene in cohorts of sarcomas and despite the need to gather more evidence to broadly change the criteria, the present study highlights the need to include leiomyosarcoma in the central cancers of LFS.

P-245 - EXPRESSÃO RELATIVA DOS GENES ITGA3 E ITGB1 APÓS OVERLOAD DE ALBUMINA EM PODÓCITOS IN VITRO
JOSÉ RONALDO ALVES TROLEZE (CBMEG-UNICAMP), JACKELINE P. DA SILVA (CBMEG-UNICAMP), FELIPE R. DE OLIVEIRA (CBMEG-UNICAMP), HEBER D. ANTÔNIO (CBMEG-UNICAMP), LUANA DOS SANTOS (CBMEG-UNICAMP), TAÍS N. MAZZOLA (CIPED - UNICAMP), MARICILDA P. DE MELLO (CBMEG-UNICAMP), VERA M.S. BELANGERO (DEPTO. PEDIATRIA -FCM/ UNICAMP), LUIZ FERNANDO ONUCHIC (DIVISÃO DE NEFROLOGIA/ FACULDADE DE MEDICINA/USP), MARA S. GUARAGNA (CBMEG-UNICAMP)

Introdução: Na lesão glomerular, a albuminúria decorre do comprometimento da barreira de filtração glomerular, podendo se associar à lesão dos podócitos. Danos aos pedicelos, prolongamentos dos podócitos, podem levar ao apagamento dos mesmos, o que leva à albuminúria progressiva. Ainda existem controvérsias em relação ao impacto da albuminúria crônica para o agravamento do apagamento de pedicelos nas podocitopatias. Alguns estudos já avaliaram o impacto do overload de albumina em cultura celular de podócitos in vitro, os quais demonstram alterações em vias relacionadas à inflamação, apoptose, proliferação, diferenciação celular e rearranjo do citoesqueleto, no entanto ainda não esclareceram de forma definitiva as consequências moleculares nos podócitos. Não existem estudos da avaliação da expressão da integrina 120572,3120573,1, codificada pelos genes ITGA3 e ITGB1 - proteína fundamental para a sinalização e integração do domínio basal com o citoesqueleto dos podócitos, após overload de albumina.

Objetivos: Avaliar a expressão relativa dos genes ITGA3 e ITGB1 frente ao overload de albumina em podócitos sem e com dano prévio.

Metodologia: Podócitos humanos foram cultivados a 33°C para proliferação e a 37°C para diferenciação por 10-14 dias e foram expostos a concentrações progressivas de albumina (0, 3, 20 e 40mg/mL) durante 24h em duas condições: com e sem tratamento por 12h com 15956g/956L de aminoglicosídeo puromicina (PAN). Foi verificada a taxa de transcrito dos genes ITGA3 e ITGB1 por PCR quantitativo em tempo real utilizando RPLP0 como controle endógeno. Os dados foram expressos como valores relativos, usando o método comparativo do cycle threshold (Ct) (2-8710,8710,Ct). O programa SPSS foi utilizado para realizar o teste não-paramétrico de Friedman para comparação entre as exposições à albumina, considerando $p < 0,05$ como significativo. Todos os experimentos foram realizados em duplicata técnica, com $n=3$.

Resultados: Para o gene ITGA3, os valores de fold-change nas condições sem PAN foram: 1 / 1,15 / 1,42 e 0,52 e com PAN foram 1 / 1,24 / 1,80 e 0,98, para as concentrações de albumina de 0, 3, 20 e 40 mg/mL, respectivamente. Para o gene ITGB1 nas condições sem PAN, os valores de fold-change foram: 1 / 0,94 / 1,39 e 0,89 e com PAN foram 1 / 1,26 / 1,94 e 1,59, para as concentrações de 0, 3, 20 e 40 mg/mL, respectivamente. Não foi observada diferença significativa entre as condições estudadas: tanto para o gene ITGA3 sem PAN ($p=0,241$) e com PAN ($p=0,615$), como para o gene ITGB1 sem PAN ($p=0,334$) e com PAN ($p=0,241$).

Conclusão: Nas condições testadas não foi identificada modulação dos genes ITGA3 e ITGB1 frente às exposições a concentrações progressivas de albumina, tanto sem tratamento como com tratamento com PAN. Não foi observada diferença significativa entre as condições estudadas: tanto para o gene ITGA3 sem PAN ($p=0,241$) e com PAN ($p=0,615$), como para o gene ITGB1 sem PAN ($p=0,334$) e com PAN ($p=0,241$).

P-246 - RELATO DE CASO CLÍNICO: HEMANGIOMATOSE HEPÁTICA MIMETIZA QUADRO DE GALACTOSEMIA NO PERÍODO NEONATAL

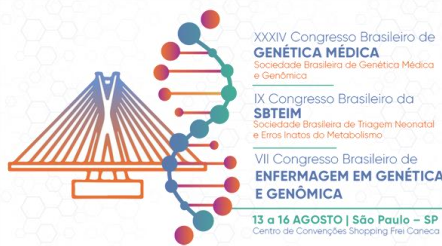
MATHEUS CAVALCANTI MUNIZ (SES/DF), LUYSA MIRELLA BORGES SILVA FERREIRA (SES/DF), KAROLYNE MICHELE MOURA RAFTOPOULOS (SES/DF), FERNANDA SOUSA NASCIMENTO CHIANG (SES/DF), DAVID UCHOA CAVALCANTE (SES/DF), LORENA DE MELO GAMA (SES/DF), RENATA BELEM PESSOA DE MELO SEIXAS (HCB), ELISA DE CARVALHO (HCB), RICARDO HENRIQUE ALMEIDA BARBOSA (HCB)

Introdução: Hemangiomas são os mais comuns dos tumores benignos de tecidos moles em neonatos. Essas lesões são classificadas como hemangiomatose neonatal difusa (DNH) quando há múltiplos hemangiomas acometendo a pele e outros órgãos. Em dois terços dos casos de DNH, o fígado é o local extra cutâneo, mas outros órgãos também podem estar acometidos. O prognóstico da DNH é ruim, sendo que 77,4% dos pacientes com DNH não tratada falecem por doença cardíaca. Atualmente não existe tratamento definitivo para o DNH. A galactose é um monossacarídeo proveniente sobretudo da hidrólise da lactose. Alterações no metabolismo da galactose causadas por deficiência enzimática resultam em aumento da concentração desse açúcar no sangue, a galactosemia. Este acúmulo de galactose pode causar complicações graves, como hepatopatia, insuficiência renal, catarata nos olhos ou danos cerebrais. Entretanto, é reconhecido que algumas hepatopatias podem cursar com elevação da galactose sérica mesmo na ausência de uma condição hereditária.

Objetivos: Paciente é filho de casal não consanguíneo e sem história familiar relevante, foi identificado ainda durante o pré-natal hemangioma hepático e hepatomegalia. Foi colhido teste de triagem neonatal biológica, com evidência de aumento da galactose sérica, sendo a mesma repetida e confirmada na amostra. Nesse momento foi suspenso o aleitamento materno e iniciada fórmula. Teve icterícia neonatal prolongada e fez fototerapia por 4 dias. Ao exame oftalmológico foi vista catarata subcapsular posterior bilateralmente. O resultado da atividade sérica da GALT foi dentro da normalidade e tivemos Painel para Erros Inatos do Metabolismo com Análise de CNVs (que analisou os genes GALT, GALK, GALE e GALM), sem variantes patogênicas, provavelmente patogênicas ou de significado incerto nos genes analisados. Paralelamente havia sido iniciado o tratamento do hemangioma com corticoterapia e betabloqueador, mas houve normalização dos valores da galactose sérica. Após revisão do caso optamos pela reintrodução do leite na dieta e não houve aumento da galactose sérica.

Resultados: Shunts portovenosos intra-hepáticos associados a hemangiomas hepáticos podem contribuir para a hipergalactosemia. Os shunts portovenosos permitem o escape de galactose da via metabólica normal no fígado, resultando em hipergalactosemia. A amônia pode ser aumentada pelo mesmo mecanismo. Em nosso paciente, assim como nos relatos da literatura, a hipergalactosemia diminuiu com o tratamento dos hemangiomas hepáticos e não houve recidiva após esse período.

Conclusão: Devido ao desaparecimento da hipergalactosemia após o tratamento dos hemangiomas hepáticos e à ausência de alterações enzimáticas, consideramos que a hipergalactosemia em nosso paciente é atribuível a shunts.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER

P-247 - BRAZILIAN LARGE-SCALE METAGENOMIC STUDY: BUILDING GUT MICROBIOME PROFILES OF HEALTHY AND UNHEALTHY INDIVIDUALS

ANA FLAVIA FARIAS TORRALVO (*INSIDE DIAGNÓSTICOS*), GEOVANA DE SOUZA (*INSIDE DIAGNÓSTICOS*), ANA CAROLINA DA SILVA SANTOS (*INSIDE DIAGNÓSTICOS*), LAIS BELO DA SILVA (*INSIDE DIAGNÓSTICOS*), NAILA CRISTINA SOLER CAMARGO (*INSIDE DIAGNÓSTICOS*), GIL MONTEIRO NOVO-FILHO (*INSIDE DIAGNÓSTICOS*), ESTEFANY ALVES DE OLIVEIRA (*INSIDE DIAGNÓSTICOS*), MARCO ANTÔNIO ZONTA (*INSIDE DIAGNÓSTICOS*), ÉVELIN ALINE ZANARDO (*INSIDE DIAGNÓSTICOS*)

Introdução: The human organism hosts a wide variety of microorganism species that can provide biological advantages through a mutualistic interaction. The set of species of microorganisms that composes a given microbiome is highly adaptable to nutrition and individual health status. Thus, microbiome profile studies can be used as a marker for quality of life and individual clinical condition. However, since the environment is one of the factors associated with the microbiome variability, population characteristics must be considered in individual and large-scale metagenomic studies.

Objetivos: We study gut microbiome aiming to build a gut microbiome profile from healthy and unhealthy Brazilian population.

Metodologia: We sequenced the 16S gene (V3/V4 region) of fresh stools samples from 449 patients in a large-scale cohort metagenomic study. Individuals with any clinical complaint or pre-diagnosed clinical condition, including diarrhea, dyspepsia, celiac disease, ulcerative colitis, Crohn's disease and others, were included in the non-healthy group (NH), while individuals with no complaints nor pre-diagnosed diseases were included in the healthy group (H). Thereafter, we compared the average representation of the great phylum in both groups.

Resultados: We identified a significant variability in the average proportion of 4 large phylum between the H and NH groups. The greatest variability occurred between the Firmicutes (F) and Bacteroidetes (B) phylum, with 2.10 of F/B ratio in the H group and 1.56 in the NH group. Furthermore, in the healthy group we identified a greater abundance of the Actinobacteria phylum in relation to the Verrucomicrobia phylum, whereas in the non-healthy group there is a greater abundance of Verrucomicrobia. Increased abundance of Proteobacteria phylum, which includes several inflammatory species, is broadly associated with an unhealthy microbiota, however, in this study, the abundance of this phylum between the H and NH groups was similar, suggesting that Brazilian population characteristics may influence increased abundances of bacteria in the Proteobacteria phylum even in healthy individuals.

Conclusão: The average phylum representation in a gut microbiome study can be used as a marker for individual health status. In addition, metagenomic tools may allow a better clinical follow-up and effectiveness in the treatment of patients with different clinical conditions.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER

P-248 - DISPLASIA PLATIESPONDILÍCA LETAL TIPO TORRANCE: RELATO DE CASO EM PACIENTE SOBREVIVENTE.

THAYSE FERREIRA TELECIO (CENTRO DE GENÉTICA MÉDICA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO - UNIFESP/EPM), EDUARDO PERRONE (CENTRO DE GENÉTICA MÉDICA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO - UNIFESP/EPM)

Introdução: O gene COL2A1 se associa a um grande espectro de displasias esqueléticas com aproximadamente 15 fenótipos, coletivamente denominadas colagenopatias tipo II. Essas patologias não apenas prejudicam o crescimento esquelético, mas podem causar também anormalidades oculares e otorrinolaringológicas, indo desde um fenótipo leve até fenótipo grave e letal. Relatamos caso de paciente com variante provavelmente patogênica no gene COL2A1 na região codificadora do propeptídeo C, nunca descrita em literatura médica.

Objetivos: RELATO: Paciente do sexo feminino, 4 anos, terceira filha de casal não-consanguíneo. Mãe G6P6A0, sem intercorrências gestacionais. Nasceu termo, AIG (3740g, 48,5 cm, PC 33,5 cm), Apgar 9/10, sem intercorrências pós-natais. Nos primeiros meses de vida evoluiu com baixa estatura desproporcionada associada a alterações esqueléticas progressivas. Exame morfológico revelou, fronte ampla, tronco curto, encurtamento rizomélico em membros inferiores e superiores, braquidactilia, genu varo, hiper mobilidade de punhos e cifose. Antropometria revelou baixa estatura (<<<P3) e macrocrania (>P97). Investigação complementar hormonal e para mucopolissacarídeos negativa, avaliação oftalmológica e auditiva sem alterações. A radiografia de esqueleto evidenciou coluna com platispondilia, ossos longos dos membros superiores e inferiores com irregularidades metafisárias e atraso de ossificação das epífises, principalmente de fêmur proximal, ossos do carpo displásicos e atraso de ossificação, mãos com anormalidades múltiplas de epífises dos metacarpos e falanges, pés com cone shaped epífises e pelve com atraso na ossificação púbica. Sequenciamento de painel de genes associados à displasia esquelética revelou variante em heterozigose no gene COL2A1-c.4159del, p.(Gln1387Argfs*48)*, classificada como provavelmente patogênica.

Resultados: DISCUSSÃO: Evidências descritas em literatura revelam que variantes no COL2A1 em domínio de região codificadora do propeptídeo C podem estar associadas tanto a um fenótipo grave de displasia esquelética letal platiespondilíca, tipo Torrance (PLSD-T), como a fenótipos mais brandos de displasia espôndilo-periférica (SPD) e vitreoretinopatia com displasia epifisária falangeana (VPED). Alguns autores supuseram que SPD e PLSD-T não são duas entidades etiologicamente distintas, mas pertencem ao mesmo espectro de fenotípico contínuo. A variante encontrada em nossa paciente estava em região codificadora do propeptídeo C, no éxon 53, próxima a outras já descritas em pacientes com PLSD-T ou com SPD. Os achados radiológicos de nossa paciente se assemelham mais ao quadro de PLSD-T: ossos do carpo displásicos e importante comprometimento da coluna. A maioria dos probandos descritos com essa condição, apresentam letalidade perinatal, sendo raros os casos sobreviventes, como o caso de nossa paciente.

Conclusão: Relatamos quadro de paciente com colagenopatia tipo II causado por variante novel em domínio C, consolidando a ideia de fenotípico contínuo entre PLSD-T e SPD.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER

P-249 - TRIAGEM MOLECULAR DOS GENES BRCA 1 E 2 EM CÉLULAS SOMÁTICAS DE PACIENTES COM CÂNCER DE PRÓSTATA METASTÁTICO

ELISÂNGELA DE PAULA SILVEIRA LACERDA (UFG), FERNANDO DOS SANTOS AZEVEDO (UFG), LANUSCIA MORAIS DE SANTANA SÁ (UFG), AUGUSTO RIBEIRO GABRIEL (UFG)

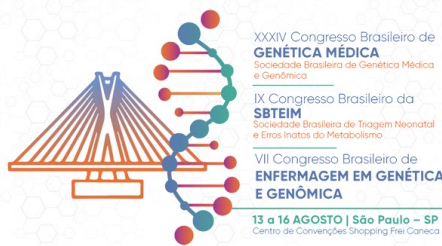
Introdução: O câncer de próstata é o segundo tipo de neoplasia mais comum em homens em todo o mundo e é uma doença complexa, heterogênea e com alta herdabilidade. Tem como principal fator de risco a raça negra e o histórico familiar. Este último é associado a um forte componente genético com alterações em diversas vias oncogênicas, principalmente por alterações no receptor androgênio, ETS, TMPRSS2, PARP, FOXA1 e BRCA. Aproximadamente 19 - 27% dos pacientes apresentam alterações em genes de reparo de DNA, das quais 12,7% estão associadas ao gene BRCA, sendo que a variante no gene BRCA2 corresponde a maior parte, com 5,3 – 10%, porém os dados sofrem grande variabilidade entre os estudos decorrente do tipo de amostra coletada, cenário da doença, raça e etnia, inviabilizando uma análise mais robusta e fidedigna.

Objetivos: Triagem genética para o marcador BRCA em células somáticas por meio de sequenciamento de nova geração de amostras histológicas de pacientes confirmados para o câncer de próstata

Metodologia: Conduzimos uma triagem genética para o marcador BRCA em células somáticas por meio de sequenciamento de nova geração de amostras histológicas de pacientes confirmados para o câncer de próstata que compareceram no Hospital das Clínicas da UFG, com o intuito de avaliar a correlação prognóstica com o grau de Gleason e demais fatores sociodemográficos analisados.

Resultados: Das 50 amostras coletadas, 29 encontravam-se adequadas para avaliação e destas, 17,2% apresentavam variantes patogênicas (VP) ou provavelmente patogênico (VPP), 31% possuíam variantes de significado incerto (VUS) 51,7% apresentavam ausência de variantes identificadas. Após parametrização dos dados e avaliação estatística, encontrou-se uma tendência de associação de idade menor que 69 anos, raça parda, tabagismo, etilismo, diagnóstico metastático, maior profundidade de acometimento tumoral (T3) com a probabilidade de apresentar variantes patogênicas em genes de reparo, porém sem significância estatística. Por outro lado, 80% dos pacientes com a variante patogênica nestes genes apresentaram grau de Gleason de 9, com resultado estatisticamente significativo após aplicação do teste de Qui-quadrado, com $p < 0,01$. Foi encontrada apenas uma variante patogênica para o gene BRCA o que impossibilitou a aplicação de testes paramétricos.

Conclusão: O câncer de próstata é uma doença altamente heterogênea tanto clínica quanto genética e tem alto potencial de herdabilidade, sendo que as alterações genômicas mais comumente encontradas são em genes de reparo, principalmente no gene BRCA. A presença da variante patogênica neste gene está associada com curta sobrevida, doença avançada (T3) ou metastática ao diagnóstico e possibilidade de alvo terapêutico com inibidores da PARP, porém avaliações definitivas não podem ser concluídas, por que diante destes dados, vemos a necessidade de estudos com maior número amostral e homogeneidade de amostra para confirmação destas informações.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER

P-250 - EVALUATION OF MTHFR C677T AND A1298C POLYMORPHISMS IN OVERWEIGHT AND OBESE PATIENTS

ANA CAROLINA DA SILVA SANTOS (*INSIDE DIAGNÓSTICOS*), ANA FLAVIA FARIAS TORRALVO (*INSIDE DIAGNÓSTICOS*), NAILA CRISTINA SOLER CAMARGO (*INSIDE DIAGNÓSTICOS*), GEOVANA DE SOUZA (*INSIDE DIAGNÓSTICOS*), LAIS BELO DA SILVA (*INSIDE DIAGNÓSTICOS*), ESTEFANY ALVES DE OLIVEIRA (*INSIDE DIAGNÓSTICOS*), GIL MONTEIRO NOVO-FILHO (*INSIDE DIAGNÓSTICOS*), MARCO ANTÔNIO ZONTA (*INSIDE DIAGNÓSTICOS*), ÉVELIN ALINE ZANARDO (*INSIDE DIAGNÓSTICOS*)

Introdução: The MTHFR gene plays a critical role in the human body's metabolism, specifically in the process of converting homocysteine into methionine. The MTHFR gene has two common variations, known as polymorphisms, which are the C677T and A1298C mutations. The C677T mutation results in a change in the enzyme's shape, which can decrease the enzyme's activity, leading to increased levels of homocysteine in the blood. Elevated homocysteine levels have been associated with an increased risk of cardiovascular disease, stroke, and other health conditions. The A1298C mutation is less common than the C677T mutation and has a milder effect on MTHFR enzyme activity. It has been associated with a slightly increased risk of neural tube defects and other health issues.

Objetivos: This study aims to investigate the prevalence of C677T and A1298C mutations and its relationship with the body mass index (BMI) in Brazilian individuals.

Metodologia: A total of 380 individuals were included in this study, 187 with normal weight (NW) and 193 with overweight/obesity (OW/OB). Genotyping for C677T and A1298C mutation was performed by next-generation sequencing panel (Illumina).

Resultados: From the 380 individuals analyzed, 321 presents at least one mutation of the MTHFR gene: with 154 patients carrying the C677T mutation, 99 carrying the A1298C mutation, and 68 carrying both. When comparing the genotyping of individuals with NW with OW/OB, we observed a significant difference with C677T mutation more prevalent in patients with normal weight (123 NW x 99 OW/OB, $p < 0,05$) and A1298C mutation more prevalent in individuals with overweight/obesity (72 NW x 95 OW/OB, $p < 0,05$).

Conclusão: These results corroborate studies that found the A1298C mutation is less common than the C677T mutation and the fact that the C677T mutation is not related to obesity. Our results also suggest that the MTHFR A1298C mutation may be a risk factor for overweight/obesity.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER

P-251 - EFFICACY AND SAFETY OF AVALGLUCOSIDASE ALFA IN PARTICIPANTS WITH LATE-ONSET POMPE DISEASE AFTER 145 WEEKS' TREATMENT

GERSON CARVALHO (HOSPITAL DE APOIO DE BRASÍLIA), PRIYA KISHNANI (DUKE UNIVERSITY MEDICAL CENTER), JORDI DÍAZ-MANERA (NEWCASTLE UNIVERSITY)

Introdução: Phase 3 COMET trial (NCT02782741) compares safety and efficacy of avalglucosidase alfa (AVA) with alglucosidase alfa (ALG) in late-onset Pompe disease (LOPD). Following a 49-week primary analysis phase (PAP), participants could enter an extended treatment phase (ETP).

Objetivos: To report the efficacy of avalglucosidase alfa in participants with LOPD in the open-label extended treatment period (ETP) of COMET after 145 weeks of treatment, and safety up to the last follow-up (8805,145 weeks).

Metodologia: COMET is an ongoing, Phase 3, multicenter, multinational, randomized trial comparing efficacy and safety of intravenous avalglucosidase alfa and alglucosidase alfa. In the PAP, treatment-naïve participants with LOPD, aged 8805,3 years were randomized (1:1) to receive 20 mg/kg body weight every other week (qow) avalglucosidase alfa or 20 mg/kg qow alglucosidase alfa. Thereafter, in the ETP, participants who received avalglucosidase alfa in the PAP continued this treatment (avalglucosidase alfa arm) and participants who received alglucosidase alfa in the PAP switched to 20 mg/kg qow avalglucosidase alfa (switch arm).

Resultados: Trends for improvement or stabilization from Baseline to Week 145 were observed for outcomes of respiratory and motor function. Changes (Least squares mean [SE]) in upright forced vital capacity % predicted: AVA-arm +1.43 (1.23), Switch-arm +1.26 (1.35), and 6-min walk test distance: AVA-arm +20.65 (9.60)m, Switch-arm +0.29 (10.42)m. Similar trends occurred in other Week 145 outcomes. Treatment-emergent adverse events (AEs) during AVA exposure occurred in 98.0% AVA-arm (PAP + ETP) and 97.7% Switch-arm participants (ETP). 18 (35.3%) AVA-arm and 12 (27.3%) Switch-arm participants had treatment-emergent serious AEs (SAEs) during AVA exposure, 4 and 2 of them, respectively, had treatment-related SAEs. 5 participants discontinued during the ETP due to 6 treatment-emergent AEs: 4 treatment-related (ocular hyperemia and erythema [same patient], urticaria, respiratory distress) and 2 non-treatment-related. Switch-arm participants showed no safety- or immunogenicity-related concerns.

Conclusão: In the COMET ETP, participants treated with avalglucosidase alfa for 145 weeks maintained improvement from Baseline in respiratory function, motor function, muscle strength, health-related quality of life, and biomarkers for Pompe disease burden. Participants who switched from alglucosidase alfa to avalglucosidase alfa improved or maintained stability on these parameters. Participants who switched from alglucosidase alfa to avalglucosidase alfa showed no safety- or immunogenicity-related concerns by Week 145. These data support the long-term maintenance of clinically meaningful outcomes with avalglucosidase alfa

P-252 - USO DE ATALURENO COMO POTENCIAL TERAPIA PARA DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE EM MENINA
LORENA DE MELO GAMA (SECRETARIA DO ESTADO DE SAÚDE DO DISTRITO FEDERAL), NATALIA SPINOLA COSTA DA CUNHA (HOSPITAL DA CRIANÇA DE BRASÍLIA JOSÉ DE ALENCAR), TÂNIA VIRGÍNIA FERNANDES SILVA (HOSPITAL DA CRIANÇA DE BRASÍLIA JOSÉ DE ALENCAR), JANAÍNA MONTEIRO CHAVES (HOSPITAL DA CRIANÇA DE BRASÍLIA JOSÉ DE ALENCAR), RICARDO HENRIQUE ALMEIDA BARBOSA (HOSPITAL DA CRIANÇA DE BRASÍLIA JOSÉ DE ALENCAR), DAVID UCHOA CAVALCANTE (SECRETARIA DO ESTADO DE SAÚDE DO DISTRITO FEDERAL), KAROLYNE MICHELLE MOURA RAFTOPOULOS (SECRETARIA DO ESTADO DE SAÚDE DO DISTRITO FEDERAL), FERNANDA SOUSA NASCIMENTO CHIANG (SECRETARIA DO ESTADO DE SAÚDE DO DISTRITO FEDERAL), LUYSA MIRELLA BORGES SILVA FERREIRA (SECRETARIA DO ESTADO DE SAÚDE DO DISTRITO FEDERAL), MATHEUS CAVALCANTI MUNIZ (SECRETARIA DO ESTADO DE SAÚDE DO DISTRITO FEDERAL)

Introdução: A distrofia muscular de Duchenne (DMD) é uma doença neuromuscular ligada ao cromossomo X causada por deleções (75%), duplicações (15-20%) e mutações pontuais (5-10%) no gene da distrofina, sendo as do tipo stop-codon são raras. As mulheres geralmente são assintomáticas, sendo a doença ligada ao X recessiva. No entanto, cerca de 8-10% delas podem apresentar sintomas compatíveis com DMD. Não há cura, mas terapias estão disponíveis para retardar o declínio da fraqueza muscular e retardar o início do envolvimento cardíaco e respiratório. Existem dados limitados na literatura sobre o tratamento de mulheres sintomáticas. Aqui apresentamos o caso de uma menina com sintomas compatíveis com a DMD e com a possibilidade de tratamento com uso de Atalureno, que permite a leitura ribossômica de stop códons prematuros, permitindo a produção de uma distrofina funcional que pode melhorar a progressão da doença.

Objetivos: Menina com história familiar positiva para DMD com irmão com já em tratamento farmacológico com corticoesteróide e atalureno e mãe portadora da mesma variante, assintomática até o momento. Aos 9 anos foi notado fraqueza muscular proximal, pseudohipertrofia de panturrilhas, caminhar miopático, sinal de Goes positivo e hipercknemia (5.714 U/L). O quadro apresentou piora progressiva. Realizou-se a pesquisa da variante patogênica familiar sendo encontrada a c.4996C>T, p.Arg1666* em heterozigose no gene DMD. Foi realizado Painel para Miopatias e Distrofias Musculares sem outras variantes identificadas. Investigação de miopatias metabólicas e inflamatórias dentro da normalidade. Cariótipo sem alterações para o sexo. Eletroneuromiografia compatível com comprometimento miopático. Eletrocardiograma com complexos R/S amplos de V2-V4 que são típicos na DMD, ecocardiograma e espirometria sem alterações significativas. Foi iniciado corticoterapia, terapias multiprofissionais e após decisão da equipe a prescrição do Atalureno.

Resultados: Dado o potencial efeito benéfico do medicamento e a ausência de evidência de efeitos colaterais graves potenciais relacionados ao seu uso, foi prescrito o Atalureno para paciente e a mesma segue em acompanhamento trimestral no ambulatório de Neurogenética.

Conclusão: Há apenas o relato de 4 mulheres tratadas com Atalureno na literatura e todas as pacientes tiveram o início do tratamento tardiamente, com média de idade em 36,6 anos. As pacientes tratadas foram acompanhadas por 193 meses e foram realizadas avaliação anual da força muscular, testes de função pulmonar e ecocardiografia, que indicaram leve atenuação da evolução da doença sob tratamento. Não houve efeitos clínicos adversos ou alterações relevantes nos exames laboratoriais de rotina. O Atalureno parece estabilizar, se não melhorar ligeiramente, a evolução clínica dos doentes com bom perfil de segurança, considerando-se que o tratamento foi tardio. Portanto, a medicação pode beneficiar meninas com a doença.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER

P-253 - DISTÚRPIO DO DESENVOLVIMENTO INTELECTUAL LIGADO AO X 1 - RELATO DE CASO

ELLAINÉ DÓRIS FERNANDES CARVALHO (UNICHRISTUS), VANESSA BERTO GOMES PRAXEDES (UNICHRISTUS), TÂMARA VASCONCELOS DE MENEZES (POLICLÍNICA), DANILO ROCHA DE ARRUDA (UNICHRISTUS), CAROLINA DE PAIVA FARIAS (UNICHRISTUS), REBECA FALCÃO LOPES MOURÃO (UNICHRISTUS), MARIA DENISE FERNANDES CARVALHO (UNICHRISTUS)

Introdução: O Distúrbio do Desenvolvimento Intelectual Ligado ao X 1 consiste em uma condição genética rara, causado por mutações no gene IQSEC2, que pode cursar com deficiência intelectual, atraso e regressão do desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM), epilepsia, que geralmente é refratária a medicamentos, e distúrbios comportamentais, incluindo transtorno do espectro autista. Entre as características físicas, destacam-se plagiocéfalia, microcefalia, hipotonia e estrabismo.

Objetivos: Paciente, 1 ano e 4 meses, sexo masculino, segundo filho de casal não consanguíneo, com atraso global do DNPM (atualmente, tem sustento cefálico completo, mas não senta, não pega objetos com a mão e pobre interação com o meio) e epilepsia controlada, além de ser não verbal e apresentar estrabismo e estereotípias motoras. RNM de crânio demonstrou hipersinal em substância branca e alteração da mielinização. Eletroencefalograma, dosagem de aminoácidos séricos, perfil de acilcanitinas, dosagem de lactato e painel multigênico para doenças tratáveis e cariótipo com bandas G: sem alterações. Realizou análise de ácidos orgânicos na urina, sendo identificado moderada excreção de ácido 2-cetoglutárico, sugerindo possível mitocondriopatia. Solicitado sequenciamento do exoma com análise do DNA mitocondrial.

Resultados: O sequenciamento completo do exoma identificou variante patogênica p.Arg926* no gene IQSEC2 em hemizigose. Diante do quadro clínico e do resultado do estudo genético, foi realizado o diagnóstico de Distúrbio do Desenvolvimento Intelectual ligado ao X 1 (X-LINKED 1).

Conclusão: Estima-se que as formas de deficiência intelectual ligadas ao X representem 5–10% de toda a deficiência intelectual em homens e com um número de entidades clínicas distintas estimado em mais de 150 síndromes, sendo o distúrbio Desenvolvimento Intelectual ligado ao X 1 (X-LINKED 1) uma dessas síndromes, que decorre de uma mutação no gene IQSEC2, localizado no cromossomo Xp11.22. Até hoje, mais de 70 variantes diferentes foram confirmadas como causadoras do distúrbio. A variante detectada no nosso paciente, já havia sido previamente descrita na literatura médica e no repositório de variantes do ClinVar associada a X-LINKED 1 e ausente entre cerca de 129 mil cromossomos X de indivíduos do banco populacional. A proteína codificada por esse gene é um componente essencial das membranas glutamatérgicas neuronais, estando envolvida na organização sináptica excitatória e na regulação do citoesqueleto para formação da espinha dendrítica. Ademais, tem efeito na modificação da plasticidade sináptica, ativando diversos substratos do fator de ribosilação do ADP. Ainda não há tratamento específico para esta condição, porém, o diagnóstico precoce e a instituição da terapia multidisciplinar com terapia ocupacional, fonoaudiólogo e fisioterapia motora são fundamentais para melhorar a qualidade de vida e proporcionar maior independência aos pacientes, além de um adequado aconselhamento genético.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER

P-254 - GUT MICROBIOME AND OBESITY: METAGENOMIC ASSOCIATION STUDY OF A MISCEGENATED BRAZILIAN OBESITY COHORT

ANA CAROLINA DA SILVA SANTOS (*INSIDE DIAGNÓSTICOS*), GIL MONTEIRO NOVO-FILHO (*INSIDE DIAGNÓSTICOS*), GEOVANA DE SOUZA (*INSIDE DIAGNÓSTICOS*), NAILA CRISTINA SOLER CAMARGO (*INSIDE DIAGNÓSTICOS*), LAIS BELO DA SILVA (*INSIDE DIAGNÓSTICOS*), JULIA CATALDO LIMA (*INSIDE DIAGNÓSTICOS*), MARCO ANTÔNIO ZONTA (*INSIDE DIAGNÓSTICOS*), ÉVELIN ALINE ZANARDO (*INSIDE DIAGNÓSTICOS*)

Introdução: Emerging evidence from association metagenomic studies has linked multiple clinical conditions with microbial markers in human gut. To date, more than 4,000 studies associated changes in human gut microbiome with obesity. Thus, metagenomic associations studies can provide valuable information about prognosis and treatment for complex diseases.

Objetivos: Here, we report an unprecedented complete metagenomic association study in a miscegenated Brazilian obesity cohort.

Metodologia: Aiming to build an obesity microbial marker, we perform V3/V4 regions 16S sequencing in fresh stool samples from 64 Brazilian patients with obesity (BMI >30) and meta-analyzed data from 2636 healthy controls. Using the SIAMCAT R package, we compare the species relative abundances rates across the obesity and the healthy controls.

Resultados: It was possible to identify 37 species significantly enriched (p-value <0.01) in obesity metagenome after confounders controlling. The top five significantly enriched species was *Roseburia faecis*, *Fusicatenibacter saccharivorans*, *Blautia wexlerae*, *Blautia obeum* and *Lactobacillus rogosae*. Our findings contrast with previous reports that associate genus *Roseburia* and, also more specifically, the specie *Roseburia faecis* to weight loss. This result may be rather due to eventual diet changes, like short chain fructo-oligosaccharides intake, aiming wight loss than a direct association with obesity, since this type of diet raise the production of SCFAs (short chain fat acids). Meanwhile, the find of the other four species corroborates previous studies that associates the higher abundances of these bacteria with obesity.

Conclusão: This study was able to provide new information to contribute the understanding of the role of gut microbiota in weight modulation.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER

P-255 - PRIMEIRO CASO DE VARIANTE RARA NO GENE OPA1 NA POPULAÇÃO BRASILEIRA

BETÂNIA MACHADO LOURES (DLE/PARDINI), ANA EDUARDA SARAIVA PEREIRA CAMPOS (DLE/PARDINI), LUIZ ROBERTO DA SILVA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA), MATEUS DE OLIVEIRA TORRES (DLE/PARDINI), THIAGO RODRIGUES CAVOLE (DLE/PARDINI), CECÍLIA MICHELETTI (DLE/PARDINI), HELENA BARBOSA (DLE/PARDINI), PALOMA LUIZA DUARTE DA SILVA (DLE/PARDINI), RODRIGO RODRIGUES FELIZ (DLE/PARDINI)

Introdução: Variantes no gene OPA1 (do inglês, Optic atrophy type 1 or Kjer type optic atrophy - ADOA), em sua forma dominante, é a neuropatia óptica hereditária mais comum, com prevalência estimada de 1:10000-1:50000, sendo caracterizada por uma deterioração progressiva da visão já na primeira década de vida. Essa diminuição da acuidade visual é acompanhada por alterações de campo visual, alterações na visão de cores e palidez do nervo óptico. Este seria o quinto caso descrito na literatura científica e o terceiro caso com descrição de acometimento familiar.

Objetivos: Trata-se de paciente do sexo feminino, 16 anos de idade, apresentando quadro de baixa acuidade visual decorrente de atrofia óptica bilateral, sem comorbidades associadas. Pai também afetado com quadro oftalmológico semelhante. Realizado sequenciamento completo de exoma que revelou a presença da variante NM_130837.3(OPA1):c.1036-1G>T,p(?), em heterozigose, classificada como patogênica, segundo os seguintes critérios estabelecidos pelo Colégio Americano de Genética Médica e Genômica (ACMG): PVS1_forte: variante em posição canônica de sítio de splicing sem predição de alteração do tipo nonsense-mediate decay - NMD e a região truncada é crítica para a função da proteína, PS4_suporte: variante descrita como patogênica na literatura científica (Clinvar ID: 586201, PMID: 27858935, 19319978) e PM2: variante ausente ou com baixa frequência nos bancos de dados populacionais gnomAD, 1000Genomas, ABraOM e TOPMED.

Resultados: Esta variante foi primeiramente descrita em 2006, em uma família no Japão (descrita no pai e em dois irmãos afetados), posteriormente em um indivíduo na China em 2017, não sendo mais referida até o momento.

Conclusão: Este seria o primeiro relato de caso desta variante rara na população brasileira e também, segundo o nosso conhecimento, o primeiro relato de ADOA geneticamente confirmado no Brasil. Não está claro, porém, se ADOA é menos prevalente no Brasil ou apenas menos frequentemente detectada, devido à falta de familiaridade com a condição, fenótipos mais leves ou acesso limitado a testes genéticos.

P-256 - DOENÇA DE TAY SACHS TIPO B1: RELATO DE CASO E A IMPORTÂNCIA DO SUPORTE DE EQUIPE MULTIDISCIPLINAR NOS CUIDADOS DE UM PACIENTE COM PROGNÓSTICO RESERVADO.

MANUELLA GALVÃO DE OLIVEIRA (IMIP), LUCAS VICTOR ALVES (IMIP), KATARINA MACIEL ABATH (IMIP), ANA CECÍLIA MENEZES DE SIQUEIRA (IMIP), MARINA ACIOLY CAVALCANTI DE ALBUQUERQUE (FPS), JEAN DAVISON DA SILVA SOUSA (FPS)

Introdução: A doença de Tay Sachs é um transtorno neurodegenerativo progressivo e letal autossômico recessivo causada pela mutação no gene HEXA localizado em 15q23, que codifica as enzimas beta-hexosaminidase A, resultando na deficiência da enzima hexosaminidase A (Hex A). A doença de Tay Sachs é considerada rara. A Hex A é responsável pela degradação do gangliosídeo GM2, principal glicolípido da membrana celular neuronal, garantindo a atividade celular normal. A expressão de gangliosídeos no cérebro é específica da região e é altamente regulada e correlacionada com marcos do neurodesenvolvimento. A deficiência da enzima Hex A causa o acúmulo dos gangliosídeos a níveis tóxicos nos neurônios. A doença de Tay Sachs se manifesta em um amplo espectro e tem tipos de ocorrência infantil, juvenil e adulta.

Objetivos: Paciente do sexo masculino, 1 ano, pais primos primeiro grau. Sem história perinatal, com passado de três crises convulsivas febris. Quadro de atraso do desenvolvimento com hipotonia axial e apendicular, PC: 47cm, sustento cefálico parcial, startle positivo, ROT 3+/4.

RM de crânio: alteração da substância branca periventricular.

Hexoaminidase A: 110 (Valor de referência: 550-1675),

Hexoaminidase total: 511 (Valor de referência: 1.000- 2.857).

Porcentagem de hexoaminidase A, 21% (Valor de referência: 45 e 72).

Hexaminidase A MUGGS: 1,1 (Valor de referência: 78-203).

Dosagem de Hexaminidase A MUGGS em leucócitos: 78 (Valor de referência: 150-390).

Avaliação oftalmológica com mancha vermelho cereja e EEG sem atividade epileptiforme com desorganização de ritmo de base.

Os exames foram compatíveis com a Doença de Tay Sachs, variante B1.

Realizado aconselhamento genético, explicado aos pais os riscos de nova gestação, com possibilidade de 25% de novo filho do casal apresentar a mesma patologia.

Paciente evoluiu com crises convulsivas caracterizada por hipotonia e parada comportamental.

Evoluiu com descontrole de crises convulsivas, tentado ajuste de drogas sem sucesso. Sendo internado com crises convulsivas e alteração do padrão respiratório. Dada continuidade à conversa com família sobre prognóstico e dano neurológico irreversível, expressado desejo da mãe de não ver o filho sofrer, iniciada então morfina e dada a orientação de não intubar e não reanimar. Paciente foi a óbito nos braços da mãe e não foi realizada reanimação.

Resultados: Um ano depois, pais procuram serviço informando que mãe estava com 14 semanas de gestação, foi reforçado aconselhamento genético e realizado acolhimento aos pais, encaminhados ao pré-natal de alto risco. Após o nascimento do novo filho do casal foi colhido exame molecular, ainda aguarda o resultado.

Conclusão: A síndrome de Tay Sachs deve ser suspeitada em crianças com quadro clínico, exames laboratoriais e de imagem que sejam sugestivos para essa condição. O diagnóstico precoce, possibilita uma assistência adequada melhorando a qualidade de vida e ajudando no aconselhamento genético dos pais.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER

P-257 - CASE REPORT: ROLE OF A NOVEL VARIANT IN THE TNFRSF13B GENE IN IDENTIFYING NEONATAL PNEUMONIA AND IMPROVING THERAPEUTIC STRATEGIES

GIL MONTEIRO NOVO-FILHO (*INSIDE DIAGNÓSTICOS*), GEOVANA DE SOUZA (*INSIDE DIAGNÓSTICOS*), LAIS BELO DA SILVA (*INSIDE DIAGNÓSTICOS*), NAILA CRISTINA SOLER CAMARGO (*INSIDE DIAGNÓSTICOS*), JULIA CATALDO LIMA (*INSIDE DIAGNÓSTICOS*), ANA CAROLINA DA SILVA SANTOS (*INSIDE DIAGNÓSTICOS*), MARCO ANTÔNIO ZONTA (*INSIDE DIAGNÓSTICOS*), ÉVELIN ALINE ZANARDO (*INSIDE DIAGNÓSTICOS*)

Introdução: Neonatal pneumonia was the fifth leading cause of death in 2015, with a mortality rate estimated at 1.134 per 1,000 live births. Although neonates are more prone to infections due to their immature immune system, genetic predisposition has been acknowledged as an important cause of neonatal pneumonia. There are several genetic causes for neonatal pneumonia, highlighting pathogenic variants in genes related to immunodeficiencies.

Objetivos: We report a case study of a four-month-old boy who presented with neonatal pneumonia and underwent tracheostomy in the treatment of the disease. The boy also had mild hypertonia at birth.

Metodologia: Oral mucosa samples were collected from the patient and both parents, and DNA was extracted from the samples. Whole-exome sequencing (WES) was performed, and the resulting data was analyzed using bioinformatics tools. Exome analysis identified a novel variant, c.62-2A>G, in the TNFRSF13B gene.

Resultados: This variant, that presents an allele frequency of 0.000007 in the gnomAD database (1/140290), affects the splicing acceptor site in the first intron of the gene, which typically leads to a loss of protein function. Pathogenic variants in the TNFRSF13B gene are associated with common variable immunodeficiency 2, with both dominant and recessive autosomal inheritance and reduced penetrance, which leads to deficient antibody production and hypogammaglobulinemia, consequently causing bronchitis and recurrent bacterial infections such as pneumonia, sinusitis, enteritis and otitis media.

Conclusão: The identification of this pathogenic variant in the TNFRSF13B gene facilitate early treatment and enables the administration of therapeutic strategies to mitigate the occurrence of new infections and for patients. Our findings suggest that WES is a powerful tool for identifying genetic causes of neonatal pneumonia.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER

P-258 - PACIENTE APRESENTANDO VARIANTES NO GENE KPTN : RELATO DE CASO

LUISE LONGO ANGELONI (UNICAMP), JOSEP JORENTE (UNICAMP), ANTONIA PAULA MARQUES DE FARIA (UNICAMP), CARLOS EDUARDO STEINER (UNICAMP)

Introdução: O gene KPTN é responsável pela codificação da proteína que é envolvida na dinâmica do citoesqueleto de actina. Recentemente variantes nesse gene foram identificadas com uma nova síndrome conhecida como transtorno do desenvolvimento intelectual autossômico recessivo 41 (MRT41 OMIM: 615637), que foi descrita a primeira vez em Ohio numa comunidade Amish e é caracterizada por atraso do desenvolvimento neuropsicomotor (ADNPM), principalmente de fala, além de alterações comportamentais e epilepsia.

Objetivos: Masculino, 9 anos, encaminhado ao serviço por deficiência intelectual (DI) grave, primeiro filho de casal jovem não consanguíneo. Achados ao exame físico em primeira consulta: retração bitemporal, frontal abaulado, dolicocefalia, fendas estreitas, hipermetropia, base nasal alargada e clinodactilia do quinto dedo. Evoluiu com crises convulsivas tonicoclônicas generalizadas com início aos 21 meses e atraso nos marcos do desenvolvimento, especialmente da fala. O sequenciamento completo do exoma encontrou duas variantes no gene KPTN em heterozigose composta, uma patogênica: c.394+G>A e uma variante de significado indeterminado. (VUS): p.Asp312Asn.

Resultados: A MRT41 tem padrão de herança autossômico recessivo e apresenta, principalmente, ADNPM e epilepsia, além de dismorfismos como frontal abaulado e queixo proeminente. Embora a maioria dos autores descreva macrocefalia na MRT41, tal achado não foi encontrado no probando, porém em uma revisão de cinco pacientes com mutação no mesmo gene, dos quais quatro apresentavam mutação c.599+1G>A (patogênica) em homozigose, um deles não apresentava macrocefalia e em outros três o perímetro cefálico não foi avaliado.

Conclusão: Trata-se de uma síndrome relatada recentemente, com a descrição de apenas um caso já descrito no Brasil, na qual sugere-se que macrocefalia seja um achado no exame físico e não um critério diagnóstico, visto que a maioria foi sem causa determinada. O presente paciente apresenta aumento do diâmetro ântero posterior do crânio e é recomendado seguimento clínico para reavaliação periódica do perímetro cefálico, visto que esse ainda pode ser um achado evolutivo.

P-259 - COMPARTILHANDO CONHECIMENTO SOBRE RESOLUÇÕES DE REAÇÕES ADVERSAS CAUSADAS NAS TERAPIAS DE ERROS INATOS DO METABOLISMO: RELATO DE CASO DE MPS VI

MARIA DENISE FERNANDES DE ANDRADE (UECE, HGCC E UNICHRISTUS), JANAIRA FERNANDES SEVERO FERREIRA (HIAS), GABRIELA PRADO CINTRA (UNICHRISTUS), LUIZA VALESKA MESQUITA FERNANDES (UNICHRISTUS), DAVI KURTI MARQUES CARVALHO (ESTACIO/UNIFOR), MARIA CLARA MARTINHO COELHO (ESTACIO), AMANDA VIRGINIA ROCHA PONTE (UNICHRISTUS), FERNANDA PEREIRA DE SOUZA MARTINS (UECE), ISABELLA FERNANDES CARVALHO (UNICHRISTUS), ELLAINE DORIS FERNANDES CARVALHO (UNICHRISTUS, HGCC)

Introdução: A Mucopolissacaridose Tipo VI é uma doença genética recessiva, causada pela deficiência da arilsulfatase B responsável pela degradação do glicosaminoglicano (GAGs) dermatan sulfato, resultando no acúmulo desse componente nos lisossomos de múltiplos tecidos do corpo, levando a diversas comorbidades físicas.

Objetivos: MCLF, sexo feminino, 03 anos, pais consanguíneos, pré-natal sem intercorrências. Na pandemia apresentou várias infecções de repetição. Procurou serviço de Genética com 01 ano e 10 meses de idade apresentando leves dismorfismos faciais, atraso do desenvolvimento, hidrocefalia e Raio-X apresentando anterolistese grau I e corpo vertebral L3 com hipoplasia da sua porção anterior estando o mesmo recuado posteriormente em relação a L2 e a L4, determinando compressão do saco dural e estenose discreta do canal vertebral.

Metodologia: Foram solicitados exames de triagem na Rede MPS com resultados positivos. O teste enzimático de arilsulfatase B (MPSVI) nos leucócitos 3,6 nmol/h/mg proteína e o molecular e no encontraram as variantes c.1143-8T>G¹ e c.160G>A (p.Asp54Asn)² em heterozigose que estão descritas como patogênicas na literatura. Com 2 anos iniciou terapia de TRE apenas 6 meses após a hipótese diagnóstica. Realizou terapia semanal com dose padrão para peso e idade em Hospital de referência com excelente resposta ao seguimento padrão recomendado pelos protocolos, porém no 6º mês desenvolveu reação alérgica ao Neglazyme. Desde então não infundiu mais por um tempo onde foi realizado teste cutâneo de leitura imediata, negativo, e intradérmico com pápula limítrofe na diluição 1:100.

Resultados: Como a medicação é essencial para tratamento da paciente, foi realizado teste de provocação com a droga sob supervisão alergista em ambiente hospitalar com material de urgência. Optou-se por diluir a medicação no dobro de volume (200ml) e fazer aumentos mais graduais em 5 etapas (primeira etapa 1 h e após a cada 30 min - 3ml/h, 6ml/h, 12ml/h, 24ml/h, 48 ml/h), e realizar pré-medicação (fexofenadina antes de sair de casa, ao final da primeira hora e antes do último aumento da velocidade) com sucesso. Desde então paciente vem mantendo infusões sem reações.

Conclusão: Diante de todo relato anterior, resolvemos compartilhar nossa experiência duplamente gratificante: paciente com início de terapia precoce e contorno de reações adversas e com evolução de sucesso.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER

P-260 - OPSISMODISPLASIA EM PACIENTE COM MUTAÇÃO EM INPPL1: RELATO DE CASO DE UMA DISPLASIA ESQUELÉTICA GRAVE.

MANUELLA GALVÃO DE OLIVEIRA (IMIP), CHARLES MARQUES LOURENÇO (FAMERP), KATARINA MACIEL ABATH (IMIP), ANA CECÍLIA MENEZES DE SIQUEIRA (IMIP), MARINA ACIOLY CAVALCANTI DE ALBUQUERQUE (FPS), JEAN DAVISON DA SILVA SOUSA (FPS)

Introdução: O gene INPPL1 (inositol polyphosphate phosphatase-like 1) é responsável por codificar o inositol fosfatase. Mutações no INPPL1 podem causar opsismodisplasia, uma displasia esquelética grave e rara, autossômica recessiva. Dentro da família das displasias esqueléticas, existe o subgrupo das condrodisplasias, que se caracterizam por crescimento anormal da cartilagem de ossos longos, normalmente se manifestando com uma baixa estatura desproporcional, é nesse grupo que se encaixa a opsismodisplasia, com defeitos na placa de crescimento e atraso de maturação óssea. Algumas características podem ser observadas ao nascer, que variam entre os casos, mãos e pé pequenos, membros curtos, macrocefalia com fontanela anterior ampla, dismorfismo facial com ponte nasal deprimida, narina antevertida. Em alguns casos também pode acontecer perda renal grave de fosfato. Em relação às características radiológicas observadas, as principais são platispondilia severa, metacarpos quadrados, ossificação esquelética tardia e escavação metafisária. O SHIP2 ou inositol polifosfato fosfatase-like 1, codificado pelo INPPL1, é um mensageiro que tem papel muito importante no desenvolvimento, como proliferação celular, migração, adesão e funções metabólicas. A opsismodisplasia pode ser causada por mutações no INPPL1 e também pode estar ligada a indivíduos sem mutações nesse gene, com as mesmas características clínicas, sugerindo que seja geneticamente heterogênea.

Objetivos: Paciente do sexo feminino, 4 anos, pais não consanguíneos e sem histórico familiar. Internada em UTI pediátrica em hospital de referência, durante quadro de traqueobronquite, traqueostomizada e com história de drenagem ventrículo peritoneal (DVP) há dois anos. Apresentava encurtamento de ossos longos desde o período neonatal. Desenvolvimento neuropsicomotor adequado até o marco de andar sem apoio. Regredindo o DNPM após hidrocefalia, com necessidade de implante da DVP. Ao exame físico: baixa estatura, encurtamento de osso longos, mãos em garra, aparente hipertrofia epifisária, genu varo, restrição articular, macrocrania, fronte proeminente, raiz nasal deprimida, macroglossia, hipertricrose, fáceis grosseiras.

Resultados: Foi então realizado painel de doenças de depósito sem alterações e painel de displasias esqueléticas com ausência de variantes que isoladamente justificassem o quadro clínico. Foi realizado sequenciamento do exoma que evidenciou duas variantes patogênicas em trans no gene INPPL1.

Conclusão: As displasias esqueléticas, pertencem a uma família marcadamente heterogênea, com 456 doenças causadas por mutações em 226 genes. A opsismodisplasia faz parte do subgrupo das condrodisplasias. Quadro muito raro que pode ser causado por mutações no gene INPPL1, demonstrando a importância do conhecimento dos sinais que podem ser indicativos durante a investigação diagnóstica de um paciente, direcionando assim seu tratamento.

P-261 - EPILEPSIA REFRACTÁRIA NO COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA: ANÁLISE DE EXPRESSÃO GÊNICA DIFERENCIAL

MARIA CLARA DE FREITAS PINHO (LABORATÓRIO DE MEDICINA GENÔMICA, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE, CENTRO UNIVERSITÁRIO CESUCA), ARTHUR BANDEIRA DE MELLO GARCIA (LABORATÓRIO DE MEDICINA GENÔMICA, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE, PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR, UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), VINICIUS OLIVEIRA LORD (LABORATÓRIO DE MEDICINA GENÔMICA, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE, CENTRO UNIVERSITÁRIO CESUCA), GERDA CRISTAL VILLALBA SILVA (BAYLOR COLLEGE OF MEDICINE), THAYNE WOYCINCK KOWALSKI (SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE, PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR, UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), CLÉVIA ROSSET (LABORATÓRIO DE MEDICINA GENÔMICA, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE, PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS, UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), PATRICIA ASHTON PROLLA (LABORATÓRIO DE MEDICINA GENÔMICA, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE, PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR, UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL)

Introdução: Variantes germinativas nos genes TSC1 e TSC2 levam a hiperativação na via de mTOR, o que causa a uma genodermatose chamada Complexo da Esclerose Tuberosa (TSC). Os sinais clínicos do TSC variam de angiofibromas a tumores de sistema nervoso central, e em muitos casos, os pacientes apresentam epilepsia refratária. A resistência aos tratamentos convencionais da epilepsia no TSC ainda não é bem compreendida e estudos investigam terapêuticas alternativas, mas ainda há muitas questões a serem esclarecidas.

Objetivos: Comparar a expressão gênica diferencial de pacientes com TSC e epilepsia com outros tipos de epilepsia refratária (ER), em busca de mecanismos específicos da epileptogênese em TSC.

Metodologia: Dados de expressão gênica de dois estudos foram coletados no repositório GEO (Gene Expression Omnibus) do NCBI: um microarranjo (GSE 16969) com biópsias de tubérculos corticais de pacientes com TSC e ER e de biópsias controles (córtex normal) e um RNA-seq (GSE 128300) que apresenta os seguintes amostras: controles (cérebro), pacientes com displasia focal cortical (FCD) tipo I (ER não associada a via de mTOR), e pacientes com FCD tipo II (ER associada a alterações somáticas em genes da via de mTOR). Os dados do RNA-seq foram inicialmente processados na plataforma Galaxy conforme uma pipeline já padronizada pelo grupo (uso da ferramenta fastq-dump, depois bowtie2 e por último featurecounts). Após isso, a expressão diferencial entre grupos dos dois estudos foi comparada em linguagem de programação R e os dados foram filtrados por valor de p ajustado $8804,0,05$ e $-28804, \log_{8805}, 2$).

Resultados: A comparação entre TSC e controles no primeiro estudo apresentou 232 genes diferencialmente expressos. No segundo estudo, FCD I contra controles apresentou 456 e FCD II contra controles apresentou 1038 genes com expressão diferencial. Com esses resultados, um diagrama de Venn foi montado em busca de genes em comum ou diferentes. Entre FCD I e TSC, não havia nenhum gene em comum, sendo esse um resultado esperado visto que FCD I não está associado com alterações de via de mTOR. Entre TSC e FCD II, haviam 15 genes comuns, que estão alterados tanto em pacientes com mutações somáticas (FCD II), quanto germinativas (TSC). O gene CYP4F3, envolvido em processos inflamatórios, metabolismo de drogas e síntese de lipídios foi encontrado em comum entre os três grupos, e 216 genes exclusivos de TSC foram encontrados, os quais podem estar relacionados ao mecanismo de epileptogênese de TSC, já que não estão alterados em outras formas de epilepsia.

Conclusão: A análise realizada pode ajudar a esclarecer os mecanismos de epileptogênese em TSC e para isso, por meio de ferramentas de bioinformática, o próximo passo será a realização de um reaproveitamento de fármacos (Drug Repurposing) já disponíveis que tenham como alvo os genes e vias alterados encontrados neste estudo.

P-262 - PERSPECTIVA GERAL SOBRE VARIANTES DETECTADAS NOS GENES TSC1 E TSC2 DEPOSITADAS EM UM BANCO DE DADOS PÚBLICO.

ARTHUR BANDEIRA DE MELLO GARCIA (LABORATÓRIO DE MEDICINA GENÔMICA, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE, PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR, UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), GUILHERME DANIESLKI VIOLA (LABORATÓRIO DE MEDICINA GENÔMICA, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE, PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR, UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), BRUNO CÔRREA (LABORATÓRIO DE MEDICINA GENÔMICA, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE, PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR, UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), TAIS DA SILVEIRA FISCHER (LABORATÓRIO DE MEDICINA GENÔMICA, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE, UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), MARIA CLARA DE FREITAS PINHO (LABORATÓRIO DE MEDICINA GENÔMICA, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE, CENTRO UNIVERSITÁRIO CESUCA), GRAZIELLE MOTTA RODRIGUES (LABORATÓRIO DE MEDICINA GENÔMICA, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE, PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS, UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), PATRICIA ASHTON-PROLLA (LABORATÓRIO DE MEDICINA GENÔMICA, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE, PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR, UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), CLÉVIA ROSSET (LABORATÓRIO DE MEDICINA GENÔMICA, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE, PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS, UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL)

Introdução: O complexo da esclerose tuberosa (TSC) é uma doença hereditária causada pela presença de variantes patogênicas nos genes TSC1 ou TSC2, que levam a perda de função da proteína hamartina ou da tuberina, respectivamente. O teste genético para detecção dessas variantes foi contemplado como critério de diagnóstico definitivo para TSC em pacientes que não preenchem critérios clínicos. O número elevado de variantes detectadas nos testes em todas as regiões dos genes, a complexidade de ambos os genes e a falta de estudos com TSC acarreta na falta de informações sobre as variantes detectadas. Essa escassez de evidências disponíveis para a correta classificação leva a descrição de um alto número de variantes com significado incerto (VUS). Variantes detectadas em testes genéticos e suas informações frequentemente são depositadas em banco de dados públicos, como o ClinVar.

Objetivos: O objetivo deste trabalho foi avaliar o panorama geral das variantes descritas nos genes TSC1 e TSC2 no ClinVar e estudos funcionais descritos na literatura.

Metodologia: A lista completa de variantes de TSC1 e TSC2 submetidas no ClinVar foi extraída e filtros do Excel foram utilizados para analisá-las. Além disso, para a revisão da literatura, foi realizada uma busca no PubMed com os termos “TSC1” ou “TSC2” e “functional assessment”. Somente estudos funcionais com variantes em ambos os genes foram incluídos.

Resultados: Até o dia 04 de janeiro de 2023, foram depositadas 3.690 variantes no gene TSC1 e 8.500 no gene TSC2 no ClinVar. VUS representam 41,54% e 37,40% das variantes depositadas em TSC1 e TSC2, respectivamente. As VUS, variantes de sentido trocado e de nucleotídeo único (SNV) são os tipos de significado clínico, consequência molecular e tipo de variante mais frequentes no ClinVar, respectivamente. A seguir, foram filtradas apenas as variantes patogênicas, e observou-se que as variantes que mudam a fase de leitura, de perda de sentido e em regiões canônicas de processamento de RNA foram as consequências moleculares mais descritas. À vista disso, as VUS com estas mesmas características (n=87) podem ter um potencial para reclassificação como patogênica. Além das VUS, 230 e 664 variantes em TSC1 e TSC2, respectivamente, apresentaram conflito de interpretação clínica, sendo importante a realização de estudos funcionais para definir o papel destas variantes. Porém, poucos estudos funcionais de variantes nos dois genes foram descritos na literatura.

Conclusão: Este trabalho contribuiu para apresentar um panorama das variantes dos genes TSC1 e TSC2 submetidas em um dos bancos de dados de variantes mais utilizados. Os dados mostram a falta de estudos funcionais e escassez de dados específicos das variantes descritas no ClinVar. Desta forma, é necessário estimular a submissão de dados completos sobre variantes, bem como a realização e publicação de estudos funcionais. Esses dados íntegros aumentam a confiabilidade e impulsionam o uso de banco de dados público.

P-263 - FATORES DE RISCO E PERFIL DOS NASCIDOS VIVOS COM ANOMALIAS CONGÊNITAS NO BRASIL, 2011 A 2020.

JULIA DO AMARAL GOMES (SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE E MEIO AMBIENTE, MINISTÉRIO DA SAÚDE), AUGUSTO CÉSAR CARDOSO-DOS-SANTOS (SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE E MEIO AMBIENTE, MINISTÉRIO DA SAÚDE), JOÃO MATHEUS BREMM (SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE E MEIO AMBIENTE, MINISTÉRIO DA SAÚDE), RUANNA SANDRELLY DE MIRANDA ALVES (SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE E MEIO AMBIENTE, MINISTÉRIO DA SAÚDE), AMARÍLIS BAHIA BEZERRA (SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE E MEIO AMBIENTE, MINISTÉRIO DA SAÚDE), VALDELAINÉ ETELVINA MIRANDA DE ARAUJO (SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE E MEIO AMBIENTE, MINISTÉRIO DA SAÚDE), MARLI SOUZA ROCHA (SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE E MEIO AMBIENTE, MINISTÉRIO DA SAÚDE), MARIA DEL CARMEN BISI MOLINA (SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE E MEIO AMBIENTE, MINISTÉRIO DA SAÚDE)

Introdução: No Brasil, menos de 1% dos nascidos vivos (NV) apresentam alguma anomalia congênita (AC). As AC representam importante causa de morbidade e a segunda principal causa de mortalidade infantil no país. O Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (Sinasc) e Mortalidade (SIM) coletam informações sobre a ocorrência, os fatores de risco associados com essas condições e os casos de óbitos fetais e não fetais associados a elas no país.

Objetivos: Neste sentido, o objetivo deste estudo foi descrever o perfil de NV com AC no Brasil entre 2011-2020, bem como fatores de risco maternos e a mortalidade fetal e infantil (menores de um ano) associadas às AC.

Metodologia: O desenho deste estudo epidemiológico foi transversal descritivo. Os dados foram provenientes das bases públicas oficiais do Sinasc e SIM, disponíveis para tabulação por meio do endereço eletrônico: <http://plataforma.saude.gov.br/>, do período de 2011 a 2020. Foram incluídos todos os casos que, ao nascimento, apresentavam alguma das anomalias congênitas listadas no capítulo XVII da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde – 10ª edição (CID-10), ou que tiveram tais anomalias descritas como causa básica do óbito (fetal ou infantil).

Resultados: Observou-se que entre 2011-2020, 240.994 NV apresentaram alguma AC no Brasil (0,8% da totalidade de NV). Em média, 24.099 ao ano, com uma prevalência de 83 casos a cada 10.000 NV. As malformações e deformidades congênitas do sistema osteomuscular (Q65 a Q79) foram as anomalias mais prevalentes no país (41/10.000 NV), seguida de malformações congênitas do sistema nervoso (Q00 a Q07) (11/10.000 NV) e malformações congênitas do aparelho circulatório (Q20 a Q28) (11/10.000 NV). Considerando possíveis fatores de risco para AC, observou-se que mães com faixa etária 8805, 35 anos foram mais frequentes entre os NV com anomalias cromossômicas (Q90 a Q99) (54%) e malformações congênitas do aparelho circulatório (26%) (versus 13% para a totalidade de NV). Observou-se, entre NV com malformações congênitas do aparelho circulatório e anomalias cromossômicas, maior frequência de mães brancas (50% e 45%, respectivamente) e com escolaridade 8805,12 anos de estudo (25%) em comparação com a totalidade de NV. Foram registrados, no período avaliado, 18.404 óbitos fetais (6% da totalidade) e 81.136 óbitos infantis (22%) por AC. Outras malformações congênitas (Q80 – Q89) (40%) e malformações congênitas do sistema nervoso (24%) foram as principais causas de óbitos fetais, e malformações congênitas do aparelho circulatório (39%) e do sistema nervoso (15%) as de óbitos infantis.

Conclusão: Destaca-se, considerando a importância das AC como um problema de saúde pública e importante causa de morbimortalidade infantil, que é fundamental manter ativa a vigilância destas condições, bem como reforçar sua prevenção e assistência aos indivíduos por elas acometidos.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER

P-264 - SÍNDROME MYHRE: UM RELATO DE CASO COM ACHADOS SEMELHANTES À MUCOPOLISSACARIDOSE
MARIANA TESSI DE SOUZA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL), JULIE DE SOUZA XAVIER (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL), LIANE DE ROSSO GIULIANI (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL)

Introdução: A Síndrome Myhre é uma condição genética rara, progressiva e com diagnóstico desafiador. De caráter autossômico dominante e prevalência menor que 1:1.000.000, a maioria dos casos são mutações de novo no gene SMAD4 (18q.21.2) em heterozigose. Segundo a última atualização em 2021, menos de 100 casos foram relatados e os achados clínicos correspondem ao do caso discutido a seguir.

Objetivos: J.P.S.A, 25 anos, sexo masculino, com acompanhamento no ambulatório de genética há 11 anos sem diagnóstico definido, baixa estatura dismórfica, face infiltrada, pescoço curto, cálculos renais aos 8 meses de vida, cardiopatia a partir dos 2 anos, surdez bilateral aos 10 anos, esplenomegalia, atraso de desenvolvimento neuropsicomotor, braquidactilia e pele endurecida. Filho de pais hígidos, não consanguíneos e parto sem intercorrências. Dosagens normais de glicosaminoglicanos (GAGs) na urina, cariótipo 46, XY, CGH array normal. O painel de displasias esqueléticas evidenciou heterozigose no Gene SMAD4, com uma variante patogênica chr18:51.078.306 A>G na posição (p.Ile500Val), associado à Síndrome Myhre.

Resultados: Por ter epidemiologia mais prevalente, com proporção aproximada de 1:20.000 e achados clínicos em comum com a Síndrome Myhre, a Mucopolissacaridose (MPS) é um diagnóstico diferencial a ser considerado durante a investigação. Entretanto, a MPS, pertencente aos erros inatos do metabolismo, é decorrente do depósito lisossômico de glicosaminoglicanos em células de diversos tecidos devido à deficiência de enzimas lisossômicas, provocando alterações funcionais aos órgãos afetados. Já a Síndrome Myhre decorre de uma mutação no Gene SMAD4, cuja proteína transcrita desempenha um papel importante na sinalização da via de transformação do fator de crescimento beta (TGF-946), envolvido no controle do crescimento celular. Como células de múltiplos tecidos são afetadas, a manifestação clínica também envolve, como na MPS, comprometimento cardíaco, pulmonar, esquelético, características faciais grosseiras, base nasal alargada, atraso na erupção dos dentes e em alguns casos, atraso no desenvolvimento. Um exame laboratorial para distinguir casos em que a clínica para as duas doenças é semelhante é a dosagem de GAGs urinários, os quais se apresentam aumentados na MPS e normais na Síndrome Myhre. Entre as diferenças clínicas relacionadas ao caso, pode-se ressaltar que as Mucopolissacaridoses frequentemente vêm acompanhadas de alterações visuais e, principalmente na MPS tipo II, comprometimento cognitivo, os quais não necessariamente aparecem na Síndrome Myhre, a qual tem um achado de pele espessada incomum nas MPS.

Conclusão: Desse modo, embora ambas as doenças tenham etiologias distintas, podem apresentar sinais clínicos em comum, o que dificulta e encarece o processo de diagnóstico. Assim, uma vez excluída a hipótese de Mucopolissacaridose, o diagnóstico pode ser fechado com painel de sequenciamento genético que comprove variantes potencialmente patogênicas no gene SMAD4.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER

P-265 - AVALIAÇÃO DO PROGRAMA DE TRIAGEM NEONATAL PARA FENILCETONÚRIA DE UM SERVIÇO DE REFERÊNCIA DO CEARÁ DOS ANOS 2002 A 2022

ERLANE MARQUES RIBEIRO (HOSPITAL INFANTIL ALBERT SABIN), WALLACE WILLIAM DA SILVA MEIRELES (HOSPITAL INFANTIL ALBERT SABIN), KAROLYNE MICHELE MOURA RAFTOPOULOS (SES / ESCS), EUNICE VIVIAN MERODAC BRITO (CENTRO UNIVERSITÁRIO CHRISTUS)

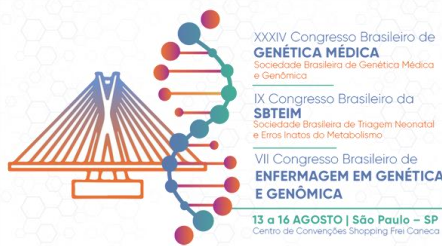
Introdução: Fenilcetonúria é um erro inato do metabolismo da fenilalanina, decorrente de variantes patogênicas em homozigose ou heterozigose composta no gene PAH, com consequente deficiência da atividade da enzima fenilalanina hidroxilase e acúmulo de fenilalanina nos tecidos, especialmente no sistema nervoso central, causando distúrbios neurológicos, como deficiência intelectual, transtorno do espectro autista e até mesmo epilepsia. A fenilcetonúria e outras hiperfenilalaninemias passaram a fazer parte do Programa de Triagem Neonatal do Brasil a partir de 2001. De acordo com esse programa, a primeira dosagem sérica de fenilalanina em papel-filtro deve ser realizada até o quinto dia de vida da criança, já a primeira consulta para paciente com elevação sérica de fenilalanina deve ocorrer até 15 dias de vida.

Objetivos: Avaliar a adequação de um serviço de referência em triagem neonatal do Ceará quanto ao Programa Nacional de Triagem Neonatal em relação a fenilcetonúria e outras hiperfenilalaninemias.

Metodologia: Estudo quantitativo, descritivo, retrospectivo, observacional realizado em serviço de referência em triagem neonatal no Estado do Ceará no período de janeiro de 2002 a dezembro de 2022. Esse trabalho é parte do estudo aprovado com CAAE78568717.0.0000.5042 Foi considerada adequação da idade na primeira coleta do teste se teste realizado até o quinto dia de vida, e adequação da idade na primeira consulta se consulta realizada até 15 dias de vida.

Resultados: Foram avaliados dados de 169 pacientes com elevação sérica de fenilalanina em teste do pezinho, dos anos de 2002 a 2022. Quanto à idade dos pacientes na primeira coleta, a idade mais precoce foi de um dia de vida, no ano de 2015, já a idade mais tardia foi de 100 dias de vida, em 2003. Em relação à adequação da idade na primeira coleta, os anos de 2013, 2018 e 2020 tiveram maior adequação (100%), já os anos com menor adequação foram 2005 e 2011 (28,5%). Em relação à idade na primeira consulta, a mais precoce foi com 14 dias de vida, em 2020, já a mais tardia foi com 242 dias, em 2016. A maior adequação da idade na primeira consulta foi de 66,6%, em 2020, já a menor adequação foi de 0%, dos anos de 2009 a 2014.

Conclusão: Em 2021, foi aprovada lei nacional para ampliação das doenças identificadas pelo Programa Nacional de Triagem Neonatal, porém ainda há grande variabilidade na adequação do teste do pezinho atualmente realizado no Brasil – variabilidade observada até mesmo em um serviço de referência de triagem neonatal específico, ao longo dos anos. Avaliação constante dos programas de triagem dos estados e municípios deve ser realizada, possibilitando identificação de aspectos que devem passar por adequação ao programa, para diagnóstico e tratamento em tempo hábil das condições triadas, como fenilcetonúria.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER

P-266 - SÍNDROME DA DEFICIÊNCIA DO TRANSPORTADOR DE GLICOSE TIPO 1 (GLUT1): UMA SÉRIE DE CASOS

LIVIA MARIA FERREIRA SOBRINHO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), LILIA FARRET REFOSCO (HOSPITAL DE CLINICAS DE PORTO ALEGRE), FABIANO OLIVEIRA POSWAR (HOSPITAL DE CLINICAS DE PORTO ALEGRE), CAROLINA FISCHINGER MOURA SOUZA (HOSPITAL DE CLINICAS DE PORTO ALEGRE), IDA VANESSA DOEDERLEIN SCHWARTZ (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL)

Introdução: A Síndrome da Deficiência de Transportador de Glicose do tipo 1 (GLUT1) é uma condição genética, de herança autossômica dominante, e corresponde a um espectro de sinais e sintomas, no qual incluem, crises convulsivas, atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, deficiência intelectual, distúrbios de movimento, disartria e microcefalia pós-natal. A presença e a gravidade dos sintomas são variáveis. O tratamento sintomático consiste na dieta cetogênica, que permite o fornecimento de energia para o cérebro através da cetose sustentada e contínua.

Objetivos: Apresentar a experiência do Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre – RS no acompanhamento clínico de pacientes com Síndrome da Deficiência de GLUT1 que foram tratados com dieta cetogênica clássica.

Metodologia: Trata-se de estudo retrospectivo de séries de casos. Foram revisados dados retrospectivos dos pacientes e descritas as características genóticas e fenotípicas.

Resultados: Seis pacientes, quatro do sexo masculino, com idade entre três anos e sete meses e 35 anos foram incluídos no estudo. Todos os pacientes apresentavam diagnóstico clínico e genético da Síndrome da Deficiência do Transportador de GLUT1. Pacientes apresentavam atraso variável do desenvolvimento neuropsicomotor e distúrbio de movimento. Quatro pacientes tinham histórico de convulsão. Todos realizam tratamento com dieta cetogênica. A idade ao diagnóstico variou entre 3 e 30 anos. A idade de início da dieta também variou de três anos a 30 anos. Três pacientes apresentavam crises convulsivas no momento do início da dieta cetogênica e houve controle das crises após o início da dieta. Os efeitos colaterais mais comumente relatados foram náusea e constipação intestinal. Houve melhora nos sintomas de ataxia e do atraso motor em todos os pacientes.

Conclusão: Na Síndrome da deficiência de GLUT1, o transporte de glicose no cérebro encontra-se deficiente, causando déficit energético e justificando as manifestações neurológicas. Os sintomas geralmente melhoram substancialmente quando uma dieta cetogênica é iniciada precocemente. Nesse sentido, o diagnóstico deve ser estabelecido precocemente pela possibilidade do sucesso terapêutico com o manejo nutricional adequado.

P-267 - O IMPACTO DA TERAPIA DE REPOSIÇÃO ENZIMÁTICA NAS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS INICIAIS EM PACIENTES COM MUCOPOLISSACARIDOSE

ANA CAROLINA DE SOUSA (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO BETTINA FERRO DE SOUZA, UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), SAMARAH PINHEIRO DA SILVA COSTA (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO BETTINA FERRO DE SOUZA, UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), ISABEL CRISTINA NEVES DE SOUZA (INSTITUTO DE CIÊNCIAS MÉDICAS, HOSPITAL UNIVERSITÁRIO BETTINA FERRO DE SOUZA, UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), ANTONETTE EL HUSNY (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO BETTINA FERRO DE SOUZA, UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), LUIZ CARLOS SANTANA DA SILVA (LABORATÓRIO DE ERROS INATOS DO METABOLISMO, INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS, UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ)

Introdução: A mucopolissacaridose (MPS) é um erro inato do metabolismo que ocasiona a deficiência de enzimas que degradam os glicosaminoglicanos. Assim, a Terapia de Reposição Enzimática (TRE) permite substituir a enzima deficiente.

Objetivos: Avaliar os resultados clínicos da TRE realizada no Hospital Universitário Bettina Ferro de Souza, em pacientes com MPS.

Metodologia: Avaliação retrospectiva dos prontuários médicos com análise de seguimento em cada especialidade clínica.

Resultados: 15 pacientes realizam TRE, 3(MPSI), 2(MPSII), 2(MPSIV), 1(MPSVII) e 7 (MPSVI). Antes da TRE, as manifestações clínicas mais evidente foram a rigidez articular, dismorfismo facial, alteração de marcha, mãos em garra, opacificação de córnea, artralgia, hérnias e hepatomegalia (75,69,63,50,50,44,43,43%, respectivamente). Além de Infecção de vias aéreas superiores (IVAS), roncos noturnos, hipoacusia, rinorreia, dispneia e otites de repetição (63,50,37,31,18,18%, respectivamente). Em 3 pacientes com 1 ano e meio de Galsulfase, houve melhora da rigidez articular, artralgia, mãos em garra e do aspecto infiltrado da face, e a hepatomegalia reduziu em 1 paciente (12 anos), de 7 para 3,5cm, após 65 infusões. Em 2 crianças (2 anos), também com Galsulfase, com TRE 4 e 10 meses após o diagnóstico, ocorreu diminuição na rigidez articular em 1 mês de TRE. Em irmãs (27 e 29 anos) fazendo uso de Galsulfase há 21 anos, diagnosticadas aos 6 e 8 anos de idade, respectivamente, e TRE após 2 anos, houve melhora da rigidez articular, artralgia, mãos em garra, marcha e de sintomas otorrinolaringológicos. A hepatomegalia era 4cm em ambas, havendo normalidade após 14 anos de TRE em uma irmã e após 7 anos em outra. Na TRE com Laronidase em criança com 2 anos de idade e 3 meses de tratamento (12 infusões) houve melhoras otorrinolaringológicas, rigidez articular e redução de fígado de 5 para 4cm. Após 22 infusões, houve diminuição das mãos em garra e melhora da marcha. Em jovem de 28 anos e com 14 anos de TRE com Laronidase (diagnóstico aos 12 e início de tratamento após 2 anos), houve melhora otorrinolaringológica, na rigidez articular, artralgia, mãos em garra e melhora da marcha. A hepatomegalia era 8cm e normalizou com 2 anos de TRE, com diminuição progressiva de 8, 7, 5, 4, 3, 1,5 e 1 cm. Já com a Idursulfase, criança de 11 anos, diagnosticada com 5 e início de TRE após 2 anos, obteve melhora da rigidez articular e ronco noturnos com 2 anos de TRE. O uso da Alfa Vestronidase em criança com 6 anos, diagnosticada com 3 anos e início de TRE após 6 meses, apresentou melhora otorrinolaringológica a partir de 6 meses de infusão. A hepatoesplenomegalia era de 7cm, sendo o fígado reduzido para 2cm e baço na normalidade com 31 infusões. Os demais pacientes estavam em início de TRE.

Conclusão: Houve melhora das IVAS de repetição, roncos noturnos, da visceromegalia e da rigidez articular, sendo o diagnóstico e o tratamento precoce fatores relevantes na progressão da melhora clínica, no sucesso da TRE e no prognóstico do paciente.

P-268 - AMPLIANDO O ESPECTRO FENOTÍPICO DA DEFICIÊNCIA DE PROLIDASE: UM RELATO DE CASO DE DUAS IRMÃS ARTHUR ARENAS PÉRICO (HCFMRP-USP), LISANDRA MESQUITA BATISTA (HCFMRP-USP)

Introdução: A deficiência de prolidase é uma doença genética rara de herança autossômica recessiva que interfere no metabolismo do colágeno, uma proteína estrutural que fornece suporte e resistência aos tecidos do corpo, incluindo ossos, pele, tendões e cartilagens. Essa condição é causada pela ausência ou redução da atividade da enzima prolidase, que é responsável por quebrar os peptídeos prolina e hidroxiprolina, componentes importantes do colágeno. Os principais sintomas incluem problemas de cicatrização de feridas, especialmente na pele, lesões cutâneas recorrentes, úlceras nas pernas, infecções frequentes, atraso no desenvolvimento motor, hipotonia, fraqueza muscular, convulsões, retardo mental, entre outros.

Objetivos: Apresentamos aqui o caso de duas irmãs com diagnóstico de Deficiência de Prolidase.

A irmã 1, 43 anos, apresentou quadro de úlceras cutâneas em membros, principalmente em extremidades, desde os 15 anos, com episódios de eritema cutâneo e prurido associados. Possui também perda auditiva provavelmente relacionada à otites de repetição, dermatite de contato associada a linfedema em membros inferiores, bronquiectasia e anemia hipomicrocítica provavelmente relacionada à esplenomegalia. Com relação às lesões cutâneas, paciente possui ainda hidradenite, queratodermia palmo-plantar, acroosteólise e limitação da amplitude de movimento secundárias ao processo cicatricial anômalo.

A irmã 2, 46 anos, possui deficiência intelectual leve, lesões cutâneas, bronquiectasias, alterações dentárias, acroosteólise, esplenomegalia, bicitopenia e algumas dismorfias faciais.

Diante da semelhança clínica entre ambas e após extensa investigação com exames complementares para doenças dermatológicas e reumatológicas, considerado a investigação de possível etiologia genética. Foi então solicitado o sequenciamento completo do genoma para a irmã 1 o qual identificou a variante provavelmente patogênica em homozigose no gene *PEPD* (NM_000285.4) c.692_694del p.(Tyr231del), o qual confirma o diagnóstico molecular da paciente.

Resultados: relato de caso

Conclusão: Apesar de já termos mais de uma centena de casos descritos em literatura, alguns achados clínico nas pacientes apontam para uma necessidade de ampliação fenotípica. O achado de prurido intenso, na vigência ou não de lesões cutâneas ativas, bem como o quadro de hidradenite, não haviam sido observados previamente em pacientes. Além disso, o caso das irmãs vai de encontro com o relato em literatura de variabilidade clínica inter e intrafamiliar, visto que a irmã 2 tinha comprometimento intelectual e face dismórfica. Embora a deficiência de prolidase seja uma condição rara e pouco conhecida, é importante que os profissionais de saúde estejam cientes dessa doença e possam realizar o diagnóstico precoce e o tratamento adequado para melhorar a qualidade de vida dos pacientes acometidos.

P-269 - DIAGNÓSTICO PRÉ-NATAL DE DISPLASIA CLEIDOCRANIANA ATRAVÉS DE SEQUENCIAMENTO DE EXOMA: RELATO DE CASO

LAÉRCIO MOREIRA CARDOSO-JÚNIOR (SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE, PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR, UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), JOSÉ ANTONIO MAGALHÃES (SERVIÇO DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), TALITA MICHELETTI HELFER (SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE PORTO ALEGRE), BRUNA BAIERLE GUARANÁ (SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE PORTO ALEGRE), FABRÍCIO MACIEL SOARES (SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), EMILLY DE JESUS GARCIA ATAÍDE (SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE, PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR, UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), TACIANA SEIXAS MAIA DA SILVA (SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), AMARO FREIRE DE QUEIROZ JÚNIOR (SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), LAVÍNIA SCHULER-FACCINI (SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE, PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR, UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), MARIA TERESA VIEIRA SANSEVERINO (SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE, ESCOLA DE MEDICINA DA PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE DO RIO GRANDE DO SUL)

Introdução: A displasia cleidocraniana é uma displasia esquelética de herança autossômica dominante, relacionada a variantes patogênicas no gene RUNX2, que codifica fator de transcrição envolvido na diferenciação osteoblástica e morfogênese esquelética. Apresenta fenótipo variável, mas a tríade clássica inclui fechamento tardio das suturas cranianas, hipoplasia/aplasia de clavículas e anormalidades dentárias. Este relato descreve um caso de displasia cleidocraniana diagnosticado durante o período pré-natal e confirmado através do sequenciamento de exoma fetal.

Objetivos: Casal consulente com parceira de 39 anos, parceiro de 40 anos, G2A1, sem consanguinidade, história de infecções, exposição a teratogênicos ou intercorrências gestacionais, foi encaminhado para avaliação com Genética Médica no Hospital de Clínicas de Porto Alegre por suspeita de displasia esquelética. Em ultrassonografia prévia com 24 semanas evidenciou-se diminuição da ecogenicidade óssea da calota craniana, clavículas não identificadas, micro/retrognatia, ossos longos curtos. A gestante foi submetida a amniocentese com realização de sequenciamento completo de exoma do feto, detectando-se variante provavelmente patogênica em heterozigose no gene RUNX2:c.1346dup (p.Ser450Phefs*40), relacionada a displasia cleidocraniana. O probando nasceu a termo, em boas condições, parto cesáreo, sexo masculino, peso 3100g, perímetro cefálico 33cm, comprimento 46 cm, Apgar 8/9. Ao exame físico apresentava suturas amplas, micrognatia, clavículas não palpáveis, assim como achados de imagem que permitiram confirmar o diagnóstico de displasia cleidocraniana. Além da micrognatia, evoluiu com estridor e glossoptose durante a internação, preenchendo critérios para a sequência de Pierre Robin, com necessidade de realização de distração osteogênica. Os pais não foram testados, porém não apresentaram achados clínicos sugestivos, realizou-se aconselhamento genético para ocorrência provavelmente de novo para o casal. O paciente segue em acompanhamento ambulatorial multidisciplinar.

Conclusão: O diagnóstico diferencial das displasias esqueléticas durante o período pré-natal segue desafiador e o emprego de métodos de sequenciamento massivo paralelo tem permitido aumentar o rendimento diagnóstico, aliado às técnicas mais tradicionais. Apesar de relatos prévios de diagnóstico pré-natal de displasia cleidocraniana a partir de achados de ecografia fetal ou através de sequenciamento de Sanger, este relato é inovador por documentar o diagnóstico desta condição realizado com auxílio de exoma fetal, reforçando a importância das tecnologias genômicas na investigação pré-natal das displasias esqueléticas. Além disso, o acompanhamento durante sua evolução (pré-natal, nascimento e após o nascimento) permitiu a realização do aconselhamento genético em diferentes etapas, bem como acompanhamento dos desfechos clínicos.

P-270 - SEQUENCIAMENTO DO EXOMA EM INDIVÍDUOS COM DISTÚRBIOS DO NEURODESENVOLVIMENTO E (OU) ANOMALIAS CONGÊNITAS MÚLTIPLAS E VARIAÇÕES DO NÚMERO DE CÓPIAS DE SIGNIFICADO INCERTO (CNV-VUS): COMPARAÇÃO DA TAXA DE DIAGNÓSTICO COM A INVESTIGAÇÃO PARENTAL DA CNV-VUS.

SAMIRA SPINELI-SILVA (DEPARTAMENTO DE MEDICINA TRANSLACIONAL - ÁREA DE GENÉTICA MÉDICA E MEDICINA GENÔMICA, FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS, UNICAMP), BEATRIZ SCHINCARIOL-MANHE (DEPARTAMENTO DE MEDICINA TRANSLACIONAL - ÁREA DE GENÉTICA MÉDICA E MEDICINA GENÔMICA, FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS, UNICAMP), GABRIELA ROLDÃO CORREIA-COSTA (DEPARTAMENTO DE MEDICINA TRANSLACIONAL - ÁREA DE GENÉTICA MÉDICA E MEDICINA GENÔMICA, FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS, UNICAMP), JOANA ROSA MARQUES PROTA (DEPARTAMENTO DE MEDICINA TRANSLACIONAL - ÁREA DE GENÉTICA MÉDICA E MEDICINA GENÔMICA, FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS, UNICAMP), ANDREA TREVAS MACIEL-GUERRA (DEPARTAMENTO DE MEDICINA TRANSLACIONAL - ÁREA DE GENÉTICA MÉDICA E MEDICINA GENÔMICA, FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS, UNICAMP), ANTONIA PAULA MARQUES-DE-FARIA (DEPARTAMENTO DE ORTOPEDIA, REUMATOLOGIA E TRAUMATOLOGIA, FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS, UNICAMP), CARLOS EDUARDO STEINER (DEPARTAMENTO DE MEDICINA TRANSLACIONAL - ÁREA DE GENÉTICA MÉDICA E MEDICINA GENÔMICA, FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS, UNICAMP), DENISE PONTES CAVALCANTI (DEPARTAMENTO DE MEDICINA TRANSLACIONAL - ÁREA DE GENÉTICA MÉDICA E MEDICINA GENÔMICA, FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS, UNICAMP), VERA LÚCIA GIL-DA-SILVA-LOPES (DEPARTAMENTO DE MEDICINA TRANSLACIONAL - ÁREA DE GENÉTICA MÉDICA E MEDICINA GENÔMICA, FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS, UNICAMP), TÁRSIS PAIVA VIEIRA (DEPARTAMENTO DE MEDICINA TRANSLACIONAL - ÁREA DE GENÉTICA MÉDICA E MEDICINA GENÔMICA, FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS, UNICAMP)

Introdução: A investigação de variações no número de cópias (CNV) por análise cromossômica por microarray (CMA), foi considerada como primeiro teste diagnóstico para investigação da causa genética de distúrbios do neurodesenvolvimento e anomalias congênitas múltiplas desde 2010. Com a intensa utilização do sequenciamento de nova geração (NGS), particularmente do sequenciamento do exoma (SE), em 2018, este passou a ser recomendado como primeiro teste para esta investigação, devido ao maior rendimento diagnóstico. Por outro lado, a investigação parental de variações do número de cópias (CNV) classificadas como variantes de significado incerto (VUS) teria a possibilidade de reclassificá-las.

Objetivos: Comparar a taxa de diagnóstico do sequenciamento do exoma com a investigação parental de CNVs-VUS.

Metodologia: O SE foi realizado em 35 indivíduos com distúrbios do neurodesenvolvimento e (ou) anomalias congênitas múltiplas com CNVs-VUS previamente identificadas por CMA, utilizando o kit de captura da Agilent SureSelect Target Enrichment V5 (Agilent®) (hg19), seguido pelo sequenciamento na plataforma Illumina HiSeq platform (Illumina®). A classificação das variantes seguiu as recomendações do American College of Medical Genetics (ACMG) e a investigação parental das variantes de sequência foi realizada por sequenciamento de Sanger. A investigação parental das CNVs-VUS foi realizada para 19 indivíduos, por CMA com o chip 750K (ThermoFisher®) e analisados utilizando o Chromosome Analysis Suit (ChAS - version 4.0.0.385 (r28959) (ThermoFisher®) (hg19).

Resultados: Na análise do SE foram observadas 22 variantes de sequência clinicamente relevantes em 20 indivíduos (20/35). A análise de segregação realizada em 15 dessas variantes (15/22) levou à reclassificação de cinco delas (5/15). A taxa de diagnóstico do SE, incluindo as variantes de classes IV e V, foi de 40% (14/35), com predomínio de variantes de novo em genes de herança autossômica dominante. Quanto à investigação parental das CNVs-VUS, alguns indivíduos apresentaram duas CNVs classificadas como VUS (6/35), sendo que 16/19 pacientes tiveram alguma CNV-VUS herdada e 3/19 pacientes tiveram CNVs-VUS de novo. Entretanto, de acordo com as recomendações atuais para classificação de CNVs, do ACMG e Clinical Genome Resource (ClinGen) de 2020, em nenhum desses indivíduos foi possível a reclassificação das CNVs-VUS. Assim não houve aumento na taxa de diagnóstico.

Conclusão: Esses resultados reforçam a recomendação do SE como primeiro teste diagnóstico para este grupo de indivíduos. Esses resultados sugerem que, para os indivíduos com CNVs-VUS identificadas por CMA, o SE deveria substituir ou ser realizado antes da investigação parental das CNVs-VUS, devido ao maior rendimento diagnóstico.

P-271 - “RELATO DE CASO DE SÍNDROME DE FANCONI BICKEL COMO CAUSA RARA DE RAQUITISMO”

ANA CECÍLIA MENEZES DE SIQUEIRA (IMIP), MANUELLA GALVÃO DE OLIVEIRA (IMIP), KATARINA MACIEL ABATH (IMIP), MARINA ACIOLY CAVALCANTI DE ALBUQUERQUE (FPS), JEAN DAVISON DA SILVA SOUSA (FPS)

Introdução: A síndrome de Fanconi-Bickel (FBS) é uma condição genética autossômica recessiva caracterizada pelo acúmulo de glicogênio, principalmente no fígado e rins, causado por mutações no gene SLC2A2 que codifica a GLUT2. A incidência e prevalência de FBS é desconhecida. As características fenotípicas do FBS são heterogêneas. A GLUT2 facilita a difusão da glicose dentro e fora das células de diversos órgãos. Observa-se aumento da glicose intracelular e inibe a degradação do glicogênio que eventualmente leva à hipoglicemia no estado de jejum e subsequente hepatomegalia. Os sinais e sintomas iniciam-se na infância e incluem diarreia crônica, vômitos, baixa estatura e raquitismo hipofosfatêmico, que normalmente se manifesta entre 3 e 10 meses. A doença óssea metabólica na FBS é atribuível a várias causas que estão indiretamente relacionadas à função GLUT2 aberrante. A Síndrome de Fanconi-Bickel é diagnosticada quando se confirma variantes patogênicas em homozigose ou heterozigose composta no gene SLC2A2. A FBS compartilha características com as Glicogenoses (GSDs), como hepatomegalia, alterações renais, hipoglicemia cetótica em jejum e hiperglicemia pós-prandial. O principal tratamento para a FBS é a dieta em que se remove a glicose e galactose e administra-se pequenas doses de amido de milho com frequência podem estabilizar a concentração de glicose e evitar hipoglicemias.

Objetivos: Paciente do sexo masculino, 5 anos, pais primos de primeiro grau. Sem intercorrências pré natais, encaminhado com história desde o nascimento de alterações ósseas, nefropatia, hepatomegalia e alterações de transaminases. Chega com radiografia de esqueleto evidenciando osteopenia difusa. Apresentou atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, aos 4 anos foi diagnosticado com raquitismo. Ao exame apresentava baixa estatura, abdômen globoso com fígado em torno de 4 cm abaixo de rebordo costal direito, tórax em sino, clavículas salientes, punhos alargados e voz anasalada. Investigações dirigidas para mucopolissacaridoses (MPS), que descartaram MPS tipo IIIA, IIIB, IIIC, IVA, IVB e VII. Ultrassonografia de abdômen total com fígado de dimensões aumentadas e Ultrassonografia das vias urinárias, com focos puntiformes hiperecogênicos no centro das pirâmides renais. Painel para raquitismo hipofosfatêmico sem variantes que justifiquem o quadro clínico e perfil cromatográfico de aminoácidos sem alterações significativas.

Resultados: Por fim, o sequenciamento de exoma identificou variante patogênica no gene SLC2A2 c.682C>T(p.Arg228*) em homozigose, confirmando o diagnóstico de Glicogenose XI (Síndrome de Fanconi-Bickel).

Conclusão: A síndrome de Fanconi-Bickel deve ser suspeitada em crianças com história clínica, exames e achados laboratoriais sugestivos, uma vez que o diagnóstico e o tratamento precoces são importantes para melhorar a qualidade de vida e reduzir os danos hepáticos, esqueléticos, renais. O diagnóstico deve ser confirmado pela análise de mutação para o gene SLC2A2.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER

P-272 - FREQUENCY OF SECONDARY FINDINGS RECOMMENDED BY THE ACMG IN 1667 EXOMAS IN A PRIVATE LABORATORY IN BRAZIL.

GUSTAVO SPOLADOR (FLEURY), CAROLINE OLIVATI (FLEURY), CHRISTINE CHUNG (FLEURY), RAFAELA SOUZA (FLEURY), JULIANA CARNAVALLI (FLEURY), ISABELLA LIMA (FLEURY), YANCA OLIVEIRA (FLEURY), LARISSA BUENO (FLEURY), WAGNER BARATELA (FLEURY)

Introdução: Secondary findings (SF) correspond to variants found in whole exome sequencing (WES) not related to the initial genetic testing indication, but which are clinically relevant to the patient's medical follow-up. According to the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) recommendations, only pathogenic and likely pathogenic variants found in the appropriate zygosity for the specified diseases are considered SF. The patient or his legal representative should decide whether or not to receive the SF through a consent form. ACMG proposes a list of genes, considered as SF, which is periodically updated since its first publication in 2013. According to current literature, SF has a frequency varying from 1 to 6%.

Objetivos: The objective was to describe the main incidental findings found in a cohort of 1667 WES or WES reanalysis.

Metodologia: Descriptive observational study of ACMG-recommended secondary findings observed in 1667 WES or WES reanalysis performed by a private laboratory between 10/1/23 to 4/3/23. Variants were reported according to ACMG recommendation for SF v.3.1.

Resultados: SF were reported in 18 (1.08%) WES and in one of them, we found 2 different SF. Among them, 5/19 (26%) were related to cardiac diseases, 4/19 (21%) to cancer and 10/19 (53%) to other conditions.

Conclusão: The SF in our WES are extremely important for the clinical management of patients, allowing molecular diagnosis while they are still asymptomatic. In this cohort, we found SF in 1.08% of the 1667 WES analyzed, which is in accordance with the frequencies already described in the literature.

P-273 - ENCURTANDO AS DISTÂNCIAS, AMPLIANDO O ACESSO: OS DESAFIOS PARA A INTEGRALIDADE DO CUIDADO NO TELEACONSELHAMENTO GENÉTICO DA DOENÇA DE WILSON

LAÉRCIO MOREIRA CARDOSO-JÚNIOR (SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE, PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR, UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), RENATA PAVAN ROCHA (UNIDADE DE GASTROENTEROLOGIA E HEPATOLOGIA PEDIÁTRICA, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), EMILLY DE JESUS GARCIA ATAÍDE (SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE, PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR, UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), TACIANA SEIXAS MAIA DA SILVA (SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), RODRIGO ROSA DE STEFANI (SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), CLARA CAMACHO DOS REIS (SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE, PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR, UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), FABIANO DE OLIVEIRA POSWAR (SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), CAROLINA FISCHINGER MOURA DE SOUZA (SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), SANDRA MARIA GONÇALVES VIEIRA (UNIDADE DE GASTROENTEROLOGIA E HEPATOLOGIA PEDIÁTRICA, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), IDA VANESSA DOEDERLEIN SCHWARTZ (SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE)

Introdução: A doença de Wilson é um distúrbio hereditário do metabolismo do cobre, de herança autossômica recessiva, associada a variantes no gene ATP7B, e perda de função da proteína que medeia a excreção de cobre na bile e que fornece cobre para a síntese de ceruloplasmina funcional. Em consequência, ocorre a sobrecarga de cobre no fígado, sistema nervoso central e em outros órgãos, relacionados às manifestações clínicas multissistêmicas da doença. Este relato de experiência aborda uma situação clínica de assistência à pessoa com Doença de Wilson, com o emprego da telemedicina para realização de aconselhamento genético.

Objetivos: Trata-se do caso de um paciente masculino, pardo, de 12 anos de idade, proveniente do Amapá e residente em Santa Catarina, com história de hepatopatia crônica de 1 ano de duração, sendo afastadas etiologias infecciosas ou autoimunes. Foi transferido para acompanhamento especializado com Hepatologia Pediátrica e Genética Médica no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Após investigação extensa, recebeu o diagnóstico clínico, laboratorial e molecular de Doença de Wilson, sendo iniciado tratamento com penicilamina, conforme preconizado pelo Protocolo Clínico e as Diretrizes Terapêuticas (PCDT). O processo de aconselhamento genético do probando e familiares mostrou-se desafiador a partir das seguintes problemáticas: a) vulnerabilidade socioeconômica da família, b) configuração familiar complexa, c) distâncias geográficas entre probando, familiares e equipe, c) presença de irmã do probando em risco. Dessa forma, além da abordagem presencial e hospitalar, foram realizados teleatendimentos em diferentes momentos e plataformas para disponibilização de informações clínicas, aconselhamento genético da família e rastreamento de familiar em risco, com investigação laboratorial mediada à distância.

Conclusão: O aconselhamento genético é um processo de comunicação que permite o compartilhamento de informações genéticas para pessoas e suas famílias, etapa fundamental do cuidado integral em genética médica. Pressupõe a utilização de diferentes tecnologias, sendo que a telemedicina pode auxiliar em situações que envolvem distância geográfica e dificuldade de acesso a serviços de saúde. A experiência relatada exemplificou como o emprego da telemedicina permitiu minimizar parte destas adversidades, ampliando o acesso à atenção em genética médica para esta família. Nesse sentido, salienta-se o potencial desta tecnologia como instrumento de fortalecimento da Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no Sistema Único de Saúde (SUS).



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER

P-274 - DECIFRANDO OS DANOS À MAQUINARIA DE REPARO DO DNA NO MIELOMA MÚLTIPLO: UMA ANÁLISE COMPUTACIONAL

LAURA DE SOUSA LOPES (LABORATORIO DE MUTAGENESE, DEPARTAMENTO DE GENETICA, INSTITUTO DE CIENCIAS BIOLOGICAS, UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIAS), THAYS MILLENA ALVES PEDROSO (LABORATORIO DE MUTAGENESE, DEPARTAMENTO DE GENETICA, INSTITUTO DE CIENCIAS BIOLOGICAS, UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIAS), HEMILY GONÇALVES RIBEIRO (LABORATORIO DE MUTAGENESE, DEPARTAMENTO DE GENETICA, INSTITUTO DE CIENCIAS BIOLOGICAS, UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIAS, HOSPITAL ARAUJO JORGE), MILLER CALDAS BARRADAS (LABORATORIO DE MUTAGENESE, DEPARTAMENTO DE GENETICA, INSTITUTO DE CIENCIAS BIOLOGICAS, UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIAS), DANIELA DE MELO E SILVA (LABORATORIO DE MUTAGENESE, DEPARTAMENTO DE GENETICA, INSTITUTO DE CIENCIAS BIOLOGICAS, UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIAS), IANE DE OLIVEIRA PIRES PORTO (NÚCLEO DE PESQUISA DA FACULDADE DE MEDICINA DE APARECIDA, FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE DE RIO VERDE – CAMPUS APARECIDA, LABORATORIO DE MUTAGENESE, DEPARTAMENTO DE GENETICA, ICB, UFG)

Introdução: O mieloma múltiplo (MM) é um tipo de câncer que acomete os plasmócitos, podendo acarretar anemia, leucopenia e algumas vezes sem sintomatologia, sendo melhor investigado quando se detecta uma gamopatia monoclonal de significado incerto. Além disso, o MM é um tipo de tumor geralmente associado à exposição ocupacional a uma mistura complexa de agrotóxicos. Logo, como o estado de Goiás é um estado agrícola, esse estudo avaliou genes associados ao sistema de reparo em dois agricultores goianos diagnosticados com MM (uma mulher de 45 anos, exposta ocupacionalmente a herbicidas e um homem de 58 anos, exposto a herbicida e inseticidas). Ambos sem hábitos tabagistas e etilistas e com baixa frequência de uso dos equipamentos de proteção individual (EPI).

Objetivos: Investigar os principais mecanismos de reparo do DNA associados ao fenótipo tumoral em MM.

Metodologia: Neste estudo usamos duas intersecções gênicas – uma de 266 genes provenientes dos pacientes estudados com os 234 genes associados ao de reparo do DNA, totalizando 5 genes, e a segunda entre os 234 genes de reparo e os 19.482 genes com análises de mutação somática simples em 959 amostras de MM disponíveis no GDC Data Portal. Com as lista de genes em intersecção, realizamos uma análise de enriquecimento de vias e reações metabólicas em Reactome e KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes) e de termos de Ontologia Gênica (GO) - as duas últimas usando a plataforma DAVID Bioinformatics Resources. Usando o algoritmo ClueGO, implementado no software Cytoscape, realizamos análises de interações de vias de dano e reparo em nível molecular, e vias metabólicas disponíveis no KEGG.

Resultados: As análises de enriquecimento de vias e reações metabólicas em Reactome e KEGG, nos dois conjuntos de genes, mostraram hiper-representatividade significativa de genes associados à maquinaria de reparo por recombinação homóloga – fato que corrobora com a presença de aberrações cromossômicas observadas no MM, resultado de quebras em fita dupla e modificações do gene ATM. Eventos relacionados a alterações do sistema de reparo por excisão de bases também foram bastante significativos. A análise de interação de vias mostrou significância em processos biológicos associados à resposta celular a estímulos de danos ao DNA, ciclo celular e sua regulação e transição de fase, bem como processos de resposta à quebra em dupla-fita.

Conclusão: Genes associados ao reparo do DNA apresentam-se como diretamente relacionados com o fenótipo de MM e, muito provavelmente, ao seu desenvolvimento e progressão. A instabilidade genética, acompanhada de alterações em agentes reguladores da progressão do ciclo celular e da maquinaria de reparo usada em quebras da dupla fita, como o reparo por recombinação homóloga parecem ser os principais contribuintes para a formação do fenótipo tumoral em MM. Por fim, conhecer o perfil das falhas associadas ao reparo do DNA, nos ajuda a compreender melhor a etiologia do MM, bem como a direcionar estudos futuros para terapias mais eficientes.

P-275 - CHALLENGES WITH INCIDENTAL FINDINGS IN TYR DURING GENETIC CANCER RISK ASSESSMENT.

FERNANDA TERESA DE LIMA (HIAE), LETICIA TANIWAKI (HIAE), RITA DE CASSIA LIMA (HIAE), ROSEMAR MACEDO SOUZA RAHAL (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS), DONATO CALLEGARO FILHO (HIAE), TALISSA ANTONIO CAVALARIERI (REDE D'OR), SILVIO EDUARDO BROMBERG (HIAE), JANAÍNA PONTES BATISTA CASSOLI (HIAE)

Introdução: Introduction: TYR deleterious variants in heterozygosity are associated with a slight increased risk of cutaneous melanomas and basal cell carcinomas (OR 1,21) and may increase the risk of actinic keratoses, regardless of skin color. There are no defined prevention and oncological surveillance protocols in this gene. Biallelic deleterious variants are associated with IA and IB3 oculocutaneous albinism.

Objetivos: Objectives: To discuss challenges in counseling 9 female patients with different incidental heterozygous variants in TYR found in multigene panel.

Metodologia: Methodology: Medical record review.

Resultados: Case reports: Breast cancer patients – All with pathogenic variant TYR:c.1217C>T,p.(Pro406Leu). 1, 70y, invasive breast cancer, HR+, HER2- at 51y, family history of glioblastoma, prostate cancer, and pleomorphic sarcoma. 2, 49y, bilateral breast cancer HR+, HER2- at 45y, family history of prostate cancer, squamous carcinoma, thyroid cancer, Hodgkin lymphoma, pituitary adenoma. 3, 48y, in situ breast cancer, HR+, HER2 +, family history of hepatocarcinoma. 4, 43y, invasive right breast cancer, HR+, HER2-, family history of leukemia, breast cancer, skin cancer. Gynecologic patients - 5, 41y, endometrioid ovarian cancer at 40y, pathogenic variant TYR:p.(Pro406Leu), family history of multiple myeloma, non-Hodgkin lymphoma and breast cancer. 6, 43y, mucinous carcinoma of the vagina at 41y, pathogenic variant TYR:c.1467dup, p.(ala490Cysfs*20), family history of basal cell carcinoma, pancreatic cancer, CNS tumor, breast and thyroid cancer, colorectal cancer. Asymptomatic patients – 7, 36y, probable pathogenic variant TYR:c.1456del,p.(Ala486Profs*11), family history of bilateral ovarian cancer breast cancer RH+, HER2-. 8, 44y, Ashkenazi Jewish, pathogenic variant TYR:c.1037-7T>A,p.(?), family history of AML and cutaneous melanoma, breast cancer, non-Hodgkin lymphoma, pancreatic cancer and BRCA2 and CHEK2 deleterious variants. 9, 59y, pathogenic TYR:c.1352A>G,p.(Tyr451Cys), family history of colorectal cancer, lymphoma, pleural carcinoma, endometrial and thyroid cancer, non-Hodgkin lymphoma, breast cancer, skin cancer.

Conclusão: Final comments: TYR is a moderate penetrance gene and the most common variant found, TYR:(p.Pro406Leu), is present in population databases (gnomAD 1.1%), which may explain why it was so commonly found. TYR variants did not explain the personal or familial cancer history of the patients seen but incited genetic cancer and reproductive counseling. Recommendation of photoprotection and dermatological surveillance of suspected lesions, reproductive counseling of possible risk of oculocutaneous albinism, and additional screening with expanded multigene panel of affected family members were proposed for all patients.

P-276 - GENÉTICA DA SURDEZ NEUROSENSORIAL EM COMUNIDADES DO NORDESTE DO ESTADO DO PARÁ

WEMILLY VINHOTE SARRAZIN (LABORATÓRIO DE ERROS INATOS DO METABOLISMO, ICB / UFPA), ROSANY DE OLIVEIRA LISBOA (LABORATÓRIO DE ERROS INATOS DO METABOLISMO, ICB/UFPA), MARCELLA VIEIRA BARROSO MONTENEGRO (LABORATÓRIO DE ERROS INATOS DO METABOLISMO, ICB / UFPA), THAYNE KOWALSKI (SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), LAVINIA SCHÜLER-FACCINI (SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), MARIA DAS GRAÇAS ALVES-SANTANA (MUSEU PARAENSE EMÍLIO GOELDI), JOÃO FARIAS GUERREIRO (LABORATÓRIO DE GENÉTICA HUMANA E MÉDICA, ICB/UFPA), LUIZ CARLOS SANTANA-DA-SILVA (LABORATÓRIO DE ERROS INATOS DO METABOLISMO, ICB / UFPA)

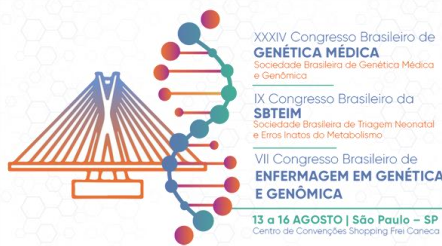
Introdução: A surdez neurosensorial apresenta uma frequência mundial de 1:1000 recém-nascidos na fase pré-lingual, 60% dos casos de surdez são hereditárias, 30% adquiridas e 10% de etiologia idiopática. Os fatores hereditários explicam 30% das formas síndrômicas e 70% das causas não-sindrômicas, a qual a maioria dos casos tem natureza neurosensorial. Variantes no gene GJB2 (conexina 26), são consideradas responsáveis por 10% a 20% de todas as perdas auditivas neurosensoriais, bem como são responsáveis por aproximadamente 50% das formas não síndrômicas. Nas comunidades de Mocoóca e Fortalezinha, localizadas no Nordeste do Estado do Pará, existem relatos de várias famílias com pelo menos um caso de surdez.

Objetivos: Investigar a genética da surdez nas comunidades acima citadas, através da utilização do histórico familiar junto com os métodos de investigação molecular.

Metodologia: Para investigação familiar foram realizadas entrevistas, bem como foram aplicados formulários para registro de informações. Para cada núcleo familiar foi construído um heredograma, estes posteriormente foram unificados em uma árvore genealógica. Para investigação genética molecular, foi coletada amostra de mucosa bucal de um único indivíduo com surdez, este material genético foi submetido ao painel de surdez hereditária para 107 genes relacionados à surdez genética, através da técnica de Sequenciamento de Nova Geração (NGS) com o equipamento Illumina HiSeq, seguido da análise bioinformática no software Abracadabra®. Estes processos foram realizados em parceria com laboratório privado.

Resultados: No total, foram 380 indivíduos registrados, sendo 20 com surdez, apresentando uma frequência de 5,3%. A população destas localidades está estimada em 700 moradores, portanto a frequência de surdez (2,9%) é 28 vezes maior em comparação com a frequência mundial. As informações do heredograma apontam para um padrão de herança autossômica recessiva. Na análise molecular do indivíduo com surdez, foi encontrada uma nova variante bastante rara, c.4606C>T, no gene MYO15A. A variante encontra-se em homozigose, apresenta um padrão autossômico recessivo e promove a substituição do aminoácido arginina na posição 1536 (p.Arg1536*) por um códon de parada da tradução proteica, resultando assim em um prejuízo no funcionamento regular da proteína Miosina XV, a qual é essencial para a organização da actina nas células ciliadas da cóclea.

Conclusão: A importância das investigações realizadas, as quais sinalizam para surdez genética não síndrômica neurosensorial, fornece dados que podem explicar a elevada ocorrência de surdez nestas comunidades. A partir destes achados é possível assegurar informações sobre os aspectos genéticos e moleculares da surdez não síndrômica, além de aconselhamento genético e políticas de saúde apropriadas para esta população analisada.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER

P-277 - OBSTACLES IN THE MOLECULAR DIAGNOSIS OF CYSTIC FIBROSIS: A CASE REPORT

CLARA CAMACHO DOS REIS (HCPA), AMARO FREIRE DE QUEIROZ JUNIOR (HCPA), RODRIGO ROSA DE STEFFANI (HCPA), TACIANA SEIXAS MAIA DA SILVA (HCPA), EMILLY DE JESUS GARCIA ATAIDE (HCPA), LAÉRCIO MOREIRA CARDOSO JUNIOR (HCPA), MARIA TERESA VIEIRA SANSEVERINO (HCPA)

Introdução: Introduction:

Cystic fibrosis (CF) affects over 160,000 people worldwide. This disorder is caused by biallelic mutations in the CFTR gene, which encodes a chloride channel responsible for controlling ion and water secretion in epithelial tissue. CF symptoms range from meconium ileus in the neonatal period to pancreatic insufficiency, recurrent respiratory infections and respiratory failure requiring lung transplantation. The challenges of using molecular approaches after initial Newborn Screening (NBS) has resulted in the concept of CF screen positive, inconclusive diagnosis (CFSPID) in Europe and CF-related metabolic syndrome (CFRMS) in the US for monoallelic variants in children with abnormal sweat Cl.

Objetivos: Case Report. We report the case of a 2 year-old male born from a non-related caucasian couple at 37 weeks via C-section after a high risk pregnancy due to placental disorder. The couple had two other children who were underweight, presented chronic diarrhea and died undiagnosed at 5 and 6 months of age due to respiratory infections. Given this history and an altered NBS (but normal sweat test), the child underwent a Next-Generation Sequencing (NGS) gene panel that covered CFTR with no variants reported, at 30 days of age. Later, Whole Exome Sequencing was performed at 3 months-old and only a heterozygous p.Phe508del variant was identified. Meanwhile, he began having trouble gaining weight since and started displaying symptoms of pancreatic insufficiency. Only in his eighth month he presented a sweat test with Cl of 76 mmol/L and was referred to a CF treatment center. At that point he displayed both pancreatic and respiratory symptoms of CF. At 14 months the patient had his first pulmonary exacerbation requiring inpatient treatment. The patient underwent further investigation with Sanger analysis for the intronic variant c.2989-313A>T, not covered by the NGS technique and with Multiplex Ligation dependent Probe Amplification for CFTR both with negative results. Currently, the patient has a Whole Genome Sequencing result pending and remains being successfully treated for CF at our center, despite having a second respiratory infection needing inpatient care in May, 2023.

Conclusão: Discussion: According to the CFTR2 database there are 719 CF-causing variants identified to date, Although there's still debate whether some variants are capable of causing late forms of CF. In the case of CFRMS and CFSPID, 40 percent will develop CF phenotype later. This case dives even further into the obstacles of molecular diagnosis in CF, not only because a second variant wasn't identified despite the use of 3 methods, but also because it questions the policies for variant report and whether molecular diagnosis should be established to begin management in high suspicion cases.

Conclusion

Despite the advances in CF screening, molecular diagnosis and variant curation, there's still challenges to be overcome in timely diagnosing CF.

P-278 - AVALIAÇÃO DE UM ALARME DE AUMENTO DE NASCIMENTOS COM HÉRNIA DIAFRAGMÁTICA EM HOSPITAL TERCIÁRIO NO SUL DO BRASIL EM 2022

JORDY GUIMARÃES COSTA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), JÚLIA CORDEIRO MILKE (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), JÚLIA KERSTING CHADANOWICZ (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), LAUREM OLIVEIRA E SILVA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), LAURA FERRARESE BRUM (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), BÁRBARA POLI (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), LAVÍNIA SCHULER-FACCINI (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), JULIO CESAR LOGUERCIO LEITE (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE)

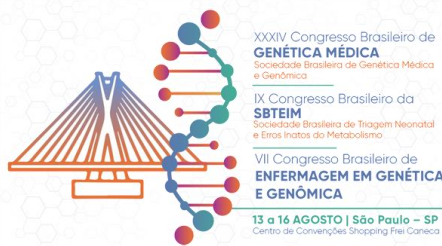
Introdução: A hérnia diafragmática é uma anomalia congênita rara em que há um defeito de desenvolvimento do diafragma, com herniação do conteúdo abdominal para o tórax, de etiologia multifatorial e de elevada letalidade em sua forma mais grave. Dados do ECLAMC (Estudo Latino Americano de Malformações Congênitas) estimam a incidência de 1:3.700 na América Latina. Em 2022, sete casos foram relatados no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) onde o número de nascimentos totais foi de 2.891, com uma incidência 1:413, ou seja quase 100 vezes acima do esperado na população referência do ECLAMC.

Objetivos: Avaliar se o aumento na incidência de casos de hérnia diafragmática no HCPA refletia um aumento real na incidência desta malformação congênita no estado do Rio Grande do Sul (RS), e quais foram os fatores associados a esse aumento.

Metodologia: Estudo observacional transversal retrospectivo, realizado através do banco de dados do Programa de Monitoramento de Defeitos Congênitos do HCPA, hospital colaborador do ECLAMC. Também foi feita uma busca no DATASUS, com os dados do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC) acerca dos nascimentos no RS com o CID-10 Q790 nos anos de 2019-2021. Uma busca no Sistema de Informação de Mortalidade (SIM) foi realizada, incluindo o CID-10 Q790 como causa básica do óbito ou causa associada, para óbitos fetais e mortalidade de nascidos vivos até um ano de idade no RS.

Resultados: Em 2022, ocorreram 2.891 nascimentos no HCPA, sendo que sete desses recém-nascidos tinham diagnóstico de hérnia diafragmática congênita (incidência de 1:413). O HCPA tem um serviço de referência para Medicina Fetal, e, dos sete casos identificados, seis foram referidos por outros centros já com diagnóstico pré-natal de hérnia diafragmática. Com isso, um alarme dentro do HCPA foi afastado. Mesmo assim, havia um aumento de casos referidos comparativamente aos anos anteriores, uma vez que em 2020 ocorreram 4 casos, e em 2021 ocorreu 1 caso. A pergunta então era se este aumento de referências ao HCPA refletiria um aumento de casos do estado do RS como um todo. Como nos dados do SINASC o registro do CID Q790 (hérnia diafragmática) é subestimado [19 casos em 2021 (1:6.548), 15 casos em 2020 (1:8.676) e 12 casos em 2019 (1:11.216)], foi feita uma busca no SIM para óbitos fetais e mortalidade de nascidos vivos até um ano de idade em todo o estado. A procura incluiu o CID-10 Q790 como causa básica do óbito ou causa associada. Desde 2015 observou-se a seguinte distribuição de óbitos fetais e infantis com hérnia diafragmática: 2015 = 21 (1:7.064), 2016 = 21 (1:6.733), 2017 = 30 (1:4.718), 2018= 31 (1:4.517), 2019 = 20 (1:6.729), 2020 = 23 (1:5.658), 2021 = 18 (1:6.912), 2022 = 17 (1:6.621).

Conclusão: Esta análise permitiu descartar o alarme de aumento do número de casos de hérnia diafragmática no RS no ano de 2022. A possível explicação do aumento de referências com relação aos dois anos anteriores foi a do fechamento parcial dos atendimentos do HCPA em virtude da pandemia de Covid-19.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER

P-279 - THE COMMON AMONG THE RARE: MOST FREQUENT MITOCHONDRIAL VARIANTS AT A PRIVATE GENOMIC LABORATORY

CAROLINE OLIVATI (FLEURY), GUSTAVO MARQUEZANI SPOLADOR (FLEURY), CHRISTINE HSIAOYUN CHUNG (FLEURY), ISABELLA RAMOS LIMA (FLEURY), JULIANA EMILIA PRIOR CARNAVALLI (FLEURY), RAFAELA ROGERIO FLORIANO DE SOUZA (FLEURY), WAGNER ANTONIO DA ROSA BARATELA (FLEURY)

Introdução: Mitochondrial conditions are the most phenotypically wide between genetic field. The clinical presentation includes neonatal and infant, childhood and adult onset with typical manifestations according the age group. In the neonatal and infant periods, congenital lactic acidosis is the most frequent presentation, following by Leigh syndrome in childhood. A little further, in adolescence, Kearns-Sayre syndrome, mitochondrial encephalopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS), myoclonic epilepsy with ragged red fibers (MERRF), neuropathy-ataxia-retinitis pigmentosa (NARP), mitochondrial neurogastrintestinal encephalomyopathy (MNGIE) and myoclonic epilepsy, myopathy and sensory ataxia (MENZA) are classical phenotypes of this age group. In the adult context, more than 50% of mitochondrial disorders are caused by mtDNA mutations and have as their representatives maternally inherited diabetes and deafness and progressive external ophthalmoplegia (PEO). The homoplasmic variant m.1555A>G predisposes to sensorineural hearing loss related to aminoglycoside exposition, the m.3243A>G variant was widely associated to MELAS, as soon as m.10158T>C and m.3271T>C variants, although some individuals never develop symptoms, m.11778G is one of variants causative of LHON, while m.8344A>G was detected in 80% of MERRF cases.

Objetivos: The objective of this study was to identify the most frequent variants observed at a cohort of patients with clinical suspicion of mitochondrial condition.

Metodologia: It was performed a retrospective evaluation of positive next generation tests (exome and panels) for mitochondrial diseases at a private genomic laboratory in Brazil.

Resultados: The most frequent mitochondrial variants were: NC_012920.1(MT-RNR1):m.1555A>G in 50% of cases and presenting homoplasmy in 46% of them, NC_012920.1(MT-TL1):m.3243A>G in 25% of cases and presenting a heteroplasmy ranging from 3 to 72%, NC_012920.1(MT-ND4):m.11778G>A in 14,3% of cases and presenting one case of homoplasmy and the others a heteroplasmy rate from 4 to 92%, NC_012920.1(MT-TL1):m.3271T>C in 3,5% of cases with heteroplasmy rate of 35%, NC_012920.(MT-TK)1:m.8344A>G in 3,5% of cases with heteroplasmy rate of 92%, and NC_012920.1(MT-ND3):m.10158T>C observed in 3,5% of cases with heteroplasmy rate of 35%.

Conclusão: The variants most common identified in this study were the same of scientific literature mainly in context of clinical presentation and plasmic state. Nevertheless, it is important to highlight the limitations of NGS technique especially in some deletions such as those described in Kearns-Sayre syndrome, requiring the complementation with orthogonal methodology.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER

P-280 - HEREDITARY BREAST AND OVARIAN CANCER SYNDROME (HBOC) DIAGNOSIS IN A BRAZILIAN PUBLIC HOSPITAL: PREVALENCE OF GERMLINE MUTATIONS AND ASSOCIATED FACTORS

MARINA CANDIDO VISONTAI CORMEDI (LABORATÓRIO TRANSLACIONAL DE ONCOLOGIA, DEPARTAMENTO DE ONCOLOGIA CLÍNICA, FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), PAULO VICTOR ZATTAR RIBEIRO (DEPARTAMENTO DE GENÉTICA, HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), LISANDRA LETÍCIA PALARO (DEPARTAMENTO DE GENÉTICA, HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), GABRIELA VERA RODRIGUEZ (DEPARTAMENTO DE GENÉTICA, HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), CAROLINA ALMEIDA SILVA BALLUZ (DEPARTAMENTO DE GENÉTICA, HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), EDUARDO JOSÉ PEREIRA NAVES (DEPARTAMENTO DE GENÉTICA, HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), VITÓRIA BEZERRA DE SÁ ZANLUCHI (DEPARTAMENTO DE GENÉTICA, HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), VICTOR EVANGELISTA DE FARIA FERRAZ (DEPARTAMENTO DE GENÉTICA, FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO)

Introdução: Identification of individuals with hereditary cancer syndrome have a great impact in cancer prevention, screening and, more recently, treatment. Nevertheless, access to germline genetic testing in the Brazilian Universal Healthcare System is extremely limited. Therefore, detailed clinical information of cancer patients referred for genetic counseling in a real-life setting is scarce.

Objetivos: We aim to characterize a cohort of patients referred for genetic counseling that underwent genetic testing in a public outpatient cancer genetics clinic.

Metodologia: This study was approved by the Institutional Ethics Committee. In this retrospective observational study, we retrieved clinical, pathological and molecular features of 130 individuals that underwent germline testing by Next-Generation Sequencing of a commercial panel (25 genes) donated by Fleury Genômica and Illumina Inc. to Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. These individuals were followed in an outpatient cancer genetics clinic and fulfilled testing criteria from the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guideline for Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic (Version 1.2022). Data collection was performed using a structured questionnaire in REDCap and data analysis was conducted in R.

Resultados: Out of 313 patients with breast, ovarian and/or pancreatic cancer initially screened to be tested, we selected 130 based on vital status, previous genetic testing, fulfilling NCCN criteria, time from first visit to genetics clinic and availability to return to hospital for sample collection. Out of 130 patients tested (128 females, mean age 49.1 years), 122 had breast cancer, 6 had ovarian cancer and 2 had pancreatic cancer. We identified 36 (26.7%) individuals with a germline pathogenic or likely pathogenic variant (PV) and 29 (22.3%) with a variant of uncertain significance in evaluated genes. Five PV occurred in >1 patient (BRCA1:c.3331_3334del, N=4, BRCA1:c.5266dup, N=4, BRCA2:c.156_157insAlu, N=2, BRCA2:c.3046G>T, N=2, and TP53:c.1010G>A, N=3) and one patient had 2 PV (NF1:c.499_502del and ATM:c.856C>T). Factors associated with detection of PV were triple-negative breast cancer (OR 5.00 95%CI 2.06-12.14) and at least one first-degree relative with breast, ovarian or pancreatic cancer (OR 2.56 95%CI 1.07-6.09). Interestingly, demographic features, age at cancer diagnosis and bilateral breast cancer were not associated with PV in this cohort. Clinical stage at diagnosis was also similar between groups.

Conclusão: We identified 36/130 (26.7%) individuals with at least one PV in a cancer predisposing gene. Factors associated with hereditary cancer diagnosis were triple-negative breast cancer and first-degree relative with breast, ovarian or pancreatic cancer, but not age at diagnosis or bilaterality. These results contribute to understanding HBOC epidemiology in the Brazilian public health system.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER

P-281 - DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DE TESTE MOLECULAR PARA A IDENTIFICAÇÃO DAS PRINCIPAIS ALTERAÇÕES GENÉTICAS RELACIONADAS AO DIAGNÓSTICO DE ALFA-TALASSEMIA

LARISSA BRUSSA REIS (GRUPO DE PESQUISA E DESENVOLVIMENTO DO GRUPO FLEURY), NATHALYA CRISTINA LAVELLE (GRUPO DE MÉTODOS HEMATOLÓGICOS DO GRUPO FLEURY), EDGAR GIL RIZZATTI (DIRETORIA EXECUTIVA, MÉDICA E TÉCNICA DO GRUPO FLEURY), MARIA CAROLINA TOSTES PINTÃO (GRUPO DE PESQUISA E DESENVOLVIMENTO DO GRUPO FLEURY), ANA MARIA FRAGA (GRUPO DE PESQUISA E DESENVOLVIMENTO DO GRUPO FLEURY)

Introdução: As hemoglobinopatias ocupam lugar de destaque dentre as doenças genéticas mais prevalentes no mundo. Segundo a Organização Mundial da Saúde, cerca de 270 milhões de pessoas possuem variações genéticas que sintetizam hemoglobinas anômalas que podem se combinar de diferentes formas, gerando consequências que variam de imperceptíveis a letais. A hemoglobina é formada por quatro cadeias que podem ser do tipo alfa ou não alfa, e os efeitos genéticos que afetam diretamente a taxa de produção das cadeias de globina alfa dão origem a alfa-talassemia. As cadeias defeituosas de alfa globina ocasionam diminuição do transporte de oxigênio no sangue, e a variabilidade de sintomas dos quadros de alfa-talassemia está ligada com a quantidade dessas cadeias. As variantes genéticas mais comuns causadoras de alfa-talassemia são deleções de 3,7 kilobases (alfa 3,7) e deleções de 4,2 kilobases (alfa 4,2). Ambas deleções podem ocorrer com diferentes pontos de quebra, sendo a deleção alfa 3,7 a mais frequente entre os brasileiros.

Objetivos: A identificação dessas regiões é definitiva para o diagnóstico da doença, e o objetivo deste trabalho foi desenvolver e validar um teste automatizado para uso no âmbito de rotina de diagnóstico molecular que visa a identificação dos diferentes pontos de quebra das deleções mais comuns, da variante pontual mais comum (Hb Constant Spring), bem como das deleções raras ou ainda não descritas, relacionadas a alfa-talassemia.

Metodologia: A metodologia desenvolvida utiliza 100ng de DNA e se divide em duas etapas: uma reação PCR Multiplex (chamada GAP PCR) que pode identificar cerca de 60% dos casos positivos, seguida por ensaio Multiplex Ligation Probe Amplification (MLPA), para a busca de deleções raras ou ainda não descritas. Todos os preparos de reações foram validados em fluxo automatizado, com o preparo das placas de reação em pipetador automatizado e uso de planilha de rastreabilidade durante todo o processo. A validação do teste molecular de forma manual contou com 292 amostras descaracterizadas, que apresentavam características hematológicas sugestivas de alfa-talassemia. Para a validação da automação do teste foram usadas 21 novas amostras selecionadas seguindo os mesmos critérios. Todas as amostras da validação manual com resultado negativo no teste de GAP PCR, foram submetidas ao teste de MLPA para exatidão.

Resultados: A validação do teste obteve como resultado 97% de sensibilidade e 100% de precisão, com reprodutibilidade intra e inter ensaio de 100%, tornando o método validado para utilização em análises clínicas.

Conclusão: Como diferencial, o teste apresenta aspectos sustentáveis, como o processamento automatizado das etapas, que permite o processamento de maior número de amostras de uma só vez e a rastreabilidade, que possibilita economia de tempo do analista e segurança do paciente no processamento.

P-282 - RE-CLASSIFICATION OF A SPLICING VARIANT OF UNCERTAIN SIGNIFICANCE IN THE PALB2 GENE WITH DNA AND RNA SEQUENCING: A CASE REPORT

ISRAEL GOMY (GRUPO FLEURY), DEIDIMAR ABREU (INSTITUTO GOIANO DE ONCOLOGIA E HEMATOLOGIA), LEANDRO OLIVEIRA (INSTITUTO GOIANO DE ONCOLOGIA E HEMATOLOGIA), DANIELE PAIXÃO (GRUPO FLEURY), ANDREA KISS (GRUPO FLEURY), ANNELESE BARTH (GRUPO FLEURY), THALITTA LIMA (GRUPO FLEURY), WAGNER BARATELA (GRUPO FLEURY), TERRA BRANNAN (AMBRY GENETICS), RACHID KARAM (AMBRY GENETICS)

Introdução: One of the conundrums of hereditary cancer risk assessment is the appropriate interpretation and follow-up of variants of unknown clinical significance (VUS). The use of simultaneous DNA and RNA next-generation sequencing (NGS) techniques has demonstrated clinical utility in the re-classification of VUS, especially in deep intronic and conserved splicing regions.

Objetivos: A 42 year-old-woman presented with an enlarged axillar node and breast ipsilateral nodule. Core biopsy of both lesions resulted in an invasive ductal carcinoma with positive hormonal receptors enriched with Her-2 amplification. She has received neoadjuvant chemotherapy followed by regional mastectomy, chemotherapy, radiotherapy, Her-2 and hormonal blockage. Her family history was unremarkable, with two elderly 3rd degree relatives with colorectal and prostate cancers. She has undergone a multigene germline panel testing for breast/ovarian cancer and two VUS in the PALB2 gene were detected (c.2996+5G>T and c.2834+4T>C). The assistant physician has ordered a complementary RNA NGS panel from patient's blood that demonstrated that the variant PALB2 c.2996+5G>T is associated with abnormal skipping of PALB2 exon 9. This abnormal splicing event was confirmed through an orthogonal method, NGS of RT-PCR products (RT-PCR seq). Using this RNA evidence has led to the re-classification if this VUS as likely pathogenic according to the ACMG guidelines. Since likely pathogenic variants are clinically actionable, during follow-up, the patient has undergone total bilateral mastectomy.

Resultados: DNA plus RNA sequencing detected the skipping of exon 9 associated with PALB2 c.2996+5G>T, and confirmed by RT-PCR seq (PALB2 r.2835_2996del, p.Ala946_Gly999del). The ACMG criteria used for the re-classification of the variant as likely pathogenic were PS3+PM2+PP3.

Conclusão: The approach of concurrent capture DNA and RNA NGS has improved the diagnostic yield in the detection of pathogenic germline variants in cancer susceptibility genes (Landrith et al. 2020). Moreover, Horton et al. (2022) has demonstrated in a cohort of 43,000 patients that paired DNA and RNA NGS resolved VUS in 305 individuals, resulting in an additional 87 individuals with clinically actionable results. The implementation of DNA and RNA NGS in the hereditary cancer risk assessment has shown that it might impact the clinical management of a substantial proportion of patients - including the patient presented herein - and their family members with the re-classification of VUS.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER

P-283 - PROFOUND GLOBAL DEVELOPMENTAL DELAY ASSOCIATED WITH YOU-HOOVER-FONG SYNDROME

GABRIELA VERA RODRIGUEZ (HCFMRP - USP), MARCELA LOPES DE ALMEIDA (HCFMRP - USP), LISANDRA MESQUITA BATISTA (HCFMRP - USP)

Introdução: The You-Hoover-Fong syndrome is an autosomal recessive disease characterized by a profound delay in neuropsychomotor development, low weight gain, microcephaly, abnormal balance, movement disorder, abnormal movements, ataxia, spasticity and generalized hypotonia, starting from birth . GOALS: To describe a rare familial case of You-Hoover-Fong syndrome.

Objetivos: DESCRIPTION: A 2-year-old male patient was referred to the geneticist at 1 year and 5 months of age due to choking since birth, microcephaly, developmental delay. At 1 year old, he started with difficult-to-control convulsive and myoclonic seizures. On dysmorphological examination, he presents: microcephaly, generalized hypotonia, thin and sparse hair, with an area of alopecia in the occipital region, apparent bitemporal narrowing, macrotia, with pre-auricular pits on the right, anteverted nostrils, long nasolabial philtrum, tent mouth, myoclonus during the assessment. Anthropometry: weight of 5.84kg (smallest p3), height of 70cm (smallest p3) and hp of 38.6cm.

Resultados: A panel of neuromuscular diseases with 2 heterozygous variants in the TELO2 gene - probably pathogenic - was requested. Requested the same panel for parents:
Father with 3 heterozygous variants (1 probably pathogenic and 2 VUS) in the TELO2 gene
Mother with presence of 1 heterozygous variant, probably pathogenic in the TELO2 gene.

Conclusão: You-Hoover-Fong syndrome is very rare with few cases described in Brazil and worldwide. Our patient has 2 variants, each one inherited from a parent, which makes our case even rarer. Unfortunately, the condition is severe and progressive, with only support measures as treatment.

P-284 - ALFAMANOSIDOSE: CARACTERIZAÇÃO FENOTÍPICA DE PACIENTE COM NOVA VARIANTE E PUBERDADE PRECOCE.

MANOEL FLÁVIO ALVES FILHO (UNIDADE ACADÊMICA DE MEDICINA, CCBS, HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ALCIDES CARNEIRO - UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE), DAVI MARTINS FERREIRA LIMA (UNIDADE ACADÊMICA DE MEDICINA, CCBS, HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ALCIDES CARNEIRO - UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE), BRUNO VARELA FERNANDES (UNIDADE ACADÊMICA DE MEDICINA, CCBS, HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ALCIDES CARNEIRO - UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE), LUIZA DA SILVA FERREIRA (UNIDADE ACADÊMICA DE MEDICINA, CCBS, HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ALCIDES CARNEIRO - UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE), VINÍCIUS ALMEIDA DA NÓBREGA (UNIDADE ACADÊMICA DE MEDICINA, CCBS, HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ALCIDES CARNEIRO - UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE), BEATRIZ DE SOUZA ALEXANDRE DE OLIVEIRA (UNIDADE ACADÊMICA DE MEDICINA, CCBS, HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ALCIDES CARNEIRO - UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE), PAULA FRASSINETTI VASCONCELOS DE MEDEIROS (UNIDADE ACADÊMICA DE MEDICINA, CCBS, HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ALCIDES CARNEIRO - UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE)

Introdução: A Alfamanosidose (OMIM 248500) é uma doença de depósito lisossômico, ultrarrara, causada por variantes patogênicas em homozigose ou heterozigose composta no gene MAN2B1 (Mannosidase Alpha Class 2B Member 1), levando à deficiência da enzima alfamanosidase. Clinicamente é caracterizada, em geral, por infecções respiratórias de repetição, baixa estatura, macrocefalia, macroglossia, perda auditiva, hepatoesplenomegalia, declínio cognitivo, disostose múltipla e ataxia.

Objetivos: Paciente do sexo masculino, filho único de pais não-consanguíneos, apresentou atraso no desenvolvimento NPM e pneumonias recorrentes até os 5 anos de idade. Apresenta face grosseira, surdez neurossensorial e de condução, miopia progressiva, DI, marcha atáxica, macrocrania (>P 98), altura de 165 cm (adequada à target height), geno valgo bilateral, pectus carinatum, envergadura > altura, escoliose, pés planos e valgos e hipersonia. Paciente foi investigado pelo cariótipo, CGH array, gene FMR1 e triagem básica para EIM, todos normais. Aos 8 anos, apresentou puberdade precoce central (PPC), quando foi tratado com análogo de GnRH. Ecocardiograma, USG abdominal e RNM do encéfalo: normais. Aos 29 anos, apresentando distúrbios psiquiátricos, teve o diagnóstico de Alfamanosidose pela identificação de variante em homozigose, chr19:12.647.567 G > T (ou alternativamente c.2696C>A - ENST00000456935), que promove a substituição do aminoácido serina na posição 899 por um códon de parada (p.Ser899*), nunca previamente descrita na literatura. A dosagem da atividade da alfamanosidase foi 2,5 nmol/h/mg PTN (60 a 400 nmol/h/mg PTN).

Conclusão: O paciente apresentou uma variante nunca descrita no gene MAN2B1 e sinais clássicos da Alfamanosidose, destacando-se, no entanto, não apresentar baixa estatura e ter apresentado PPC, um achado descrito pela primeira vez neste relato de caso, mas já observado em pacientes com outras doenças lisossômicas. Autores sugerem que a PPC pode ocorrer potencialmente em qualquer distúrbio metabólico em que haja acúmulo de substratos não metabolizados em excesso na substância branca do cérebro, o que geraria pulsos de GnRH, danificando suas vias inibitórias. Na Alfamanosidose há grande variabilidade fenotípica, mesmo entre irmãos com genótipos idênticos. O tratamento específico da Alfamanosidase com reposição enzimática (alfavelamase) tem sido preconizado, mesmo na fase adulta. A variante descrita do gene MAN2B1 em paciente com quadro clínico típico da Alfamanosidose é possivelmente uma nova variante, considerando a combinação do mecanismo molecular, com interrupção precoce da tradução proteica, características da região onde ela se encontra e comprovação bioquímica de deficiência da atividade da alfamanosidase. A ocorrência de PPC em um paciente com nova variante no gene MAN2B1 deve ser uma associação fortuita, já que PPC foi observada em pacientes com outras doenças lisossômicas de depósito.

P-285 - ATROFIA MUSCULAR ESPINHAL COM DESCONFORTO RESPIRATÓRIO TIPO 1: RELATO DE CASO

GUSTAVO RODRIGUES PAULO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE), LUIZA DA SILVA FERREIRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE), DAVI MARTINS FERREIRA LIMA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE), VINÍCIUS ALMEIDA DA NÓBREGA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE), ROGÉRIO ALMEIDA SANTOS FILHO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE), TALITA OLIVEIRA LIMA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE), PAULO MARCELO BEDAQUE CAVALCA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE), LÍCIA GOMES DA SILVA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE), RAYANA ELIAS MAIA (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ALCIDES CARNEIRO)

Introdução: A atrofia muscular espinhal com desconforto respiratório tipo 1 (SMARD1, OMIM604320) é uma doença genética neurodegenerativa cuja manifestação inicial é o desconforto respiratório secundário à paralisia diafragmática irreversível, evoluindo com atrofia de membros superiores e músculos distais, sobretudo mãos e pés. Trata-se de uma entidade nosológica distinta da atrofia muscular espinhal (AME), embora seja frequentemente confundida com ela nos estágios iniciais da doença.

Objetivos: Paciente de 1 ano, terceira gestação de casal consanguíneo, com baixa movimentação fetal durante a gestação, nasceu com 34 semanas e pequeno para a idade gestacional. A mãe é hipertensa, desenvolveu diabetes gestacional e oligodrômio durante o parto. Tem história familiar de irmão com condições de nascimento semelhantes, o qual faleceu aos 3 meses de vida devido a quadro de pneumonia broncoaspirativa. Logo após o nascimento, o paciente evoluiu com desconforto respiratório, sendo necessária intubação, após uma semana foi extubado, usou CPAP por três dias e passou a respirar em ar ambiente. Entretanto, nos dias subsequentes apresentou estridor inspiratório, com piora do desconforto respiratório, necessitando de nova intubação. Aos três meses foi transferido para centro especializado para investigação de doença genética. Ao exame físico, tem polidactilia a direita e hipotonia generalizada com atrofia de cinturas. Evoluiu com insuficiência respiratória crônica, hipertensão arterial crônica, cardiopatia congênita (CIA e PCA sem repercussão hemodinâmica) e retenção urinária. Foi realizado sequenciamento completo do exoma que identificou variante em homozigose no gene IGHMP2, NM_002180.2:2 C.1757-1G>A. A variante parece afetar sítio de splicing altamente conservado e está em gene associado a quadro de atrofia muscular do tipo distal com desconforto respiratório e neuropatia motora hereditária tipo VI, compatível com a clínica do paciente.

Conclusão: Esse relato mostra uma apresentação clínica característica da SMARD1 com um quadro de desconforto respiratório, dependência de ventilação mecânica e hipotonia. O envolvimento do sistema nervoso autônomo é comum em pacientes com SMARD1 se manifestando principalmente como incontinência vesical e retenção urinária com necessidade de cateterismo. O sequenciamento com exoma foi fundamental para o diagnóstico, principalmente para ajudar a diferenciar de outros tipos de atrofia muscular espinhal e diagnósticos diferenciais, além de permitir adequado aconselhamento genético. A atrofia muscular espinhal com desconforto respiratório tipo 1 cursa com o acometimento de grupos musculares diversos no corpo, incluindo os apendiculares, tratos respiratório e urinário. Tendo em vista a diversidade de tipos de neuropatias motoras hereditárias, foi essencial a realização do exoma para definir o diagnóstico.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER

P-286 - DIAGNÓSTICO E ACONSELHAMENTO GENÉTICO DE DEMÊNCIA FRONTOTEMPORAL COM PARKINSONISMO POR MUTAÇÃO NO GENE MAPT: RELATO DE CASO

RAFAELLA TRAVAGIM DA SILVA (FACULDADE DE MEDICINA SÃO LEOPOLDO MANDIC, SLMANDIC), JULIA CONEGLIAN (FACULDADE DE MEDICINA SÃO LEOPOLDO MANDIC, SLMANDIC), KARINA ANTERO ROSA RIBEIRO (FACULDADE DE MEDICINA SÃO LEOPOLDO MANDIC, SLMANDIC), ANA MONDADORI DOS SANTOS (FACULDADE DE MEDICINA SÃO LEOPOLDO MANDIC, SLMANDIC)

Introdução: A Demência frontotemporal com ou sem parkinsonismo (FTD - MIM 600274) associada ao gene microtubule-associated protein Tau (MAPT), localizado no locus 17q21, é chamada de MAPT-FTD e caracteriza-se por ser um distúrbio progressivo com evolução para afasia e comprometimento motor total, levando os pacientes a condição de acamados. De forma geral, os sinais de demência frontotemporal, prevalentemente, surgem por volta dos 45-65 anos, porém, em raros casos podem se manifestar em indivíduos mais jovens.

Objetivos: Relato de caso: Mulher, 32 anos foi encaminhada ao geneticista devido histórico familiar de quadro neurodegenerativo. Histórico familiar: mãe iniciou sintomas de alteração de humor, distúrbio do movimento semelhante a coréia, alteração de marcha e bradicinesia aos 40 anos, quando então recebeu com base em critérios clínicos, o diagnóstico de Coréia de Huntington. Outros familiares apresentavam quadro semelhante, sugerindo uma condição autossômica dominante.

Metodologia: Durante o aconselhamento genético, a paciente foi orientada a realizar teste preditivo para doenças neurodegenerativas.

Resultados: O resultado do exame para pesquisa da expansão do gene HTT demonstrou que o número de repetições estava normal, levantando suspeita sobre o diagnóstico materno. Diante de tal achado, realizou-se o exoma da mãe da paciente, cujo laudo apontou a presença da variante patogênica (c.837T>G, p.Asn279Lys) no gene MAPT, mudando o diagnóstico materno para demência frontotemporal com ou sem parkinsonismo (MIM 600274).

Conclusão: O aconselhamento genético é um processo complexo e que envolve conhecimento adequado da condição genética não apenas do sujeito em avaliação, mas também de seus familiares. A realização de testes preditivos ao longo do processo pode levar a consequências por vezes incalculáveis e com potencial para impactar toda a extensão familiar envolvida no aconselhamento. Conclusão: A investigação de pacientes com quadro neurodegenerativo apresenta-se bastante complexa, não apenas no que tange as variações na intensidade dos sintomas manifestados, mas especialmente em relação as variantes genéticas associadas a estes sintomas, razão pela qual, sempre que possível, o diagnóstico não deve se basear apenas em descritores clínicos, mas sim ser validado por testes de avaliação genética.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER

P-287 - DUPLICAÇÃO DA REGIÃO 7Q36 EM PACIENTE COM ATRASO GLOBAL DO DESENVOLVIMENTO E MACROCEFALIA, INICIALMENTE RELACIONADO À INSULTO HIPÓXICO ISQUÊMICO NEONATAL

SANDRA VITÓRIA THULER PIMENTEL (UFF), MARIA ANGÉLICA DE FARIA DOMINGUES DE LIMA (HUGG), RAQUEL GERMER TOJA COUTO (HUAP)

Introdução: A duplicação da região 7q36 já foi relacionada à macrocefalia, malformações de sistema nervoso central (SNC), deficiência cognitiva, hidrocefalia obstrutiva, assimetria facial, crises convulsivas generalizadas, dimple sacral, refluxo gastroesofágico, atraso global do desenvolvimento (AGD) e linguagem.

Objetivos: Paciente, feminina, pais jovens não consanguíneos, foi encaminhada por história de AGD. No pré-natal, identificou-se hidrocefalia por ultrassonografia(USG) obstétrica com 20 semanas. Nascida de parto cesáreo, com 37 semanas e 4 dias, peso 3145g, comprimento 46cm, perímetro cefálico(PC) 35cm, Apgar 4/6/8, permaneceu na UTI por 4 dias. Com 15 dias apresentou refluxo gastroesofágico. Foi avaliada pela neuropediatria e realizou ressonância magnética(RM) que mostrou dilatação leve de ventrículos laterais e atraso de mielinização com quadro de leucomalácia periventricular de provável origem hipóxico-isquêmica. Aos 3 anos e 9 meses, foi visto fronte proeminente, hipoplasia tenar, ponta nasal alta, dimple sacral, pectus carinatum, dedos longos e afilados, estatura em p50, peso em p75 e PC >p97. Quanto ao desenvolvimento, sustentou o pescoço com 6 meses, sentou sem apoio com 10 meses, andou sem apoio com 1 ano e meio, falou dissílabos com 1 ano, falou palavras com 2 anos e frases simples com 3 anos. Fez fonoaudiologia e terapia ocupacional desde 3 meses. Nesse momento, realizou nova RM que mostrou afinamento de corpo caloso, com zonas de mielinização terminal, má rotação de hipocampo e mesencéfalo em bico. Também realizou USG abdominal, USG sacral, dosagem de arilsulfatase A, beta-galactosidase, galactocerebrosidase e hexosaminidase, todos normais. O cariótipo não mostrou alterações, sendo solicitado array-CGH que evidenciou duplicação de 7q36.2-q36.3 de aproximadamente 1,6Mb. Tal alteração não foi encontrada em seus pais, sendo, portanto, de novo. Foi realizado o aconselhamento genético, considerando o risco de recorrência semelhante ao da população em geral, ou seja, mínimo, e após isso os pais decidiram planejar uma segunda gestação.

Resultados: A duplicação de 7q36.2-q36.3, foi considerada provavelmente patogênica uma vez que altera as estruturas do gene DPP6 (OMIM 126141), que codifica uma glicoproteína de membrana expressa no SNC, associada ao autismo, microcefalia e incapacidade intelectual, e outros transtornos neuropsiquiátricos e do gene SHH, associado a macrocefalia e transtornos do corpo caloso. Além disso, há descrição de duplicações do segmento mais distal de 7q, parcialmente sobrepostas com a identificada em presente caso, associadas à macrocefalia, testa proeminente, orelhas com implantação baixa e AGD.

Conclusão: O quadro clínico observado é compatível com alterações descritas na literatura em casos de duplicação da região 7q36. A investigação genética de casos de AGD é fundamental para entendimento da real etiologia e risco de recorrência, devendo sempre haver uma investigação adequada ainda que tenha sido inicialmente taxado como de origem hipóxico-isquêmica.

P-288 - MUCOPOLISSACARIDOSE TIPO VI: DIAGNÓSTICO DE QUATRO CASOS EM DUAS FAMÍLIAS EM SERVIÇO DE REFERÊNCIA NO NORTE DO BRASIL

ANA CAROLINA DE SOUSA (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO BETTINA FERRO DE SOUZA, UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), HISLEN DOS SANTOS PIMENTEL (CENTRO UNIVERSITÁRIO METROPOLITANO DA AMAZÔNIA, LABORATÓRIO DE ERROS INATOS DO METABOLISMO), SAMARAH PINHEIRO DA SILVA COSTA (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO BETTINA FERRO DE SOUZA, UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), ISABEL CRISTINA NEVES DE SOUZA (INSTITUTO DE CIÊNCIAS MÉDICAS, HOSPITAL UNIVERSITÁRIO BETTINA FERRO DE SOUZA, UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), LUIZ CARLOS SANTANA DA SILVA (LABORATÓRIO DE ERROS INATOS DO METABOLISMO, INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS, UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ)

Introdução: A mucopolissacaridose tipo VI (MPS VI) é um erro inato do metabolismo ocasionado por atividade baixa ou ausente da enzima lisossômica N-acetilgalactosamina 4-sulfatase.

Objetivos: Uma família apresenta em sua origem materna quatro indivíduos com MPS VI e três na paterna. Os dois primeiros casos, filhas de pais não consanguíneos, chegaram no ambulatório de Genética do Hospital Universitário Bettina Ferro de Souza (HUBFS) com 8 e 6 anos, apresentando características clínicas de MPS. Ambas apresentavam baixa estatura, hérnias, rigidez articular, mãos em garra, infecções recorrentes de vias aéreas superiores, rinorreia e face infiltrada. Após a dosagem de glicosaminoglicanos (GAGs) e ensaio enzimático, o diagnóstico MPS VI foi conclusivo. Após 2 anos, deram início ao tratamento específico e há 21 anos realizam Terapia de Reposição Enzimática (TRE) com Galsulfase. O terceiro caso se refere a um menino, primo paterno dos casos índices, em que no primeiro mês de vida foi identificada hérnia umbilical que não regrediu. A genitora após alerta de seu irmão buscou avaliação no Ambulatório de Genética do HUBFS e aos 11 meses realizou sua primeira consulta. Ao exame físico apresentou fáceis levemente infiltrada e hérnia umbilical com 5 centímetros de diâmetro. O ecocardiograma apresentou valva mitral displásica e com duplo refluxo de grau discreto. Após resultado de GAGs, ensaio enzimático e o teste molecular, foi diagnosticado com MPS VI. Com 1 ano e 6 meses deu início a TRE. O quarto caso, se refere a um menino, também primo materno dos casos índices, que com um mês de vida apresentou hérnia inguinal e ao ecocardiograma forame oval patente e estenose da artéria pulmonar. Com 1 ano e 10 meses foi atendido no HUBFS por solicitação da família. Ao exame físico foi observado escafocefalia, pectus excavatum, faces com fronte proeminente e mãos em garra. Aos 2 anos recebeu o diagnóstico de MPS VI e, após 3 meses, deu início a TRE.

Resultados: Diagnósticos de MPS VI foram conclusivos após resultado de GAGs, ensaio enzimático e teste molecular.

Conclusão: A presença de hérnia associada ao conhecimento de MPS pelo pai de duas pacientes com MPS VI representou um sinal de alerta possibilitando um diagnóstico precoce para o terceiro caso. Já no quarto caso, as alterações clínicas apresentadas não alertaram os profissionais de saúde que o atendiam, mas a dificuldade em concluir o diagnóstico gerou o encaminhamento para o ambulatório de genética da UFPA. Vale ressaltar que muitos pacientes com MPS VI não apresentam as manifestações clássicas da doença como nos casos índices, dificultando o seu reconhecimento e diagnóstico. O fenótipo, geralmente, piora com a idade devido o acúmulo progressivo dos GAGs em vários tecidos corporais. Por isso, há necessidade da difusão do conhecimento sobre a MPS entre os profissionais de saúde. Assim, médicos devem estar atentos as características clínicas, logo na primeira infância, com o objetivo de proporcionar um diagnóstico precoce e melhor prognóstico aos pacientes.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER

P-289 - RELATO DE CASO DE PACIENTE COM DUPLICAÇÃO E DELEÇÃO NAS REGIÕES 7Q34Q36.3 E 21Q22.2Q22.3 RESPECTIVAMENTE

SANDRA VITÓRIA THULER PIMENTEL (UFF), MAÍNE VIDAL MACEDO (HMGVF), RAQUEL GERMER TOJA COUTO (HUAP)

Introdução: Duplicações no braço longo do cromossomo 7 têm sido associadas na literatura a déficit intelectual (DI), macrocefalia, dismorfismos craniofaciais, anomalias de mãos e pés, microretrognatia, hipotonia, cardiopatia congênita e fenda palatina. Já duplicações no braço longo do cromossomo 21 estão relacionadas a alterações na morfogênese cerebral, dismorfias craniofaciais, cardiopatia congênita, convulsões, atraso global do desenvolvimento (AGD) e DI.

Objetivos: Paciente masculino de 1 ano e 6 meses, encaminhado por AGD, hipotonia e dismorfismos faciais. Nascido de parto cesáreo por sofrimento fetal agudo, com 40 semanas, peso 2890g, comprimento 51cm, perímetro cefálico 35cm e APGAR 7/9. Apresentou hipoglicemia neonatal, tendo alta da maternidade com 5 dias. Quanto ao desenvolvimento sustentou a cabeça com 5m, sentou com apoio com 1 ano, no momento da consulta sustenta o tronco poucos segundos, rola e pega objeto com as mãos, tendo maior dificuldade com a direita e só balbucia. Realiza fisioterapia e fonoterapia desde os 5 meses. Ao exame foi visto frente ampla, plagiocéfalia, fenda palpebral muito inclinada para baixo, hipertelorismo ocular, estrabismo divergente, nistagmo horizontal, baixa implantação das orelhas bilateralmente, base nasal achatada, narinas antevertidas, filtro longo, pescoço curto, mãos e braços em rotação medial, dedos longos e afilados, genitália masculina com fimose e criptorquidia bilateral, presença de mancha mongólica em região sacra e pés planos. Realizado um ecocardiograma sem alterações e ressonância magnética de crânio mostrando somente uma plagiocéfalia posicional. Possui cariótipo sem alterações e por conta do fenótipo foi solicitado um painel para Noonan (17 genes) que veio também sem alterações. Concomitantemente foi realizado o SNP array que encontrou duplicação 7q34q36.3 e deleção 21q22.2q22.3.

Resultados: Foi identificada uma duplicação no braço longo do cromossomo 7 (7q34q36.3) de 17Mb compreendendo 186 genes, sendo considerada uma CNV patogênica. Essa alteração tem relação com os achados do paciente como a hipotonia e dismorfismos craniofaciais, contudo o paciente não apresenta cardiopatias congênicas e fenda palatina também descritas. Além disso, foi encontrada uma deleção no braço longo do cromossomo 21 (21q22.2q22.3) compreendendo 162 genes, também sendo classificada como CNV patogênica. Essa alteração já foi associada à displasia cortical, colpocefalia, hipoplasia de corpo caloso, cardiopatia congênita e convulsões que não foram encontradas no caso. Contudo, é importante salientar que deleções parciais do cromossomo 21 também se associam à dismorfias craniofaciais e AGD, sendo que a região 21q22.12-qter é relacionada a fenótipos mais leves como o caso do paciente descrito.

Conclusão: É raro encontrar casos com deleção e duplicação no mesmo paciente. No caso apresentado, ambas alterações encontradas são compatíveis com o quadro clínico apresentado. Reforçando a importância da investigação genética em pacientes dismórficos.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER

P-290 - JORNADA ASSISTENCIAL DE VALOR PARA PACIENTES COM MUCOPOLISSACARIDOSE TIPO II NO BRASIL: UMA COORTE AMBISPECTIVA.

JOÃO VICTOR ALVES PASSOS (UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA), CAMILA FERREIRA RAMOS (UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA), CARLOS EDUARDO STEINER (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS), ERLANE MARQUES RIBEIRO (HOSPITAL ISRAELITA ALBERT SABIN), NEY BOA SORTE (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR EDGARD SANTOS), TÊMIS MARIA FÉLIX (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), ANGELINA XAVIER ACOSTA (UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA)

Introdução: a Mucopolissacaridose Tipo II (MPS II) é uma doença genética rara, com incidência de 0,38 para cada 100.000 meninos nascidos no Brasil. Por se tratar de uma patologia multissistêmica, crônica e progressiva, é causa de grande impacto na qualidade de vida de pacientes, familiares e cuidadores.

Objetivos: caracterizar clínica e sociodemograficamente o perfil dos pacientes, investigar jornada diagnóstica, modelo terapêutico e percepção subjetiva dos pacientes quanto à terapia medicamentosa e ao serviço de saúde, mensurar os custos financeiros no contexto da jornada assistencial em saúde, avaliar a qualidade de vida e produtividade dos pacientes e seus familiares.

Metodologia: este estudo faz parte do eixo de Jornada Assistencial de Valor (JAV) do projeto Rede Nacional de doenças raRAS (RARAS), sendo incluídos 26 pacientes acompanhados em 9 serviços de referência do Brasil no período de junho de 2021 a dezembro de 2022. Os dados prospectivos foram coletados através de 5 questionários de qualidade de vida: Short Form Health Survey (SF-36), Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: General Health (WPAI:GH), Pediatric Quality of Life Inventory™ 4.0 (PedsQL™ 4.0), EuroQuality of Life 5-Dimensions (EQ-5D) e Net Promoter Score (NPS), os quais foram aplicados em três momentos diferentes: 0, 6 e 12 meses (T1, T2 e T3). Os dados retrospectivos, concernentes aos aspectos clínicos e jornada diagnóstica, foram coletados através da análise de prontuários físicos e eletrônicos. Todos os dados foram armazenados na plataforma TPValue®.

Resultados: a amostra foi composta de pacientes do sexo masculino, cuja média da idade foi 12,7 anos (± 9), com média de data de diagnóstico de 4,6 anos ($\pm 6,4$). A maioria (65,4%) da amostra fazia uso da terapia de reposição enzimática (TRE) como ferramenta terapêutica e esta aparentou ser segura. A análise de eficácia foi realizada através do questionário NPS que visou explorar a perspectiva subjetiva de pacientes e cuidadores e corroborou com a hipótese de que é capaz de retardar a progressão da doença. Quanto aos gastos financeiros, o transporte até o centro de saúde, medicamentos e exames complementares foram o principal motivo para as despesas particulares. Observou-se predominância no fenótipo da doença neuropática versus não-neuropática, com amplo leque de manifestações clínicas que repercutiram diretamente na qualidade de vida e produtividade dos pacientes e de seus familiares.

Conclusão: a MPS II é uma doença com taxas significativamente altas de morbimortalidade, responsável por limitações importantes na qualidade de vida e produtividade dos pacientes acometidos e dos seus familiares. Sugere-se que sejam realizados mais estudos, em especial de longo-termo com amostras maiores para investigação dos fatores associados à qualidade de vida desses pacientes e às ferramentas terapêuticas disponíveis.

P-291 - TRATAMENTO DE DOENÇAS RARAS: DADOS DE UM SERVIÇO DE REFERÊNCIA EM DOENÇAS RARAS

JÚLIA CORDEIRO MILKE (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), MARIANA LOPES DOS SANTOS (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), AMANDA MARIA SCHMIDT (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), GABRIELLA ZANIN FIGHERA (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), BETANIA PONCE (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), ANNANDA PINK HOLTZ (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), MILENA ARTIFON (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), BIBIANA MELLO DE OLIVEIRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), TÊMIS MARIA FÉLIX (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE)

Introdução: As Doenças Raras são condições diversas e com características complexas, cujos recursos terapêuticos são variados envolvendo diversas formas de tratamento, as quais são essenciais para promover uma melhor qualidade de vida dos indivíduos. Na maioria dos casos o tratamento é sintomático, sendo que em somente 5% terapias específicas já são estabelecidas.

Objetivos: Avaliar os tratamentos realizados por indivíduos com DR atendidos em um Serviço de Referência em DR no sul do Brasil.

Metodologia: Este trabalho faz parte do inquérito realizado pela Rede Nacional de DR. Foram avaliados, em conjunto, dados prospectivos dos indivíduos com diagnóstico ou suspeita de DR atendidos no Hospital de Clínicas de Porto Alegre entre abril e dezembro de 2022, e dados retrospectivos daqueles atendidos entre janeiro e abril de 2018. Os dados foram coletados utilizando um formulário padrão na plataforma REDCap.

Resultados: Foram incluídos 1282 indivíduos, dos quais 645 (50,31%) são do sexo masculino e 1157 (90,24%) são brancos. A média de idade foi 25,6 ($\pm 19,07$) anos. 1259 (83,87%) dos tratamentos realizados eram relacionados à DR. Dentre os tipos de tratamento, 863 (44,76%) realizavam tratamento medicamentoso, 446 (23,13%) de reabilitação, 177 (9,18%) dietético, e 442 (22,93%) outros tratamentos. Dados específicos sobre tratamento psicológico foram coletados apenas na etapa prospectiva, e 2,48% dos participantes informaram realizar esse tipo de tratamento. Dos participantes da fase prospectiva, 170 faziam terapias de reabilitação, sendo as principais a fisioterapia (143, 84,11%) e fonoterapia (58, 34,11%). O Sistema Único de Saúde (SUS) foi o principal financiador do tratamento em todas as categorias, seguido pelo financiamento próprio. Além do acompanhamento com médico geneticista, 1043 (84,24%) acompanhavam com outra especialidade médica, sendo as principais oftalmologia (261, 25,02%) neurologia (247, 23,68%) e otorrinolaringologia (219, 20,99%). Dentre os indivíduos avaliados prospectivamente, 163 (81,1%) realizavam também tratamento para comorbidades.

Conclusão: Os dados demonstram que a assistência multidisciplinar é de extrema importância no acompanhamento e terapêutica dos pacientes com DR, assim como a adesão ao tratamento. Além disso, os resultados reforçam a importância do SUS no financiamento do tratamento das DR.

P-292 - REDE NACIONAL DE DOENÇAS RARAS: ANÁLISES CLÍNICA E EPIDEMIOLÓGICA DE PACIENTES COM ACONDROPLASIA EM UM SERVIÇO DE REFERÊNCIA EM DOENÇAS RARAS NO PARÁ

DANNA KAREN CORRÊA DOS SANTOS (UEPA), ADLYA DE SOUSA MELO (UFPA), ADRYA RAFAELA DA SILVA ROCHA (UFPA), RICARDO CUNHA DE OLIVEIRA (UFPA), HISLEN DOS SANTOS PIMENTEL (UNIFAMAZ), ISABEL CRISTINA NEVES DE SOUZA (HUBFS/EBSERH), ARA RÚBIA COSTA GONÇALVES (HUBFS/EBSERH), TÊMIS MARIA FÉLIX (SGM/HCPA), ANTONETTE SOUTO EL HUSNY (HUBFS/EBSERH), LUIZ CARLOS SANTANA DA SILVA (UFPA)

Introdução: A acondroplasia é uma doença genética rara de padrão autossômico dominante que afeta o desenvolvimento ósseo. Causada por mutações no gene *FGFR3* que regula o crescimento ósseo, resulta na diminuição dos ossos longos. Indivíduos com acondroplasia apresentam baixa estatura, membros curtos e protuberância frontal, além de algumas complicações de saúde, como apneia e hidrocefalia.

Objetivos: Realizar a análise dos dados sociodemográficos e clínicos dos pacientes diagnosticados com acondroplasia que participaram de fase prospectiva da pesquisa conduzida pela Rede Nacional de Doenças Raras (RARAS) no âmbito do Serviço de Referência em Doenças Raras do Hospital Universitário Bettina Ferro de Souza (SRDR/HUBFS/UFPA).

Metodologia: O presente trabalho é um estudo descritivo prospectivo transversal que faz parte do inquérito nacional RARAS. Os dados foram coletados por meio da investigação de prontuários dos pacientes com acondroplasia que receberam atendimento no HUBFS no período de agosto a dezembro de 2022 e que de acordo com o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) concordaram em participar do Projeto RARAS – aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HUBFS/UFPA com o nº do CAAE 33970820.0.1001.5327 e de parecer nº 5147289. As informações foram obtidas utilizando formulário padronizado do software RedCap e avaliadas por análise estatística descritiva realizada pelo programa Microsoft Excel 2021

Resultados: A análise dos dados prospectivos revelou que durante o período estudado, foram atendidos 6 pacientes no HUBFS. Entre eles, 2 eram do sexo masculino (33,33%), enquanto 4 eram do sexo feminino (66,67%). Todos os pacientes receberam diagnóstico por meio de métodos moleculares. Em relação à fonte pagadora do diagnóstico, 4 pacientes utilizaram o Sistema Único de Saúde - SUS (66,67%), 1 obteve por via judicial (16,66%) e 1 a família financiou o procedimento (16,66%). A maioria dos pacientes (83,33%, n=5) reside no município de Belém, enquanto apenas 1 reside em Pacajá (16,66%). Quanto ao tratamento, a maioria dos pacientes (83,33%, n=5) não realizava um tratamento específico, com exceção de 1 que faz uso diário de VOXZOGO™. Os principais sintomas observados nos pacientes foram baixa estatura, rizomelia, macrocefalia (100%, n=6) e hipotonia (50%, n=3).

Conclusão: A baixa quantidade de pacientes destaca a raridade da acondroplasia, necessitando conscientização e diagnóstico precoce. A predominância feminina sugere subnotificação em homens. O diagnóstico molecular exige recursos especializados. A alta dependência do SUS demanda acesso universal e políticas públicas para equidade no tratamento. Abordagens multidisciplinares são necessárias, envolvendo acompanhamento médico, suporte psicossocial e terapias específicas, como o VOXZOGO™, não amplamente acessado pelos participantes da pesquisa. Portanto, diagnóstico precoce e acesso equitativo à terapêutica são cruciais para assegurar qualidade de vida aos pacientes.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER

P-293 - SÍNDROME DE ALLAN HERNDON DUDLEY: HIPOTIREOIDISMO CEREBRAL E TIREOTOXICOSE PERIFÉRICA

VANESSA DAS DORES DA SILVA (UNIDADE ACADÊMICA DE MEDICINA, CCBS, HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ALCIDES CARNEIRO - UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE), EDNA DE QUEIROZ MACIEL (UNIDADE ACADÊMICA DE MEDICINA, CCBS, HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ALCIDES CARNEIRO - UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE), PAULA FRASSINETTI VASCONCELOS DE MEDEIROS (UNIDADE ACADÊMICA DE MEDICINA, CCBS, HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ALCIDES CARNEIRO - UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE)

Introdução: A Síndrome de Allan Herndon Dudley (OMIM: 300523), de herança ligada ao X, é causada por variante patogênica em hemizigose no gene SLC16A2 (Solute Carrier Family 16, Member 2), que causa uma deficiência do transportador de monocarboxilato 8 (MCT8), um transportador tireoidiano. Esse transportador é crucial para o transporte de tri-iodotironina (T3) e tiroxina (T4) em vários tecidos, incluindo o cérebro e sua deficiência causa um hipotireoidismo cerebral e uma tireotoxicose periférica crônica. A doença é caracterizada, nos indivíduos do sexo masculino, por hipotonia grave, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, déficit cognitivo, sinais piramidais, extrapiramidais e convulsões de difícil controle.

Objetivos: Paciente primeiro filho de pais saudáveis, não-consanguíneos, foi encaminhado para investigação genética por apresentar acentuada hipotonia e atraso nos marcos do desenvolvimento, apesar de gestação e parto sem intercorrências. Não apresentava dismorfismos e CPK, RNM do encéfalo e análise por MLPA dos genes SMN1/SMN2 foram normais. O diagnóstico do paciente foi obtido por meio da análise de um painel de genes do desenvolvimento que mostrou uma variante NM_006517.5:c.1392dup:p. (Ile465HisfsTer52) em hemizigose no exon 5 do gene SLC16A2. Esta variante é do tipo duplicação com frameshift e consequente formação prematura de códon de parada de leitura e já foi reportada como patogênica no banco de dados ClinVar (rs797045962). Paciente apresentou perfil tireoidiano característico, com elevação do nível sérico de T3 e diminuição de rT3. Além disso, apresentou um achado hormonal eventual, a diminuição de T4 total e T4 livre com aumento de TSH. Mãe não é portadora da variante do filho. Segundo filho, atualmente com 6 meses, apresenta desenvolvimento normal.

Conclusão: Embora convulsões de difícil controle façam parte do quadro clínico da doença, o paciente até o momento, com 4 anos de idade, não apresentou essa manifestação. Tratamento com ácido triiodotiroacético (Triac) se propõe a melhorar as principais características da tireotoxicose periférica e podem melhorar os resultados neurocognitivos, se o tratamento for iniciado no início da vida. Apesar de o paciente ter iniciado esse tratamento apenas aos 2 anos e 6 meses, apresenta discreta melhora clínica. Estima-se que em cerca de 2/3 dos casos a variante patogênica do probando seja herdada da mãe, o que não foi o caso. Apesar de o irmão não apresentar até o momento sinais da doença, está sendo investigado para afastar a rara possibilidade de mosaicismo gonadal, considerando a importância do tratamento precoce. Pelo quadro clínico e resultado da avaliação da função tireoidiana do paciente, somados à presença da variante patogênica c.1392dup:p. (Ile465HisfsTer52) em hemizigose no gene SLC16A2, este é o relato de mais um paciente com atraso no desenvolvimento por hipotireoidismo cerebral e tireotoxicose periférica, como parte da rara Síndrome de Allan-Herndon-Dudley.

P-294 - VARIANTES PATOGENICAS E PROVAVELMENTE PATOGENICAS NOS GENES BRCA1 E BRCA2 EM UMA POPULAÇÃO BAIANA.

CLEITON SANTOS DAS VIRGENS (INSTITUTO DE BIOLOGIA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA-LABORATÓRIO DE GENÉTICA HUMANA E MUTAGÊNESE), DIEGO SANTANA CHAVES (ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA), FERNANDA SANTANA OLIVEIRA (DNA-CENTRO LABORATORIAL DE GENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR), REJANE HUGHES CARVALHO (DNA CENTRO LABORATORIAL DE GENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR), PAULA MONIQUE LEITE PITANGA (DNA CENTRO LABORATORIAL DE GENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR), MARIA BETANIA PEREIRA TORALLES (DNA CENTRO LABORATORIAL DE GENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR), ACACIA FERNANDES LACERDA DE CARVALHO (INSTITUTO DE BIOLOGIA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA-LABORATÓRIO DE GENÉTICA HUMANA E MUTAGÊNESE/ PPG-PIOS)

Introdução: BRCA1 e BRCA2 desempenham papéis essenciais na manutenção da estabilidade do genoma. As mutações germinativas patogênicas nesses dois genes interrompem sua função, levam à instabilidade do genoma e aumentam o risco de desenvolver câncer de mama e ovário. Aproximadamente 10 a 15% dos casos de câncer de mama são causados por mutações genéticas hereditárias.

Objetivos: O presente trabalho teve como objetivo descrever as variantes patogênicas ou possivelmente patogênicas identificadas nos genes BRCA1 e BRCA2 em uma população do estado da Bahia.

Metodologia: Trata-se de um estudo transversal, descritivo e analítico, no qual a amostra foi composta por dados genômicos de 3.100 indivíduos com câncer ou história de câncer na família, que realizaram sequenciamento para painel de câncer, no DNA Centro Laboratorial de Genética e Biologia Molecular (Salvador-Bahia) entre 2019 e 2023. Foi realizado sequenciamento de nova geração (NGS) em fragmentos de 100-150 pb (paired-end) obtidos por captura de alvos enriquecidos de 37 genes nucleares do genoma humano. O sequenciamento dos fragmentos foi realizado no equipamento NextSeq2000 (Illumina). A análise primária foi realizada utilizando o pipeline de bioinformática DRAGEN fastq generator. A análise secundária e terciária foi realizada na plataforma SOPHIA-DDM versão v4-v5.10. Foram filtradas as variantes patogênicas e provavelmente patogênicas detectadas nos genes BRCA1 e BRCA2 para estudo das mutações encontradas nesses genes e respectivas frequências na amostra estudada. A análise das variantes detectadas foi realizada utilizando o banco de dados Varsome.

Resultados: A amostra apresentou uma frequência de 3,8% de mutações Patogênicas ou Provavelmente Patogênicas nos genes BRCA1 e BRCA2. Foram detectados 21 tipos de variantes para o gene BRCA1 em um total de 77 pacientes, sendo as variantes mais frequentes: c.211A>G, c.3331_3334del e c.470_471del. No gene BRCA2 foram encontradas 19 variantes diferentes em total de 42 pacientes, com maior frequência das variantes: c.8488-1G>A, c.5216dup e c.517-1G>A. Em BRCA1 a variante c.211A>G, a mais frequente encontrada no presente estudo, tem origem espanhola enquanto que a variante c.3331_3334del é uma das mais frequentes descritas em populações brasileiras. No Gene BRCA2 a variante c.8488-1G>A foi descrita em famílias portuguesas e a variante c.5216dup foi descrita anteriormente na população brasileira.

Conclusão: Estudos recentes sugerem que as mutações BRCA podem ser específicas de etnia, levantando a questão da necessidade de um sistema de informação das variantes desenvolvido para a etnia correspondente das populações. A identificação de variantes patogênicas nesses genes tem papel importante em cirurgias e redução de risco, planejamento de tratamento e vigilância familiar.

P-295 - EPIDEMIOLOGIA, CLÍNICA, GENÉTICA E BIOQUÍMICA DAS MUCOPOLISSACARIDOSES NO ESTADO DO PARÁ
MISLENE CISZ (LABORATÓRIO DE ERROS INATOS DO METABOLISMO, ICB / UFPA), GERALDA DA CRUZ RODRIGUES DE LIMA (LABORATÓRIO DE ERROS INATOS DO METABOLISMO, ICB/UFPA), ROSANY DE OLIVEIRA LISBOA (LABORATÓRIO DE ERROS INATOS DO METABOLISMO , ICB / UFPA), MARIA HELENA THOMAZ MAIA (LABORATÓRIO DE ERROS INATOS DO METABOLISMO, ICB / UFPA), JOSÉ LUCAS GOMES OLIVEIRA (LABORATÓRIO DE ERROS INATOS DO METABOLISMO, ICB / UFPA), ANTONETTE SOUTO EL HUSNY (SRDR HOSPITAL UNIVERSITÁRIO BETTINA FERRO DE SOUZA, UFPA), ISABEL CRISTINA NEVES DE SOUZA (SRDR HOSPITAL UNIVERSITÁRIO BETTINA FERRO DE SOUZA, UFPA), ROBERTO GIUGLIANI (SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), JOÃO FARIAS GUERREIRO (LABORATÓRIO DE GENÉTICA HUMANA E MÉDICA, ICB / UFPA), LUIZ CARLOS SANTANA-DA-SILVA (LABORATÓRIO DE ERROS INATOS DO METABOLISMO, ICB / UFPA)

Introdução: As MPS são o segundo grupo de maior prevalência dentre as Doenças Lisossômicas de Depósito, após as esfingolipidoses. Compreendem 11 tipos de acordo com a enzima deficiente em uma etapa específica da degradação dos glicosaminoglicanos (GAG) causando seu acúmulo patológico. Possuem alta heterogeneidade fenotípica e genotípica, distúrbios multissistêmicos progressivos com gravidade variável, que iniciam desde o período fetal, até a intensa progressão dos sintomas na fase infantil e, geralmente não aparentes ao nascimento, tornando o diagnóstico precoce e preciso desafiador

Objetivos: Analisar o perfil epidemiológico, clínico, bioquímico e genético de pacientes com Mucopolissacaridoses no Estado do Pará. Como objetivos específicos estão a comparação das características clínicas dos pacientes com MPS encontradas neste estudo com os dados da literatura, identificação do perfil bioquímico e molecular dos pacientes com MPS, avaliação da excreção urinária de GAG dos pacientes com MPS em resposta à terapia de reposição enzimática (MPS I, MPS II, MPS IVA, MPS VI e MPS VII e investigação da associação do genótipo e fenótipo dos pacientes com MPS.

Metodologia: Os dados clínicos e bioquímicos foram obtidos a partir das fichas de anamnese do Laboratório de Erros Inatos do Metabolismo (UFPA). As amostras de DNA foram analisadas em parceria com o Serviço de Genética Médica do Hospital das Clínicas de Porto Alegre, utilizando painel customizado para MPS. Em caso de identificação de variantes novas nos genes foram utilizadas plataformas de análise in silico para avaliar o efeito destas variantes nas diferentes enzimas. As estatísticas descritiva e as variáveis foram resumidas por meio de contagens e porcentagens da amostra total.

Resultados: A média de idade ao diagnóstico foi de 7,9 anos e foi considerado tardio na maior dos pacientes. Atribui-se a este fato a semelhança dos sintomas com outras patologias e a ausência da testagem neonatal. Os fenótipos apresentados condizem com a literatura para cada tipo de MPS. Exames bioquímicos foram efetivos tanto para o diagnóstico como para o acompanhamento. A TRE mostrou-se efetiva, porém ainda não contempla todos os tipos da doença. A avaliação molecular mostrou-se fundamental para prever o curso da doença e para o aconselhamento genético. Foi possível identificar 3 mutações ainda não descritas na literatura (MPS II, IIIB e VII) e, de acordo com as análises in silico, todas foram consideradas variantes patogênicas .

Conclusão: O diagnóstico e tratamento adequados para as MPS no estado do Pará ainda estão muito distantes de atender as necessidades reais destes pacientes. Para tanto, são necessárias ações de divulgação em todas as mídias possíveis e a conscientização, orientação e treinamento do maior público possível da área de saúde. Estas medidas podem ajudar a diminuir a subnotificação de casos e levar tratamento adequado aos pacientes com MPS, além de favorecer estratégias para o aconselhamento genético.

P-296 - GANGLIOSIDOSE GM1 INFANTIL: RELATO DE CASO.

JULIE DE SOUZA XAVIER (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL), MARIANA TESSI DE SOUZA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL), LIANE DE ROSSO GIULIANI (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL)

Introdução: INTRODUÇÃO: A Gangliosidose GM1, doença rara autossômica recessiva, de depósito de lisossomos (DDL), é decorrente da alteração genética que induz deficiência na enzima GM1-beta-galactosidase. Tal acúmulo é responsável por diferentes manifestações clínicas e sistêmicas que contribuem para o mau funcionamento do Sistema Nervoso Central. E apresenta incidência de 1:100.000-200.000 nascidos vivos. Relatamos um caso encaminhado pela pediatria que suspeitou de mucopolissacaridose (MPS).

Objetivos: Paciente do sexo masculino, 22 meses, filho de casal jovem e consaguíneos, iniciou investigação na genética em decorrência do atraso de desenvolvimento neuropsicomotor, associado aos sinais precoce de MPS, como face grosseira, fronte ampla e alargada, ponte nasal baixa, mãos em garra, mancha mongólica em região sacral e giba toracolombar, evidenciando também hipotonia generalizada. Dos exames complementares: o Raio X da Coluna Toracolombar apresentou achados radiográficos compatíveis com disostoses múltiplas, a fundoscopia evidenciou a mácula em aspecto de “cereja” em ambos os olhos, a amostra sanguínea e urinária demonstraram baixa atividade da B-galactosidase, o painel 48 genes NGS identificando duas variantes patogênicas no gene GLP1 - gene associado à Gangliosidose GM autossômica recessiva-: a variante chr3:33.072.614 G>A (ou alternativamente c.175C>T - ENST00000307363) (p.Arg59Cys) e a variante Chr3:33.014.212 G>GC (ou alternativamente, c.1577dupG - ENST00000307363) (p.Trp527Leufs*5). Portanto, através deste resultado o paciente foi diagnosticado com Gangliosidose (GM1). Devido a progressão rápida da doença o paciente faleceu após complicações respiratórias e pneumonia.

Metodologia: As informações utilizadas foram obtidas através da revisão do prontuário do paciente, entrevista com os responsáveis legais, registro dos métodos de diagnóstico aos quais o paciente foi submetido e revisão da literatura.

Resultados: A Gangliosidose GM1 é rara DDL que compromete a homeostasia corpórea. É de grande complexidade e acarreta danos irreversíveis ao indivíduo. Tem caráter neurodegenerativo, possui evolução rápida e alta mortalidade. Sendo assim é de suma importância suspeitar desse diagnóstico já no início dos primeiros sintomas, pois o diagnóstico rápido contribui para um prognóstico melhor, mesmo não existindo uma terapêutica exclusiva e voltada para a Gangliosidose GM1, e possibilita o aconselhamento genético adequado para a família.

Conclusão: O encaminhamento para fechar este diagnóstico só foi possível devido a identificação dos sinais precoces de Mucopolissacaridose pelo pediatra, sinais estes que são comuns à GM1. Mesmo com desfecho negativo e rapidamente progressivo, a partir do diagnóstico precoce foi possível realizar o aconselhamento genético familiar, esclarecer sobre o risco de recorrência e orientação sobre opções reprodutivas para este casal jovem e consanguíneo.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER

P-297 - CASE REPORT: WHOLE-EXOME SEQUENCING OF DISCORDANT TWINS FOR CONGENITAL ZIKA SYNDROME

JULIA DO AMARAL GOMES (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE (HCPA)), EDUARDA SGARIONI (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL (UFRGS)), LUIZA MONTEAVARO MARIATH (INSTITUTO NACIONAL DE GENÉTICA MÉDICA POPULACIONAL (INAGEMP)), JULIANO ANDRÉ BOQUETT (UNIVERSITY OF CALIFORNIA SAN FRANCISCO (UCSF)), THAYNE WOYCINCK KOWALSKI (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE (HCPA)), BETHÂNIA DE FREITAS RODRIGUES RIBEIRO (FUNDAÇÃO HOSPITAL DE CLÍNICAS DO ACRE (FUNDACRE)), LAVÍNIA SCHÜLER-FACCINI (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL (UFRGS)), FERNANDA SALES LUIZ VIANNA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL (UFRGS))

Introdução: Congenital Zika Syndrome (CZS), caused by the prenatal exposure to zika virus (ZIKV), involves the occurrence of several brain and eye anomalies in until 15% of the exposed embryos and fetuses. The risk factors associated with the occurrence and severity of this condition are still poorly understood. Genetic factors may play an important role in disease susceptibility.

Objetivos: Therefore, the aim of this study was to report a case of dizygotic and discordant twins for CZS, as well as to compare the genetic findings in these individuals, in order to identify possible risk factors for CZS.

Metodologia: Whole-exome sequencing of DNA samples was performed by SOPHiA GENETICS™ company and variant calling and annotation was performed on SOPHiA GENETICS™ platform. The phenotypes presented by the twin with CZS include microcephaly, intracranial calcifications and several neurological alterations, therefore, candidate genes involved with these phenotypes, or involved with the antiviral and inflammatory response, or reported in the literature as related to ZIKV teratogenesis, were selected for the investigation of risk variants for CZS (n = 395 genes). Variants considered pathogenic, probably pathogenic and VUS by SOPHiA GENETICS™ platform and according to the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) classification were filtered. The allelic frequencies of the twins were compared with data from the 1000 Genomes Project, as well as gnomAD and ABraOM databases.

Resultados: First of all, we confirmed that none of the twins had pathogenic variants responsible for their phenotype (eg, variants which could cause autosomal recessive microcephaly). Considering the genetic findings of the twin with CZS, we suggest some variants that may represent possible risk for CZS: rare deletions in heterozygosis in NRP1 (rs386742804), KNDC1 (rs386749477), and PCM1 (rs754721723), which is likely to alter the reading frame of the mRNA of these genes, three common missense variants, also in heterozygosis, in NEDD4 (rs113176671, rs73416291, and rs62043855). These genes act in processes involved in development and cellular organization, which are also affected by ZIKV infection in the context of gene expression. Therefore, we suggest that such variants may have contributed to the development of the CZS, since the patient presented a combination of factors that would make these biological processes, important for embryonic development, less efficient.

Conclusão: Overall, our results identified variants in genes involved in pathways already pointed out in the literature as altered by ZIKV and they emphasize the relevance of comparing discordant twins for CZS to identify genetic risk factors for CZS. Furthermore, we corroborate the importance of evaluate both rare and common variants in a combined manner to better understand the genetic susceptibility to CZS.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER

P-298 - DISPARIDADES NO ACESSO AO DIAGNÓSTICO GENÉTICO NOS TRANSTORNOS DA DIFERENCIAÇÃO SEXUAL: ESTUDO COORTE DE NOVOS CASOS ATENDIDOS ENTRE 1999 E 2019. NO AMBULATÓRIO DE GENÉTICA REFERÊNCIA DO DEPARTAMENTO REGIONAL DE SAÚDE DA MACRORREGIÃO (DRS XVI – SOROCABA)

DEBORA APARECIDA RODRIGUEIRO (FCMS/PUC-SP), JOSÉ HENRIQUE RIBEIRO SOARES (FCMS/PUC-SP), HUGO SHINJI SERA (FCMS/PUC-SP), RAFAEL MACHADO MARTINUCCI (FCMS/PUC-SP), MARIO LEVY FILHO (FCMS/PUC-SP), MARTA WEY VIEIRA (FCMS/PUC-SP)

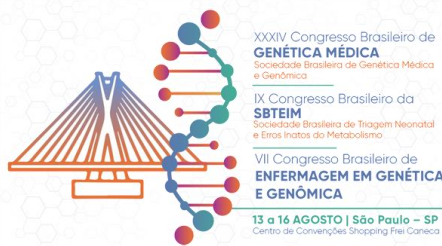
Introdução: O ambulatório de genética do conjunto Hospitalar de Sorocaba (CHS) é responsável pelo atendimento especializado em genética médica para pacientes originados de 48 municípios de três Redes Regionais de Atenção à Saúde (RRAS) que integram o Departamento Regional de Saúde da macrorregião (DRS XVI – Sorocaba) e não conta com serviço de diagnóstico citogenético ou molecular associado.

Objetivos: Com o objetivo de descrever e quantificar os passos do aconselhamento genético (AG) em casos de pacientes encaminhados por transtornos da diferenciação sexual (TDS) atendidos no Ambulatório de Genética do CHS e avaliar a eficiência diagnóstica no processo de aconselhamento genético foi realizado um levantamento de dados a partir do arquivo genético-clínico pertencente ao Laboratório de Genética Médica da FCMS/PUC-SP, referente aos 3.013 novos casos atendidos no ambulatório entre janeiro de 1999 a dezembro de 2019.

Metodologia: Foram encaminhados 143 pacientes com suspeita de etiologia genética em TDS. Através de protocolo próprio de investigação foram obtidos dados demográficos, achados clínicos, especialidade de origem, solicitação com/sem realização de análise citogenética ou molecular, resultados, diagnóstico final e fases do AG.

Resultados: Os casos procederam das regionais: Sorocaba (n: 90), Itapetininga (n: 28) e Itapeva (n: 18), 07 não informaram. A análise citogenética foi indicada em 88% dos casos, sendo realizada em 61,4% destes. Análise molecular indicada em 16% dos casos, sendo realizada em 50% destes. O diagnóstico final pode ser obtido em 64,1% dos pacientes da casuística. Os pacientes foram encaminhados principalmente pela Endocrinologia (15,49%), seguido por Oftalmologia (11,97%) e Ortopedia (7,04%) sendo pré-adolescentes a faixa etária mais prevalente. Em nossa casuística, observamos que os encaminhamentos por TDS representaram um percentual de 4,74% dos casos novos atendidos em um período de 20 anos. É notável que apenas 2% de nossa casuística corresponde a recém-nascidos, dado que TDS podem cursar ambiguidade na identificação de genitália ao nascimento, o que representa uma emergência pediátrica e necessidade de realização de cariótipo. Não é de nosso conhecimento se nossos casos nessa faixa etária representam a realidade de TDS em neonatos na DRS-XVI, que carece de laboratório citogenético associado.

Conclusão: Os dados ressaltam a importância da melhoria da estrutura laboratorial local e capacitação de profissionais de saúde na identificação e encaminhamento precoces de TDS, permitindo atenção integral e seguimento multiprofissional. Ainda que as questões intrínsecas à sexualidade se apresentem apenas na adolescência, observamos em nossa casuística disparidades no acesso ao diagnóstico genético preciso, crucial neste contexto.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER

P-299 - IDENTIFICATION OF THE PATHOGENIC MITF C.952G>A (P.GLU318LYS) MUTATION IN BRAZILIAN PATIENTS WITH SUGGESTIVE HBOC HISTORY

PATRÍCIA GONÇALVES PEREIRA COUTO (LABORATÓRIO HERMES PARDINI), RAÍSSA MODAFFORE DANDALO GIRARDI (LABORATÓRIO HERMES PARDINI), BIANCA MENDES SOUZA (LABORATÓRIO HERMES PARDINI), ANISSE MARQUES CHAMI (LABORATÓRIO HERMES PARDINI), MAÍRA CRISTINA MENEZES FREIRE (LABORATÓRIO HERMES PARDINI)

Introdução: Microphthalmia-associated transcription factor (MITF) regulates the differentiation and development of melanocytes and retinal pigment epithelium and is also responsible for pigment cell-specific transcription of the melanogenesis enzyme genes. MITF heterozygous variants are classically associated with Waardenburg syndrome type 2, Tietz syndrome, and there are also strong evidence of its relation with increased risk of developing melanoma cancer and renal carcinoma. Nonetheless, emerging evidence seems to reveal a link between the specific germline pathogenic variant MITF c.952G>A (p.Glu318Lys), or p.E318K, to breast cancer. Although this variant is present in population databanks in a frequency higher than 0.001, in silico predictions suggest that it has a deleterious effect on genic MITF product, many different ClinVar submitters have classified this alteration as pathogenic or likely pathogenic, and experimental assays also have shown that this missense change affects MITF function.

Objetivos: To investigate whether there is a relationship between pathogenic mutations in the MITF gene and patients with a history of breast and ovarian cancer

Metodologia: In this study, we describe a cohort of seven assumed non-related patients with a personal and/or family history suggestive of Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome (HBOC) that were submitted to multigene panel testing for hereditary cancer predisposition.

Resultados: The MITF c.952G>A mutation was identified in seven patients evaluated. Five of these patients developed at least one type of cancer (four cases of personal breast cancer, one case of personal ovarian cancer and two cases of familial breast cancer). Among these patients, the four breast cancer and also the ovarian cancer patients were diagnosed at early age. In all the cases no other pathogenic or likely pathogenic variant was observed.

Conclusão: These data contribute to the emerging evidence of association of this variant with HBOC, potentially highlighting the importance of considering MITF inclusion in multigene panel testing for ovarian and breast cancer, although more data are still necessary.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER

P-300 - CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DAS DISTROFINOPATIAS NO HCFMRP- USP

MARILISE PILON REDUCINO LEME (FMRP- USP), ANNA CAROLINA DO VALLE COSTA (FMRP- USP), ISABELLA MENDES PACIONIERI (FMRP- USP), WENDYSON DUARTE DE OLIVEIRA (HCFMRP- USP), EDUARDO JOSÉ PEREIRA NAVES (HCFMRP- USP), CLAUDIA FERREIRA DA ROSA SOBREIRA (HCFMRP-USP), ESTER SILVEIRA RAMOS (HCFMRP-USP), TÊMIS MARIA FÉLIX (HCPA- UFRGS/REDE NACIONAL DE DOENÇAS RARAS), VICTOR EVANGELISTA DE FARIA FERRAZ (HCFMRP- USP)

Introdução: As distrofinopatias, como a distrofia muscular de Duchenne (DMD) e a distrofia muscular de Becker (DMB), são doenças genéticas raras que afetam os músculos esqueléticos e cardíacos. Este estudo teve como objetivo descrever as características demográficas e clínicas dos pacientes com distrofinopatias atendidos no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto (HCRP), no período de 2018 e 2019, participantes da coorte retrospectiva do Projeto Rede Nacional de Raras.

Objetivos: Analisar dados demográficos e clínicos, incluindo raça, sexo, região de nascimento, região de residência, internações, diagnóstico, tipo de distrofinopatia, recorrência familiar, tratamento, medicamentos utilizados, reabilitação, acompanhamento multiprofissional e especialidades médicas envolvidas.

Metodologia: Estudo observacional retrospectivo com 110 pacientes com DMD e DMB, utilizando dados da plataforma RECAP do Projeto Rede Nacional de Raras, obtidos a partir de prontuários médicos e registros hospitalares.

Resultados: A maioria dos pacientes era de raça branca (79,09%), seguida por pardos (16,36%) e com menor representatividade de pretos (1,82%), amarelos (1,82%) e raça ignorada (0,91%). Quanto ao sexo, a maioria era do sexo masculino (96,36%). A região de nascimento mais comum foi o Sudeste (96,36%), e a maioria dos pacientes residia na mesma região (99,09%). Foi observada internação em 16,36% dos casos, sendo a maioria dos pacientes internados apenas uma vez (72,22%). O diagnóstico foi realizado principalmente por abordagem etiológica molecular (60,91%). A distrofia muscular de Duchenne foi o tipo mais comum de distrofinopatia observado (76,36%). A recorrência familiar foi identificada em 17,27% dos casos. Quanto ao tratamento, 54 pacientes receberam tratamento, dos quais 55% foram submetidos a tratamento medicamentoso, sendo a corticoterapia a medicação mais comum (40%). A reabilitação foi relatada em apenas 4,55% dos casos. O acompanhamento multiprofissional ocorreu em 90,91% dos pacientes, sendo a neurologia a especialidade mais envolvida (98%).

Conclusão: Este estudo fornece informações importantes sobre as características demográficas e clínicas dos pacientes com distrofinopatias atendidos no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto. Os resultados destacam a predominância da distrofia muscular de Duchenne, a baixa taxa de reabilitação e a importância do acompanhamento multiprofissional, com ênfase na especialidade de neurologia. Essas informações podem contribuir para aprimorar o atendimento e o manejo dessas doenças, visando melhores resultados clínicos e qualidade de vida para os pacientes.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER

P-301 - DEFICIÊNCIA INTELECTUAL SINDRÔMICA ASSOCIADO AO GENE HERC1: RELATO DO PRIMEIRO PACIENTE BRASILEIRO

CARLOS HENRIQUE PAIVA GRANGEIRO (MÉDICO GENETICISTA DO COMPLEXO HOSPITALAR DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ E PROFESSOR DO CURSO DE MEDICINA DA UNICHRISTUS)

Introdução: O gene HERC1 codifica um dos membros da família HERC, família de proteínas de ligação ubiquitina-proteossoma e reguladores negativos da via mTOR, envolvido na homeostase neuronal e desenvolvimento/manutenção sináptica. A proteína HERC1 parece estar envolvida no tráfico intracelular de membranas e ubiquitinação de alvos específicos, como TSC2, diminuindo a sua estabilidade. A partir de 2015, foram feitos os primeiros relatos de uma nova síndrome caracterizada por macrocefalia, fâcies dismórfica e atraso do desenvolvimento/deficiência intelectual causada por variantes de perda de função em homozigose ou heterozigose composta em HERC1. Ela é caracterizada por deficiência intelectual grave associada à macrocefalia e hipercrecimento, sem avanço de idade óssea. As dismorfias craniofaciais incluem frontal proeminente, face alongada, hipertelorismo ocular com proptose, fendas palpebrais oblíquas, sobrancelhas esparsas, orelhas grandes e baixo implantadas e dedos alongados. Há descrição de hipotonia, crises convulsivas, cifoescoliose e dois pacientes apresentavam megaencefalia.

Objetivos: Descrever o primeiro paciente brasileiro com essa síndrome de deficiência intelectual grave ultrarrara.

Resultados: Escolar, sexo masculino, encaminhado ao ambulatório de Genética médica para investigação de deficiência intelectual, epilepsia e dismorfismos. Probando é o filho único de casal jovem e consanguíneo (primos em 2º grau). Nasceu de parto cesáreo a termo (37s+1d), devido à pré-eclâmpsia grave com Pn: 3.060 g (+0,33), C: 51 cm (+1,66), PC: 35 cm (+1,51) e Apgar 9/9. Ficou internado por 27 dias por desconforto respiratório precoce necessitando de intubação orotraqueal. Evoluiu com atraso global do desenvolvimento, hipotonia, crises convulsivas e alteração comportamental caracterizado por agitação psicomotora, maneirismo de membros superiores e insônia. Exame antropométrico evidenciando alta estatura (+4,62), macrocefalia (+6,71) e obesidade (+3,62). Exames dismorfológico com hipertelorismo ocular, proptose ocular e sobrancelhas esparsas. Exames complementares, incluindo tomografia de crânio, ultrassom de vias urinárias e cariótipo normais. Ecocardiograma com CIA de 9 mm, com fechamento espontâneo. Devido ao quadro de deficiência intelectual síndrômica, solicitado exoma com avaliação de CNV que evidenciou variante patogênica em homozigose em HERC1.

Conclusão: Descreve-se o primeiro paciente brasileiro com essa síndrome de deficiência intelectual grave associada ao HERC1. Apenas 8 outros pacientes foram descritos ao redor do mundo, sendo 2 irmãos colombianos, 1 marroquino, 2 irmãos indianos, 1 turco e 2 irmãos do Azerbaijão. O quadro clínico do probando encaixa-se com as descrições anteriores, permitindo uma maior caracterização fenotípica. Seus diagnósticos diferenciais incluem síndromes que levam à desregulação da via mTOR. Dessa forma, infere-se a importância dessa via no neurodesenvolvimento humano e no controle do crescimento celular.

P-302 - SÍNDROME TAR: UM RELATO DE CASO

LUANA DIAS XAVIER (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE), LUANA MARIA CAVALCANTI QUEIROZ (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE), BRENO SILVA LUZ (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE), FABRICIA CORREIA DE AZEVEDO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE), LEONARDO DE OLIVEIRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE), ALOÍSIO JUNIO SANTOS OLIVEIRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE), AYNIA CRISTIANNE LIMA MACEDO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE), GABRIEL EMÍLIO DIAS SANTOS (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE), EMERSON DE SANTANA SANTOS (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE)

Introdução: A síndrome da trombocitopenia e ausência do rádio (TAR) é caracterizada pela ausência bilateral dos rádios com a presença de ambos os polegares e trombocitopenia geralmente transitória. A trombocitopenia pode ser congênita ou se desenvolver nas primeiras semanas a meses de vida. Em geral, os episódios trombocitopênicos diminuem com a idade. A alergia ao leite de vaca é comum e pode estar associada à exacerbação da trombocitopenia. Outras anomalias do esqueleto (membros superiores e inferiores, costelas e vértebras), coração e sistema genitourinário (anomalias renais e agenesia do útero, colo do útero e parte superior da vagina) podem ocorrer. A síndrome TAR é causada por heterozigotidade composta para um alelo nulo e um alelo hipomórfico RBM8A e é herdada de forma autossômica recessiva.

Objetivos: RN, sexo masculino, de 18 dias de vida, terceiro filho de casal hígido e não consanguíneo, foi encaminhado para avaliação por apresentar malformações congênitas em membros superiores, com encurtamento, contratura e polegares reduzidos. Apresentou ultrassom transfontanelar normal e comunicação interatrial no ecocardiograma, sem repercussões. Suspeitou-se da síndrome TAR, sendo então solicitado estudo radiográfico que constatou agenesia bilateral do rádio, redução no comprimento do úmero e ulna bilateralmente, além de mãos com 5 dedos, com metacarpos e falanges em números habituais. Deformidade das clavículas e hipoplasia das escápulas. O hemograma apresentou-se normal, com contagem de plaquetas de 185.000.

Conclusão: Discussão: O presente caso preenche os critérios clínicos e radiológicos para o diagnóstico da síndrome TAR. Foi realizada a consulta de aconselhamento genético e respondida todas as dúvidas dos genitores, inclusive de que a suposta diagnóstica da síndrome poderia ter sido feita ainda no pré-natal, por meio dos achados na ultrassonografia e até mesmo confirmada molecularmente pela coleta de sangue fetal por cordocentese. Foi reforçada a necessidade do tratamento de suporte/reabilitação com a ortopedia pediátrica, fisioterapia, terapia ocupacional (intervenções ortopédicas como próteses, dispositivos adaptativos, órteses e cirurgia podem ser indicados) e da possibilidade de indicação de transfusão plaquetária, baseado no grau da trombocitopenia. Não há indicação de transplante de medula, já que a plaquetopenia tende a ser transitória e se resolver de forma espontânea. A orientação para pediatria quanto aos riscos de distúrbios gastrointestinais relacionadas a introdução do leite de vaca também foi destacada em relatório. Conclusão: Apesar de rara, a Síndrome TAR tem manifestações clínicas bem características que possibilitaram o diagnóstico neonatal e consequente realização do aconselhamento genético e apropriadas orientações de manejo.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER

P-303 - EFETIVIDADE DIAGNÓSTICA NA DEFICIÊNCIA INTELECTUAL E TRANSTORNO DO ESPECTRO DO AUTISMO NO AMBULATÓRIO DE GENÉTICA REFERÊNCIA DO DEPARTAMENTO REGIONAL DE SAÚDE DA MACRORREGIÃO (DRS XVI – SOROCABA) – ESTUDO COORTE DE NOVOS CASOS ATENDIDOS ENTRE 1999 E 2019.

DEBORA APARECIDA RODRIGUEIRO (PUC-SP), HUGO SHINJI SERA (PUC-SP), RAFAEL MACHADO MARTINUCCI (PUC-SP), JOSÉ HENRIQUE RIBEIRO SOARES (PUC-SP), MARIO LEVY FILHO (PUC-SP), CAROLINE OLIVATI (FLEURY MEDICINA E SAÚDE), MARTA WEY VIEIRA (PUC-SP)

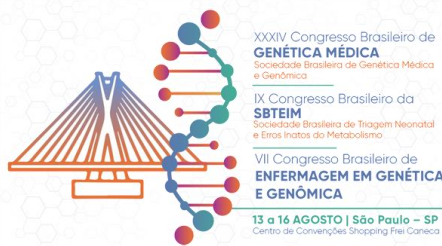
Introdução: O ambulatório de genética do conjunto Hospitalar de Sorocaba (CHS) é responsável pelo atendimento especializado em genética médica para pacientes originados de 48 municípios de três Redes Regionais de Atenção à Saúde (RRAS) que integram o Departamento Regional de Saúde da macrorregião (DRS XVI – Sorocaba) e não conta com serviço de diagnóstico citogenético ou molecular associado.

Objetivos: Com o objetivo de descrever e quantificar os passos do aconselhamento genético (AG) em casos de pacientes encaminhados por deficiência intelectual (DI) ou transtorno do espectro do autismo (TEA) atendidos no Ambulatório de Genética do CHS e avaliar a eficiência diagnóstica no processo de aconselhamento genético foi realizado um levantamento de dados a partir do arquivo genético-clínico pertencente ao Laboratório de Genética Médica da FCMS/PUC-SP, referente aos 3.013 novos casos atendidos no ambulatório entre janeiro de 1999 a dezembro de 2019.

Metodologia: Foram encaminhados 819 e 92 pacientes com suspeita de etiologia genética em DI e TEA, respectivamente. Através de protocolo próprio de investigação foram obtidos dados demográficos, achados clínicos, especialidade de origem, solicitação com/sem realização de análise citogenética ou molecular, resultados, diagnóstico final e fases do AG.

Resultados: Os casos procederam das regionais: Sorocaba (n = 536), Itapetininga (n = 204) e Itapeva (n = 79), 92 não informaram. A análise citogenética foi indicada em 78% dos casos de DI e 79% de TEA, sendo realizada em 85.4% (DI) e 86% (TEA) destes casos. Análise molecular indicada em 26.2% dos casos de DI e em 64% de TEA, sendo realizada em 68.8% (DI) e 66% (TEA), obtendo diagnóstico final em 71.8% (DI) e 79.3% (TEA). Os pacientes foram encaminhados principalmente pela Neuropediatria e Neurologia sendo em DI a maioria de lactentes e em TEA, de pré-escolares. Em TEA, foi detectada a recorrência familiar em 30,4% dos casos, o que demonstra a importância da avaliação genético-clínica na patogênese da doença, explicada também pela presença de consanguinidade em 15 % dos casos.

Conclusão: Apesar da dificuldade no acesso a avaliação citogenética e molecular, devido a ausência de subsídios para realização local, tivemos em mais de 70% dos casos analisados a possibilidade de diagnóstico final e, portanto, efetividade do AG. Houve falta significativa de pacientes encaminhados por outras especialidades médicas, possivelmente devido falha no processo de Educação Médica Continuada. Nesse contexto, ressalta-se o papel ímpar do ambulatório de Genética Médica do CHS, devendo-se reconhecer e valorizar a necessidade de continuidade do seu funcionamento.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER

P-304 - “...EU QUERIA SABER O PORQUÊ QUE LOGO EU...” UM RELATO DE CASO DE DUAS IRMÃS COM ALFA-MANOSIDOSE.

GERSON DA SILVA CARVALHO (HOSPITAL DE APOIO DE BRASÍLIA), DANIEL CARVALHO (REDE SARAH DE HOSPITAIS DE REABILITAÇÃO)

Introdução: A Alfa-Manosidose (a-Manosidose), é uma condição autossômica recessiva, pouco conhecida, extremamente rara com uma prevalência de 1 para cada 350.000 a 4.500.000 nascimentos. A deficiência de alfa-manosidase é causada pela presença de duas variantes patogênicas no gene MAN2B1, o que leva a um acúmulo intracelular de oligossacarídeos ricos em manose, acometendo a função de vários órgãos e sistemas. Esta síndrome é panétnica, e se manifesta por diversos sinais e sintomas, muito dos quais respondem ao único tratamento específico disponível, no momento, a terapia de reposição enzimática com a Alfavelmanase.

Objetivos: Este trabalho relata os sinais e sintomas de alerta do início da doença, a diferença de idade do início das manifestações e do diagnóstico clínico-molecular, como também as manifestações clínicas evolutivas, a complexa necessidade de cuidados por equipes multiprofissionais e multidisciplinares e também as expectativas de uma família na espera de um medicamento.

Metodologia: Foram coletadas informações da de história clínica, exame físico e evolutivo retrospectivo e os relatos de informações das pacientes e sua cuidadora. Foi coletado termo de consentimento livre e esclarecido da paciente e sua responsável.

Resultados: As paciente apresentaram manifestações clínicas iniciais diferentes daquelas mais comumente observadas na maioria das doenças lisossomais, em especial surdez tipo misto, contudo os sinais e sintomas cardinais apontaram inicialmente para suspeita de mucopolissacaridoses, como principal diagnóstico diferencial. A família entende a capacidade do uso de TRE com Alfavelmanase é capaz de trazer benefícios quanto a progressão da doença, o que melhora sua qualidade de vida. No entanto, por se tratar de doença ultrarara sem PCDT que atenda a necessidade dos pacientes, a realidade da espera por acesso a TRE com Alfavelmanase é angustiada e uma realidade a superar.

Conclusão: Trazemos alerta à comunidade a ocorrência de pacientes com doenças ultrararas como a Alfamanosidose. Suas semelhanças com algumas doenças mais comuns dentre os erros inatos do metabolismo podem contribuir para seu diagnóstico precoce. São necessários programas de informações para médicos e para população a fim de sensibilizar os órgãos públicos de competência para garantir universalidade, integralidade e equidade das ações de saúde para estes pacientes previstas pelas garantias dos cidadãos brasileiros frente ao Sistema Único de Saúde.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER

P-305 - ACONSELHAMENTO GENÉTICO EM ERROS INATOS DO METABOLISMO - ESTUDO COORTE DE NOVOS CASOS ATENDIDOS ENTRE 1999 E 2019 NO AMBULATÓRIO DE GENÉTICA REFERÊNCIA DO DEPARTAMENTO REGIONAL DE SAÚDE DA MACRORREGIÃO (DRS XVI – SOROCABA).

DEBORA APARECIDA RODRIGUEIRO (PUC-SP), RAFAEL MACHADO MARTINUCCI (PUC-SP), JOSÉ HENRIQUE RIBEIRO SOARES (PUC-SP), HUGO SHINJI SERA (PUC-SP), MARIO LEVY FILHO (PUC-SP), MARTA WEY VIEIRA (PUC-SP)

Introdução: O ambulatório de genética do conjunto Hospitalar de Sorocaba (CHS) é responsável pelo atendimento especializado em genética médica para pacientes originados de 48 municípios de três Redes Regionais de Atenção à Saúde (RRAS) que integram o Departamento Regional de Saúde da macrorregião (DRS XVI – Sorocaba) e não conta com serviço de diagnóstico citogenético ou molecular associado.

Objetivos: Com o objetivo de descrever e quantificar os passos do aconselhamento genético (AG) em casos de pacientes encaminhados por erros inatos do metabolismo (EIM) atendidos no Ambulatório de Genética do CHS e avaliar a eficiência diagnóstica no processo de aconselhamento genético foi realizado um levantamento de dados, a partir do arquivo genético-clínico pertencente ao Laboratório de Genética Médica da FCMS/PUC-SP, referente aos 3.013 novos casos atendidos no ambulatório entre janeiro de 1999 a dezembro de 2019.

Metodologia: Foram encaminhados 60 pacientes com EIM. Através de protocolo próprio de investigação foram obtidos dados demográficos, achados clínicos, especialidade de origem, solicitação com/sem realização de análise citogenética ou molecular, resultados, diagnóstico final e fases do AG.

Resultados: Os casos procederam das regionais : Sorocaba (n: 41), Itapetininga (n: 10) e Itapeva (n: 3), 6 não informaram. A análise citogenética foi indicada em 28% dos casos de EIM, tendo sido realizada em 82,14% destes casos. Por sua vez, a análise molecular foi indicada em 35% dos casos, sendo realizada em 80% destes. Os principais diagnósticos foram: Mucopolissacaridoses (n=13), Doença de Fabry (n=6), Síndrome de Tay-Sachs (n=3), glicogenose tipo 1 (n=2) e deficiência de ornitina transcarbamilase (n=2). Os pacientes foram encaminhados principalmente pela Pediatria e 3 casos foram encaminhados a partir de Unidades Básicas de Saúde, sendo a maioria lactentes e pré-escolares. Foi detectada a recorrência familiar em 20% dos casos, o que demonstra a importância da avaliação genético-clínica na patogênese da doença.

Conclusão: Apesar da dificuldade no acesso a avaliação citogenética e molecular, devido à ausência de subsídios para a realização local, tivemos em 75% dos casos analisados a possibilidade de diagnóstico final e, portanto, efetividade em todas as fases do AG. A observação de encaminhamento de 5% dos casos, diretamente da Atenção Primária ao serviço especializado em genética médica, pode ser um visor das políticas públicas em doenças raras. Ampliar esta parcela de encaminhamentos potencialmente trará a genética médica das ações em prevenção terciária para secundária, primária e primordial. Acreditamos que os resultados deste estudo retrospectivo possam demonstrar a importância do aconselhamento genético no SUS e continuidade de incentivos para a promoção da universalidade, integralidade e equidade a serem alcançadas, esperamos em um período inferior a mais 20 anos.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER

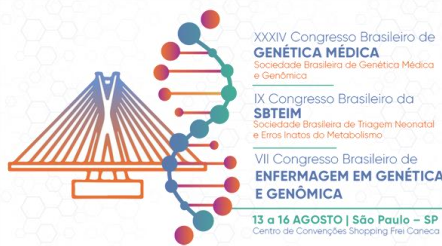
P-306 - SÍNDROME DE CLOUSTON: UM RELATO DE CASO

LUANA DIAS XAVIER (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE), BRENO SILVA LUZ (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE), LUANA MARIA CAVALCANTI QUEIROZ (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE), AYNIA CRISTIANNE LIMA MACEDO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE), GABRIEL EMÍLIO DIAS SANTOS (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE), ALOÍSIO JUNIO SANTOS OLIVEIRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE), LEONARDO DE OLIVEIRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE), FABRICIA CORREIA DE AZEVEDO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE), JULIA MELO DUCATTI (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE), EMERSON DE SANTANA SANTOS (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE)

Introdução: As displasias ectodérmicas são caracterizadas pelo desenvolvimento anormal dos tecidos derivados da ectoderme, como cabelo, pele, unhas, dentes e glândulas, principalmente as sudoríparas e as sebáceas. São classificadas como hipohidróicas ou hidróicas. Em específico, a Síndrome de Clouston, também conhecida como displasia ectodérmica hidróica do tipo 2, caracteriza-se pela tríade alopecia parcial a completa, distrofia ungueal e hiperqueratose palmoplantar, dentre outros achados clínicos. Geralmente não há alteração nas glândulas e dentes, com sudorese preservada e sem anomalias dentárias. Além disso, alguns pacientes podem apresentar hiperpigmentação cutânea, que é mais evidente nas articulações. O dismorfismo facial não está presente. A síndrome é uma condição genética autossômica dominante causada por variantes patogênicas no gene GJB6, localizado no cromossomo 13. Em alguns casos, as mutações no gene GJB6 são conhecidas por causar perda auditiva. O diagnóstico é baseado em critérios clínicos, sendo o envolvimento de unhas, cabelo e região palmoplantar altamente sugestivo.

Objetivos: Uma paciente pediátrica de 4 anos foi encaminhada ao ambulatório de genética médica devido à alopecia. A mesma evoluiu com queda de cabelos, cílios e sobrancelhas no primeiro mês de vida. Os genitores são hígidos e não consanguíneos. Trata-se da segunda gestação da genitora. Inclusive, a gestação foi gemelar, e a outra gemelar é discordante para o fenótipo. A meia-irmã materna, de 12 anos, também é hígida. A paciente também apresenta distrofia ungueal e hiperqueratose palmar e plantar. Não há alterações da sudorese, nem da dentição. O desenvolvimento neuropsicomotor é normal e a triagem neonatal também. Foi solicitado uma audiometria tonal e vocal e imitanciometria, por conta da relação do gene provavelmente afetado (GJB6) com a perda auditiva.

Conclusão: Discussão: Os achados são compatíveis com a Síndrome de Clouston. O aconselhamento genético foi fornecido, ressaltando para os genitores que a síndrome não afetará a fertilidade da paciente e que há 50% de risco de recorrência para futura prole da criança. Foi enfatizada a necessidade do uso diário de filtro solar e também foi informado sobre opções terapêuticas futuras como o uso de minoxidil tóxico, tretinoína, emolientes cutâneos, além de unhas artificiais, de perucas e tatuagens de sobrancelhas. Além disso, foi indicado acompanhamento multidisciplinar com a dermatologia, devido às alterações dos anexos, e com a psicologia, sobretudo devido aos possíveis danos emocionais, aceitação da própria imagem e depressão secundária à condição. Conclusão: A síndrome de Clouston, apesar de rara, possui manifestações clínicas bem características e foi possível estabelecer o diagnóstico clínico precoce, possibilitando a realização do aconselhamento genético, que certamente proporcionou um melhor direcionamento sobre os sintomas relacionados à doença.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER

P-307 - HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA NOS 9 ANOS DE TRIAGEM NEONATAL PÚBLICA NO RIO GRANDE DO SUL (RS)

CRISTIANE KOPACEK (HMIPV, UFRGS), LAURA METZDORF HESSEL (PUCRS), VIVIAN SPODE COUTINHO (HMIPV), ANGÉLICA DALAGNESE (HMIPV), POLI MARA SPRITZER (UFRGS), SIMONE MARTINS DE CASTRO (UFRGS)

Introdução: A hiperplasia adrenal congênita (HAC) é uma doença hereditária causada por uma deficiência em uma das enzimas necessárias para a síntese de cortisol. Mais de 95% dos casos de HAC são por deficiência de 21-Hidroxilase (21-OHD). O acúmulo de 17 alfa hidroxiprogesterona (17-OHP) é o método utilizado para diagnosticar casos precoces de HAC. A Triagem Neonatal (TN) tem como principal objetivo diagnosticar as formas graves neonatais, conhecidas como clássicas (HAC-C)

Objetivos: Avaliar a frequência e as características de HAC-C triadas na TN pública do RS desde a sua incorporação pelo PNTN no estado do RS, totalizando 9 anos de coleta.

Metodologia: Estudo transversal quantitativo dos dados de abrangência da TN no RS no período de maio de 2014 a abril de 2023. Foram selecionados todos os nascidos vivos (NV) e comparados com o número de TN realizadas no mesmo período e, conseqüentemente, triagem para HAC. Foi utilizado o programa Microsoft® Excel® (Versão 2023) para a confecção e análise de dados.

Resultados: Houve um total de 1.208.192 de NV no período de maio de 2014 a abril de 2023. Durante esse período, foram triados 953.255 RN (78,89%) na rede pública. Destes, 51 recém-nascidos (RN) foram diagnosticados com HAC-C, Perdedora de Sal (PS) (72,5%) ou Virilizante Simples (VS) (27,5%), dentre eles, 53,8% meninas e 72,5% brancos. A amostra 1 de 17OHP teve a mediana de 335ng/mL (menor valor de 23,7 e maior valor de 733), já a amostra 2 teve a mediana de 375 ng/mL (menor valor de 51,3 e maior valor de 803). A incidência foi de 1:23.690 NV nos 9 anos de TN Pública para HAC-C. A variante patogênica mais encontrada foi IVS213A>G em 31,7% dos alelos estudados.

Conclusão: O diagnóstico precoce das formas graves de HAC são fundamentais para prevenir o óbito de portadores de HAC-PS, bem como permitir a adequação do sexo biológico de RN femininas, o que ficou demonstrado nesse estudo. Também como esperado, houve equidade de diagnósticos entre os sexos e predominância de indivíduos brancos. Como em outras casuísticas reportadas, a variante patogênica IVS213A>G foi a mais encontrada. A incidência geral da HAC-C na nossa casuística decresceu nos últimos anos, ficando menor do que a média nacional. Mais ações e capacitações são necessárias acerca da importância da TN e do diagnóstico precoce da HAC-C.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER

P-308 - REDE NACIONAL DE DOENÇAS RARAS: ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO DOS INDIVÍDUOS COM OSTEOGÊNESE IMPERFEITA ATENDIDOS EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA DA BAHIA

FLÁVIA DE SOUZA SANTOS (UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA), NEY CRISTIAN AMARAL BOA SORTE (NÚCLEO DE AVALIAÇÃO EM TECNOLOGIAS EM SAÚDE, HUPES/UFBA/EBSERH)), CAMILA FERREIRA RAMOS (UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA), PERLA NUNES DE OLIVEIRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA), LUCAS SANTANA BAHIENSE FILHO (UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA), TEMIS MARIA FELIX (COORDENADORA DA RARAS, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), RENATA MARIA RABELLO DA SILVA LAGO (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO EDGARD SANTOS/UFBA/EBSERH), ANGELINA XAVIER ACOSTA (DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA DA FMB/UFBA)

Introdução: Osteogênese imperfeita (OI), displasia esquelética caracterizada por fragilidade óssea dos indivíduos acometidos, tem incidência estimada nos EUA de 1:20.000-25.000 nascidos vivos. No Brasil, dados sócio-demográficos são escassos, embora o estudo da Rede Nacional Brasileira de OI (RNB-OI) mostrou, entre 121 indivíduos genotipados, predomínio de mulheres (55,4%) e crianças e adolescentes (66,1%), dos quais somente 9 casos (7,4%) eram provenientes da Bahia. No Hospital Universitário Professor Edgard Santos (Hupes/Ufba/Ebserh), Centro de Referência em Doenças Raras (DR), a OI foi a patologia mais prevalente observada no inquérito do projeto RARAS

Objetivos: Caracterizar o perfil sócio-demográfico dos indivíduos com OI atendidos em um centro de referência da Bahia

Metodologia: Estudo transversal, com coleta ambispectiva (retrospectiva em 2018 e 2019, prospectiva em 2022), de dados sobre diagnóstico e informações sócio-demográficas e econômicas, obtidas pelo questionário da Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP), aplicados aos indivíduos com diagnóstico confirmado (DC) e/ou suspeita diagnóstica (SD) de OI. Os dados foram coletados por meio da revisão de prontuários e/ou entrevista presencial, no Hupes/Ufba/Ebserh. Dados acerca da procedência, sócio-demográficos e diagnósticos foram compilados e os estratos econômicos classificados conforme preconizado pela ABEP (A1 a E). Estatística descritiva foi aplicada para caracterizar a casuística estudada

Resultados: Foram incluídos 156 indivíduos, sendo 75,0% (n=117) da etapa retrospectiva. Destes, 74,3% (116) se autodeclararam pardos e a mediana (p25-p75) da idade foi de 16,0 (8 - 22) anos, com percentual de crianças, adolescentes e adultos de, respectivamente, 38,5%, 19,9% e 41,7%. Residem no Núcleo Regional de Saúde (NRS) Leste, 44,9% dos estudados, sendo Salvador, capital do estado, a cidade com maior representatividade (28,9%). Referente ao diagnóstico, 92,9% tiveram DC (n=145), dos quais 137 (94,2%) foram obtidos no período pós-natal. O número mediano (p25-p75) de serviços e profissionais médicos visitados até o diagnóstico de OI foi de 2,0 (1 - 3). As medianas (p25-p75) das idades materna e paterna ao nascimento dos pacientes foram, respectivamente, de 26,0 (21 - 30,5) e 28 (26 - 36) anos. A recorrência familiar foi de 44,9%. Os estratos econômicos mais prevalentes foram D-E, C2 e C1, respectivamente com 44,7%, 36,8% e 13,2%, considerando uma amostra de 38 participantes que responderam ao questionário ABEP. O estrato D-E possui uma renda mensal estimada de R\$900,60

Conclusão: Observou-se predomínio de indivíduos autodeclarados pardos, crianças e indivíduos dos estratos econômicos D-E e C. Além disso, observa-se uma maior concentração de casos na capital (28,9%), superior à proporção de habitantes do estado (19,4%), o que pode sugerir subdiagnóstico no interior da Bahia e/ou exportação de casos para outros estados da Federação

P-309 - CNVS CANDIDATAS PARA SÍNDROME FEMORO- FACIAL

DORA LACARRUBBA-FLORES (ÁREA DE GENÉTICA MÉDICA – GRUPO DE DISPLASIAS ESQUELÉTICAS DO DEPARTAMENTO DE MEDICINA TRANSLACIONAL, FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS, UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS), YANCA GASPARINI (LABORATÓRIO DE CITOGENÔMICA, DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA E UNIDADE DE GENÉTICA, DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA, INSTITUTO DA CRIANÇA, HOSPITAL DAS CLINICAS, FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), LESLIE KULIKOWSKI (LABORATÓRIO DE CITOGENÔMICA, DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA E UNIDADE DE GENÉTICA, DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA, INSTITUTO DA CRIANÇA, HOSPITAL DAS CLINICAS, FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), DANIEL ROCHE CARVALHO (UNIDADE DE GENÉTICA, REDE SARAH DE HOSPITAIS DE REABILITAÇÃO), ERLANE MARQUES RIBEIRO (DEPARTAMENTO DE GENÉTICA, HOSPITAL DE CRIANÇAS ALBERT SABIN), DENISE PONTES CAVALCANTI ((1) ÁREA DE GENÉTICA MÉDICA – GRUPO DE DISPLASIAS ESQUELÉTICAS DO DEPARTAMENTO DE MEDICINA TRANSLACIONAL, FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS, UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS)

Introdução: A Síndrome Femoro-Facial (FFS) é uma condição rara (até o momento menos de 100 pacientes relatados) caracterizada pela associação de hipoplasia/aplasia femoral mais uma face peculiar que pode mudar com os anos. Quase todos os pacientes são casos esporádicos e o principal fator de risco observado é a diabetes materna. Fatores genéticos, CNVs em 2q37.2, Xp22.11 e 13q31.3 foram os únicos observados até o momento

Objetivos: Investigar CNVs numa coorte de pacientes com boa caracterização clínica

Metodologia: Investigação com microarray SNP de alta densidade —Infinium CytoSNP -850k Bead Chip da Illumina (5 casos) e chip Affimetrix CytoScan 750k (1 caso). As CNVs foram analisadas pelos softwares BlueFuse e ChAS, após seleção das CNVs candidatas, as mesmas foram analisadas individualmente e comparadas os casos entre si e com as CNVs já descritas na literatura

Resultados: A análise das CNVs dos seis pacientes mostrou 12 CNVs localizadas em cromossomos diferentes, sendo 10 deleções (2q31.1, 3q21.1, 3q26.1, 15q22.33, 15q24.1, 15q26.3, 17q12, 17q21.31, 22q11 .23 e 22q13.33), e duas duplicações (10q24.3 e Xq28), nenhuma delas se sobrepondo às CNVs já descritas na literatura. Das 12 CNVs observadas nessa coorte que 6 CNVs tem plausibilidade biológica seja porque aparecem em 2 ou mais pacientes (15q26.3 / 17q12 / 17q21.31), seja porque estão localizadas em regiões que incluem genes embrionários relacionados ao desenvolvimento de membros (2q31.1 / 10q24.3), ou genes a genes que estão envolvidos no metabolismo de lipídios e açúcares (15q24.1 / 17q12).

Conclusão: De uma coorte de 6 pacientes com FFS seis novas CNVs encontradas (2q31.1, 10q24.3, 15q24.1, 15q26.3, 17q12 e Xq28) atendem aos critérios de plausibilidade biológica, sendo a candidata mais forte a deleção em 17q12 visto que além de comprometer uma região que inclui genes do metabolismo dos carboidratos, ela foi observada em dois pacientes distintos.

FAPESP 98/16006-6, 2015/22145-6/ CNPq 590148/2011-7



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER

P-310 - SÍNDROME DE RETT EM MENINO: RELATO DE CASO DE UMA CAUSA INESPERADA DE ATRASO GLOBAL DO DESENVOLVIMENTO

DAVID UCHOA CAVALCANTE (SES - DF), LORENA DE MELO GAMA (SES - DF), KAROLYNE MICHELE MOURA RAFTOPOULOS (SES - DF), FERNANDA SOUSA NASCIMENTO CHIANG (SES - DF), CRISTINA TOUGUINHA NEVES MEDINA (SES - DF), ROMINA SOLEDAD HEREDIA (SES - DF)

Introdução: Dentre as condições associadas ao gene MECP2, no cromossomo X, destaca-se a síndrome de Rett, caracterizada por regressão do desenvolvimento, epilepsia, estereotípias características, perda de função das mãos, ausência de fala, atraso global do desenvolvimento (ADNPM), constipação e distúrbios do sono. Acomete quase exclusivamente meninas, pois em meninos está associada com quadro grave de encefalopatia neonatal que é fatal precocemente. Relata-se um caso que é uma exceção a esta regra.

Objetivos: Paciente de 6 anos de idade, sexo masculino, segundo filho de casal não consanguíneo, foi avaliado durante internação consequente a pneumonia aspirativa relacionada à alimentação por sonda naso-entérica. Durante internação foi solicitado parecer para a genética por apresentar quadro de microcefalia, ADNPM e epilepsia. Trata-se de menino nascido a termo, em boas condições, com peso adequado para idade gestacional e perímetro cefálico de 36cm, recebendo alta com 48h de vida. Evoluiu com importante ADNPM, sem atingir marcos de sentar-se sem apoio ou falar. Iniciou crises convulsivas ainda no primeiro ano de vida, além de apresentar hábito intestinal constipado e ciclo de sono vigília sem padrão aparente. Ao exame físico apresentava microcefalia, pregas palmares irregulares em ambas as mãos, além de espasticidade em todos os membros. Realizou investigação prévia em outro serviço de genética, com cariótipo 46,XY, lactato, amônia, ácido úrico, ferritina, folato, vitamina B12, homocisteína, creatinina, TGO, TGP e espectrometria de massas em tandem dentro dos valores de referência. RM de encéfalo apresentou leve ectasia do sistema ventricular supratentorial. Durante a internação, evoluiu com prolongamento do intervalo QT corrigido, sendo necessário alteração de esquema medicamentoso para correção. Foi solicitado painel genético para distúrbios do neurodesenvolvimento, que revelou variante patogênica em MECP2:c.1486_1489delAGAG(p.Arg496Leufs*27), com frequência alélica de 38/96, representando provável mosaïcismo somático com cerca de 40% das células afetadas. Foi realizado aconselhamento genético pós-teste, entregue relatório com recomendações pertinentes à pediatria e marcado seguimento ambulatorial. Posteriormente, foi observado que o paciente apresentava estereotípias típicas de mãos.

Conclusão: O diagnóstico de síndrome de Rett é pouco pensado para meninos, porém existem diversos relatos de pacientes acometidos, em geral com cariótipo 47,XXY ou com mosaïcismo somático, como neste caso, podendo cursar com quadro clínico de síndrome de Rett clássica. O viés de confirmação representa um possível obstáculo ao diagnóstico em situações que são raras dentre doenças raras, assim, este caso ilustra que deve se pensar no referido diagnóstico na prática clínica, e de forma mais ampla, ter em mente que vieses cognitivos podem influenciar no raciocínio diagnóstico levando à não inclusão ou exclusão precoce de diagnóstico diferencial possível.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER

P-311 - RESPOSTA AO CLORIDRATO DE SAPROPTERINA E AJUSTES POSOLÓGICOS EM PACIENTE ADULTA – RELATO DE CASO

TATIANA AMORIM (APAE SALVADOR), MARIA EFIGENIA DE QUEIROZ LEITE (APAE SALVADOR)

Introdução: Fenilcetonúria (PKU) é um erro inato do metabolismo de herança autossômica recessiva, caracterizado pela incapacidade da conversão da fenilalanina (fFal) em tirosina, devido a deficiência da enzima fenilalanina-hidroxilase (PAH). O principal tratamento para a PKU é uma dieta com restrição de Fal. Uma opção de tratamento é a utilização de uma formulação farmacêutica de tetrahydrobiopterina (BH4), co-fator natural da PAH, registrado pela ANVISA (dicloridrato de sapropterina, Kuvan®). Atualmente, existe no Brasil um Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) que garante acesso à droga às pacientes femininas responsivas, em idade fértil e em planejamento de gestação. Nestas pacientes, o uso do fármaco pode diminuir os níveis séricos de Fal e/ou aumentar tolerância à dieta. Entretanto, o número elevado de comprimidos necessário para alcançar a dose terapêutica pode ser um limitador para o seu uso. Flutuações dos níveis de Fal ao longo das 24h também podem ocorrer e ser indesejáveis, especialmente naquelas pacientes em planejamento de gestação.

Objetivos: Descrever a experiência de uso do cloridrato de Sapropterina por paciente adulta em idade reprodutiva, através de relato de caso descrevendo o teste de responsividade expandido de uma paciente candidata ao uso da droga pelo PCDT, assim como o uso em “vida real”, e a experiência em ajuste posológico desenvolvida durante seu tratamento.

Resultados: ACP, 32 anos, PKU clássica, homocigota para mutação V388M no gene da PAH, tratada anteriormente com dieta restrita em Fal, com controle metabólico parcial. Responsiva no teste de 48h, com queda de 68,4% nos níveis de Fal. Submetida a teste expandido com estudo de tolerância progressiva com alteração semanal de cardápio, manteve níveis aceitáveis de Fal (entre 6 e 8 mg/dL) durante 53 dias, com dieta final livre e sem uso de fórmula metabólica. Entretanto, foram observados níveis cerca de 50% mais elevados nas dosagens matinais (imediatamente anteriores a tomada dos comprimidos) quando comparadas com as vespertinas (cerca de 12 h após o uso da medicação). Paciente iniciou uso regular via PCDT, mantendo padrão discordante entre dosagens matinais e vespertinas e apresentando dificuldade em manter níveis de Fal abaixo de 6mg/dL. Foi então decidido pelo fracionamento da dose em duas tomadas (12/12h), com excelente controle metabólico e estabilização dos níveis de Fal em níveis inferiores a 4mg/dL.

Conclusão: O fracionamento da dose de Cloridrato de Sapropterina (Kuvan®), neste caso, parece ter sido eficaz em melhorar a tolerância à Fal dietética, e portanto o controle metabólico da paciente, sugerindo ser útil em alcançar maior segurança na prevenção da PKU materna. Outros pacientes poderão vir a ser submetidos ao mesmo protocolo, objetivando replicar os resultados obtidos.

P-312 - KLEEFSTRA SYNDROME PHENOTYPE EXPANSION: A 7 PATIENT CASE SERIES WITH NOVEL CLINICAL FINDINGS, INCLUDING BILATERAL AGENESIS OF THE SEMICIRCULAR CANALS

EDUARDO DA CÁS (HCFMUSP), LUCAS VIEIRA LACERDA PIRES (HCFMUSP), BIANCA LINNENKAMP (HCFMUSP), MARCELLA ALLEGRO (HCFMUSP), RACHEL HONJO (HCFMUSP), ISABEL FURQUIM (HCFMUSP), DEBORA BERTOLA (HCFMUSP), CHONG KIM (HCFMUSP)

Introdução: Kleefstra syndrome (KS) is a rare genetic condition with less than 110 reported cases in the literature. The main characteristics include distinctive facial features, severe developmental delay, intellectual and learning disability, microcephaly, hypotonia, seizures, behavioral and sleep abnormalities, refractive disorders and minor genital anomalies in males. It is caused both by 9q34.3 microdeletions and intragenic loss of function mutations in the EHMT1 gene

Objetivos: To describe novel clinical findings in Kleefstra syndrome

Metodologia: Our clinical genetics service currently follows patients with a clinical suspicion of monogenic diseases including neurodevelopmental disorders, skeletal dysplasias and clinically recognizable syndromes. Patients with a clinical suspicion of Kleefstra syndrome were submitted to SNP-array, whole exome sequencing or whole genome sequencing and their clinical findings are presented in this manuscript.

Resultados: 7 patients were diagnosed with Kleefstra syndrome, 5 of them were males and 2 females. Mean age at evaluation was 4.5 years. Regarding clinical findings, none of the patients were born with a low birth weight, 28% of the patients had a low birth length, 57.1% presented with microcephaly but only one at birth. Typical dysmorphisms were not usually present, only 28.5% showed brachycephaly, 57.1% arched eyebrows, 57.1% midface retrusion, 42.8% had a short nose with anteverted nares, 3 of them showed everted vermilion of the lower lip and 2 of them had protruding tongue. Only 2 patients had a clinical suspicion of KS previous to molecular testing, highlighting that the dysmorphisms are not always typical. Only 28.7% had a significant heart defect, both of them being a ventricular septal defect. Genital abnormalities were present in 75% of the males, all of them being cryptorchidism. All patients had neurodevelopmental delay and 85.7% of patients evolved with moderate to severe intellectual disability. Epilepsy was not present in any of our probands. Hearing loss was shown in 57.1% of the patients. One case was exceptional as the patient presented atypical, rare clinical findings. The patient presented with anotia and bilateral agenesis of the semicircular canals suggesting a diagnosis of CHARGE syndrome, a very rare phenotype with only one previous study reporting a possible involvement of the semicircular canals. All patients had confirmatory molecular testing, 71.4% of patients had copy number variations including the deletion of EHMT1 as a mechanism of Kleefstra syndrome and 28.6% had loss of function point mutations in the EHMT1 gene.

Conclusão: Kleefstra syndrome may not always present with typical dysmorphisms and the phenotype may be variable, leading to a difficulty in a clinical suspicion. Dysmorphisms may be variable and atypical, including presentations with rare features such as vestibular involvement, a novel and very rare phenotype for the syndrome.

P-313 - DOENÇA DE POMPE COMO CAUSA DE FRAQUEZA MUSCULAR EM PACIENTE IDOSO: RELATO DE CASO

DAVID UCHOA CAVALCANTE (SES - DF), LORENA DE MELO GAMA (SES - DF), KAROLYNE MICHELE MOURA RAFTOPOULOS (SES - DF), FERNANDA SOUSA NASCIMENTO CHIANG (SES - DF), CRISTINA TOUGUINHA NEVES MEDINA (SES - DF), ROMINA SOLEDAD HEREDIA (SES - DF)

Introdução: A doença de Pompe é uma doença de depósito de glicogênio causada por variantes patogênicas no gene GAA, que codifica a enzima alfa-glicosidase lisossomal, causando defeito que impede a metabolização do glicogênio nos lisossomos, provocando um acúmulo da substância dentro dessas organelas. A herança é autossômica recessiva e tem expressividade altamente variável. O quadro clínico pode se iniciar de forma grave no primeiro ano de vida, com cardiomiopatia e hipotonia, que sem tratamento progride para óbito com cerca de 2 anos de vida. Há ainda formas de início tardio, na infância, adolescência ou idade adulta, com fraqueza muscular de predomínio proximal, insuficiência respiratório, geralmente sem miocardiopatia. Existe tratamento específico que consiste em terapia de reposição enzimática, que nas formas de início precoce melhora sobrevida e aquisição de marcos motores, e que pode estabilizar a progressão da doença nas formas de início tardio.

Objetivos: Paciente de 66 anos, sexo masculino, natural da Paraíba, filho de casal não consanguíneo, queixa-se de fraqueza muscular de predomínio proximal, inicialmente em membros inferiores, de progressão lenta, há 10 anos, então com 56 anos de idade, percebendo maior piora desde 5 anos atrás, com maior frequência de quedas e necessidade do uso de andador. Relata ainda perda de força em musculatura de região lombossacra, com dificuldade para levantar-se do decúbito. Tem diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica e diabetes mellitus tipo 2, em uso de losartana, anlodipino, metformina, gliclazida e metilcobalamina. Exame físico evidencia redução de força de predomínio proximal nos 4 membros, além de reflexos patelares abolidos. Marcha anserina. Não há atrofia muscular ou fasciculações visíveis. Traz CPK de 228 U/L (VR até 170 U/L), CKMB, aldolase, TGO, TGP, TSH, T4L, ácido úrico sem alterações. Eletroneuromiografia com sinais sugestivos de comprometimento miopático envolvendo a musculatura proximal dos membros inferiores e do músculo flexor profundo dos dedos. Sinais de acometimento sensitivo-motor mielínico dos nervos medianos direito e esquerdo através do túnel do carpo bilateralmente. RM de coluna com lipossustituição da musculatura paravertebral posterior da região torácica inferior e região lombar, bem como musculatura glútea. Realizou painel genético para doenças neuromusculares com o achado de duas variantes patogênicas em heterozigose no gene GAA - GAA:c.2501_2502delCA e GAA:c.-32-13T>G. Foi prescrita terapia de reposição enzimática, porém paciente está aguardando a medicação para iniciar tratamento.

Conclusão: A doença de Pompe pode ter idades de início altamente variáveis, acometendo crianças com menos de um ano de vida até idosos. Por se tratar de causa tratável de fraqueza muscular é importante a suspeita clínica para iniciar o tratamento precocemente, podendo evitar a progressão da doença. O atraso no diagnóstico representa um obstáculo importante para os pacientes com doenças raras.

P-314 - RELATO DE CASO DE PACIENTE COM HISTÓRIA CLÍNICA, EXAME DE IMAGEM COMPATÍVEL COM AICARDI GOUTIERRES E EXAME MOLECULAR INDICANDO VUS NO GENE ADAR, TRATA-SE DE UMA NOVA VARIANTE DESCRITA COMO RESPONSÁVEL PELA SÍNDROME DE AICARDI-GOUTIERRES?

ANA CECÍLIA MENEZES DE SIQUEIRA (CETREIM-IMIP), STEFAN WELKOVIC JÚNIOR (HOSPITAL DA RESTAURAÇÃO), RICARDO MARTINS SILVA (HOSPITAL DA RESTAURAÇÃO), MANUELLA GALVÃO DE OLIVEIRA (CETREIM-IMIP), LUCAS VICTOR ALVES (CETREIM-IMIP), LUÍS FELIPE DE SIQUEIRA RIBEIRO (FACULDADE PERNAMBUCANA DE SAÚDE)

Introdução: A síndrome de Aicardi-Goutières (SAG) é uma condição genética rara autossômica recessiva. Originalmente descrita como uma encefalopatia progressiva precoce associada à pleocitose linfocitária, teve sua descrição modificada, incorporando-se características como lesões em geladura e glaucoma sendo então reconhecida pela apresentação clínica complexa. A SAG manifesta-se nos primeiros anos de vida com atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, epilepsia, espasticidade e microcefalia progressiva, similar a infecções virais neonatais. Pacientes podem apresentar hepatomegalia, trombocitopenia e febre intermitente. Os achados característicos da imagem são de calcificações nos núcleos da base e de alterações de substância branca. Embora a compreensão da patogênese da SAG ainda esteja em evolução, evidências apontam para alterações em genes que promovam o aumento da expressão de Interferon tipo 1 (IFN1) intratecal como seu mecanismo central. Com o surgimento do sequenciamento exoma, novas mutações relacionadas à resposta IFN1 estão delimitando novos padrões monogênicos que ocasionam sua regulação positiva, como RNASEH2A, RNASEH2B, RNASEH2C e ADAR. Assim, a descrição de novos padrões genéticos é de fundamental importância para o entendimento da doença.

Objetivos: YSCL, sem intercorrências peri-natais, pais primos de 1º grau, deu entrada na emergência pediátrica neurológica aos 07 meses com quadro de febre, diarreia e movimentos distônicos paroxísticos em mãos, interrogando-se crise epilética focal. Iniciada investigação de provável encefalopatia metabólica, observando-se, ao longo do seguimento clínico, atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, hipotonia generalizada com movimentos distônicos em extremidade, dificuldade de marcha e disfagia para sólidos e líquidos. Em investigação, foi flagrada calcificação bilateral em gânglios da base e, ao exoma, identificada em homozigose variante de significado incerto no gene ADAR, ausente em bancos populacionais.

Resultados: O relato descrito compõe um caso de probabilidade patogênica da variante encontrada, em que a paciente apresenta um fenótipo clínico-imagenológico muito sugestivo de SAG (suporte PP4), com mecanismo gênico missense compatível com a doença estudada (moderada PM5 e de suporte PP2), que é ausente em bancos populacionais (suporte PM2). O somatório destes critérios manteria esta variante em questão classificada como VUS, entretanto, em virtude de uma apresentação sindrômica muito sugestiva, questiona-se, portanto, o peso dado na classificação ao critério PP4 (fenótipo compatível), uma vez que o mesmo foi decisivo para a hipótese e definição diagnóstica do caso relatado.

Conclusão: descreve-se a história clínica e imagens de paciente com quadro compatível com SAG e exame molecular com VUS no gene ADAR, o que não preenche critério para definir patogenicidade desta variante, questionando-se o peso dado a estes atributos para classificação de uma VUS.

P-315 - RELATO DE CASO COM FENÓTIPO LEVE DE SÍNDROME DE CHOPS

MAYAHA BÁRBARA OLIVEIRA DO NASCIMENTO MACHADO (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO MARIA APARECIDA PEDROSSIAN/UFMS), LIANE DE ROSSO GIULIANI (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO MARIA APARECIDA PEDROSSIAN/UFMS)

Introdução: A síndrome de CHOPS é uma anomalia congênita múltipla causada por mutações missense no gene *AFF4* localizado em 5q31.1, possui herança autossômica dominante, prevalência inferior a 1:1.000.000 e expressividade variável, considerando os relatos da literatura. Caracteriza-se pela baixa estatura, obesidade, traços faciais grosseiros, hipertelorismo, sinofre, nariz curto, cardiopatia, laringomalácea, estenose traqueal, doença pulmonar crônica, refluxo gastroesofágico, criptorquidismo, refluxo vesico-ureteral, anomalias vertebrais, braquidactilia, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, deficiência intelectual. Relatamos um caso de adulto jovem com fenótipo leve e mutação provavelmente patogênica no éxon 3 do gene *AFF4*, c.773G>A:p.(Arg258Gln), em heterozigose (60,0%).

Objetivos: Apresenta-se um homem, de 21 anos, com as dismorfias: crânio com retração bitemporal, microstomia, asa nasal hipoplásica, microtia, braquidactilia, frouxidão ligamentar distal, pés pequenos e planos, micropênis e história de criptorquidia. Além de, hipotonia, atraso cognitivo, baixa estatura, obesidade grau III, taquicardia sinusal, encurtamento dos calcâneos e do tálus com alargamento da articulação talonavicular, pangastrite endoscópica enantematosa moderada e testículos reduzidos. Realizado cariótipo banda GTG (46,XY), FISH e análise da metilação do gene *SNRPN-SNURF*, para pesquisa da Síndrome de Prader-Willi, com resultados normais, CGH-array normal. No Exoma, foi identificada uma variante de significado clínico indeterminado (VUS) no gene *AFF4* e uma variante patogênica no gene *G6PD*. Essa VUS foi reavaliada e reclassificada como variante provavelmente patogênica, associada à Síndrome de CHOPS, decorrente de evento “de novo”, após estudo adicional com metodologia complementar Sanger para confirmação da presença e segregação da variante. Esta variante, sem depósito no dbSNP, está ausente no banco de controles populacionais (gnomAD), não foi encontrada na literatura científica e está reportada no ClinVar (Variation ID: 1320248). Preditores *in silico* indicam o efeito dessa variante como deletério, pontuando o(s) critério(s) PM2,PM5,PM6,PP3 (PubMed: 25741868) de acordo com o guia do ACMG.

Resultados: Observa-se que nesse caso, inicialmente, não se suspeitou da Síndrome de CHOPS, pois o paciente não apresenta a clínica completa. Além disso, mesmo com o Exoma, a síndrome do paciente não foi completamente confirmada, sendo necessário uma reavaliação da VUS, considerando a clínica do paciente e, por isso, julgamos que esse paciente apresenta um fenótipo leve da síndrome.

Conclusão: Assim, buscamos contribuir com a literatura científica a respeito da expressividade desta síndrome, da dificuldade do aconselhamento genético e da importância de rever os critérios de classificação periodicamente. Concluímos, portanto, que a Síndrome de CHOPS deve ser considerada como diagnóstico diferencial em casos de atraso no desenvolvimento ou hipotonia, dismorfias craniofaciais, obesidade e baixa estatura.

P-316 - REVEALING THE PARAGUAYAN GENETIC VARIANTS IN THE UNIVERSE OF MONOGENIC EPILEPSIES

MARIA DORA LACARRUBBA-FLORES (NEUROPEDIATRICS SERVICE, HOSPITAL GENERAL PEDIATRICO NIÑOS DE ACOSTA ÑU. SAN LORENZO, PARAGUAY), MELISA DIAZ (NEUROPEDIATRICS SERVICE, HOSPITAL GENERAL PEDIATRICO NIÑOS DE ACOSTA ÑU. SAN LORENZO, PARAGUAY.), ROMINA GONZALEZ (NEUROPEDIATRICS AREA, DEPARTMENT OF PEDIATRICS, CENTRAL HOSPITAL OF THE INSTITUTO DE PREVISION SOCIAL, ASUNCIÓN, PARAGUAY), CONCEPCION LEZCANO (NEUROPEDIATRIC SERVICE, CHAIR OF PEDIATRICS OF THE HOSPITAL DE CLINICAS, FACULTY OF MEDICINE, UNIVERSIDAD NACIONAL DE ASUNCIÓN, SAN LORENZO, PARAGUAY), CYNTHIA FLORENTIN (NEUROPEDIATRICS AREA, DEPARTMENT OF PEDIATRICS, CENTRAL HOSPITAL OF THE INSTITUTO DE PREVISION SOCIAL, ASUNCIÓN, PARAGUAY), CARLOS FRANCO (NEUROPEDIATRICS SERVICE, HOSPITAL GENERAL PEDIATRICO NIÑOS DE ACOSTA ÑU. SAN LORENZO, PARAGUAY.), NESTOR SANCHEZ (NEUROPEDIATRICS SERVICE, HOSPITAL GENERAL PEDIATRICO NIÑOS DE ACOSTA ÑU. SAN LORENZO, PARAGUAY.), PATRICIA ARREDONDO (NEUROPEDIATRICS SERVICE, HOSPITAL GENERAL PEDIATRICO NIÑOS DE ACOSTA ÑU. SAN LORENZO, PARAGUAY.), LUDMILA LEZCANO (NEUROPEDIATRICS SERVICE, HOSPITAL GENERAL PEDIATRICO NIÑOS DE ACOSTA ÑU. SAN LORENZO, PARAGUAY.), MARCO CASARTELLI (NEUROPEDIATRICS SERVICE, HOSPITAL GENERAL PEDIATRICO NIÑOS DE ACOSTA ÑU. SAN LORENZO, PARAGUAY.)

Introdução: Adults with a history of epilepsy are 6 times more likely to have children with epilepsy. Due to the variable expressivity of the genes involved, symptoms presented in the offspring can be much more severe. In children with no family history, up to 30% of epileptic encephalopathies will have a monogenic cause. Therefore, genetic evaluation of children with epilepsy is important to guide therapies and perform adequate genetic counseling. The first public medical genetics service in the Paraguayan Ministry of Health started in October 2020, in the Neuropediatric Unit of a third-level hospital called “Hospital General Pediátrico Niños Martines de Acosta Ñu”. Since then, pre and post-test genetics counseling, genetic test interpretation, and research are developing.

Objetivos: To better understand the Paraguayan variants on the way to treat monogenic epilepsies and carry out correct recurrence risk counseling.

Metodologia: Pediatric patients under 18 years old with nonresponding epilepsy or with epileptic encephalopathy were selected for commercial NGS Epilepsy Panel - Illumina - INVITAE of 302 genes. Two cases were selected for WES - Illumina - Centogene.

Resultados: Twenty-five families were studied so far. The median age was 6 years old, range 1 year 8 months to 16 years. Several patients benefited from targeted medication. One patient was diagnosed with Angelman syndrome, frameshift variant in UBE3A and another had ceroid lipofuscinosis type 5. Two families from different cities shared the same frameshift variant in MICAL1 gen and other two shared a missense variant in SCN1A. Both variants were reported as VUS by the ACMG criteria, but we believed they could be likely pathogenic for our population. The consanguinity hypothesis was raised in a young couple, declared unrelated, whose first child had a homozygous variant in PIGS gene. One patient was in use of five antiepileptic drugs with poor response and parents wanted more children. His NGS Epilepsy Panel was negative, and trio exome sequencing reported MID2 gene, inherited from the carrier mother.

Conclusão: The study of the molecular bases of Paraguayans patients with difficult-to-manage epilepsy has allowed us to better direct their pharmacological treatment, to perform precision genetic counseling for the first time in a public pediatrics hospital and so far, we were able to identify two genetic syndromes with targeted therapies (CLN5, UBE3A) and begin to recognize possibly pathogenic local variants (MICAL1, SCN1A)



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER

P-317 - INSUFICIÊNCIA OVARIANA PREMATURA EM UMA PACIENTE COM SÍNDROME DE TURNER: RELATO DE CASO
CLEITON FANTIN (UNIVERSIDADE DO ESTADO DO AMAZONAS), RUAN BARBOZA ROCHA (UNIVERSIDADE DO ESTADO DO AMAZONAS), PALOMA DE SOUSA PASSOS (UNIVERSIDADE DO ESTADO DO AMAZONAS), DARIA BARROSO SERRÃO DAS NEVES (UNIVERSIDADE DO ESTADO DO AMAZONAS), NATALIA DAYANE MOURA CARVALHO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS)

Introdução: Insuficiência ovariana prematura é descrita como uma síndrome clínica caracterizada pela perda da função ovariana em mulheres na idade fértil, antes dos 40 anos. Manifesta-se com sintomas de amenorreia ou oligomenorreia, precedido por meses ou anos de irregularidade menstrual, associados a níveis séricos elevados de hormônio folículo estimulante e baixos níveis séricos de estradiol. Acomete aproximadamente 1% das mulheres antes dos 40 anos e de 0,1% em mulheres antes dos 30 anos. Sua etiologia é altamente heterogênea, incluindo distúrbios autoimunes, metabólicos, infecciosos, genéticos, citogenéticos, ambientais e iatrogênicos, porém na maioria dos casos a etiologia ainda permanece de forma idiopática. Dentre tais causas, o fator citogenético vem se destacando como alterações cromossômicas numéricas e estruturais envolvendo o cromossomo sexual X

Objetivos: Paciente do sexo feminino, 22 anos, nulípara, morena, natural e procedente de Manaus Amazonas. A paciente foi encaminhada para o ambulatório de ginecologia e obstetrícia devido a presença de amenorreia primária e fogachos esporádicos, irritabilidade, baixa estatura, dor pélvica contínua, incapacidade para engravidar. Foi realizado a avaliação de anamnese, exame físico e exames laboratoriais.

Resultados: O resultado do exame de cariótipo revelou a presença de uma deleção no braço longo de um dos cromossomos sexuais 46,X,del(X)(q22-24,qter). Isto é, monossomia parcial do cromossomo sexual X, sendo diagnosticada com a Síndrome de Turner, associada à insuficiência ovariana prematura antes dos 30 anos.

Conclusão: A deleção terminal do braço longo do cromossomo X da paciente em questão está alocada em regiões específicas associadas à insuficiência ovariana prematura. É dito na literatura, que essas deleções terminais Xq possuem dois loci independentes dentro do braço Xq, sendo o primeiro loci localizados em Xq26-q28 (falência ovariana prematura 1) e o segundo Xq13.3-q22 (falência ovariana prematura 2), respectivamente, sendo envolvidos na função ovariana. No entanto, ainda não está esclarecido exatamente quais genes estão associados à insuficiência ovariana prematura. Os achados citogenéticos enfatizam a importância de se realizar o diagnóstico da síndrome de Turner com insuficiência ovariana prematura precocemente, para que medidas possam ser tomadas quanto a prevenção da saúde da mulher, visando contribuir na tomada de decisões médicas, na elucidação do diagnóstico correto, prognóstico adequado e no manejo reprodutivo através do aconselhamento genético. Desse modo, o diagnóstico representa um marco fundamental promovendo qualidade de vida a essa paciente.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER

P-318 - GENÉTICA MÉDICA NO SUS-MS: UMA ANÁLISE CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICA DAS DOENÇAS RARAS COM ENFOQUE EM DEPÓSITO LISSOSSÔMICO

MARIANA TESSI DE SOUZA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL), LIANE DE ROSSO GIULIANI (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL)

Introdução: Doenças Raras afetam até 65 pessoas em 100 mil. Existem cerca de 7 mil doenças raras descritas, das quais 80% têm causas genéticas, afetando cerca de 13 milhões de brasileiros. As Doenças de Depósito Lisossômico (DDLs), pertencentes aos Erros Inatos do Metabolismo, são causadas por mutações que alteram a função de enzimas lisossomais. Este artigo dará enfoque às Mucopolissacaridoses (MPS), DDL mais prevalente no estudo.

Objetivos: Caracterizar a epidemiologia das DDLs em Mato Grosso do Sul e relacionar a resposta clínica ao tratamento da MPS com a Terapia de Reposição Enzimática (TRE) e a evolução dos níveis de glicosaminoglicanos (GAGs) na urina.

Metodologia: Foi feito um estudo analítico retrospectivo de coorte avaliando-se dados de 1216 pacientes do Ambulatório de Genética do Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian (HUMAP-UFMS) de 2006 a 2022. Foram incluídos na pesquisa 26 pacientes com DDLs e excluídos outros diagnósticos. Analisou-se: procedência, idade do diagnóstico, início do tratamento, evolução clínica, níveis de GAGs urinários ao longo da TRE, e características gerais como fácies, acometimento cardíaco, respiratório, neurológico, hepático, esquelético, etc.

Resultados: Dos 26 casos atendidos, 18 eram MPS (9 do tipo II, 2 do tipo III, 1 tipo IV, 5 do tipo VI e 1 do tipo VII). Não houve portadores de MPS I e IX. Houve 3 casos de Doença de Pompe tardia, 1 de gangliosidose e 3 DDLs ainda sem diagnóstico finalizado. Considerando a população do estado, a proporção foi cerca de 1:26.000 nascidos vivos, menor do que a descrita na literatura (1:8.000). Percebendo-se um possível subdiagnóstico, na vigência da Etapa 3 do Teste de Triagem Neonatal, espera-se um aumento de casos no estado. O tratamento com TRE para MPS foi pioneiramente adotado no serviço em 2007 e os pacientes tiveram a evolução dos GAGs dosados com o tempo e comparados com a evolução clínica. Os que tiveram acesso regular à TRE por mais de 7 anos (7 casos dos 18), conseguiram atingir GAGs normais para a idade e aqueles com tratamento precoce, obtiveram resultados mais rápidos e melhor evolução clínica. Pacientes com tratamento tardio levaram mais tempo para atingir a concentração normal de GAGs urinários e a evolução clínica não acompanhou a melhora laboratorial. Por fim, a interrupção temporária da TRE implicou em novo aumento de GAGs. Os benefícios mais observados foram: redução da hepatoesplenomegalia, melhora da função cardíaca, pulmonar, do estado geral e da qualidade de vida. Não houve melhora de fácies nem neurológica, já que a medicação não atravessa a barreira hematoencefálica. Nos casos do tratamento iniciado antes de 5 anos (ideal antes de 1 ano), o perímetro cefálico se manteve na curva e o crescimento foi progressivo, melhorando a estatura final.

Conclusão: Com isso, diagnóstico precoce e a continuidade na TRE implicam diretamente na qualidade de vida dos pacientes. Esta pesquisa ainda revelou à gestão pública local que, apesar do subdiagnóstico, o serviço já está preparado para receber a demanda futura.

P-319 - PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS PACIENTES COM OSTEOGÊNESE IMPERFEITA DO HCFMRP-USP

JULIA APARECIDA PEREIRA (EERP-USP), ESTELA ROMEIRO MAURI (FMRP-USP), LAYSA JACOME DOS SANTOS COSTALONGA (FMRP-USP), WENDYSON DUARTE DE OLIVEIRA (HCFMRP-USP), RENÊ ELIOMAR PINHEIRO DIÓGENES (HCFMRP-USP), FRANCISCO JOSÉ ALBUQUERQUE DE PAULA (FMRP-USP), ESTER SILVEIRA RAMOS (HCFMRP-USP), TÊMIS MARIA FÉLIX (HCPA-UFRGS/ REDE NACIONAL DE DOENÇAS RARAS), VICTOR EVANGELISTA DE FARIA FERRAZ (HCFMRP-USP)

Introdução: A Osteogênese Imperfeita (OI) é uma displasia esquelética rara, da qual a maioria dos casos são de herança autossômica dominante com variantes patogênicas nos genes COL1A1 e COL1A2. Esses genes codificam as cadeias alfas do colágeno tipo 1, resultando em defeito na mineralização da matriz óssea. É caracterizada por fragilidade e deformidade ósseas, além de maior susceptibilidade a fraturas por mínimo trauma. Outras manifestações incluem escleras azuladas, baixa estatura, dentinogênese imperfeita e perda auditiva neurossensorial. Sua gravidade varia de leve a extremamente grave, sendo a forma perinatal a mais grave e letal.

Objetivos: Caracterizar pacientes com Osteogênese Imperfeita, atendidos entre 2018 e 2019 no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HCFMRP-USP), participantes da coorte retrospectiva, do projeto Rede Nacional de Doenças Raras.

Metodologia: Estudo de caráter observacional descritivo e transversal, em que foram utilizados dados retrospectivos de 2018-2019 referentes aos pacientes com Osteogênese Imperfeita do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto. Esses dados fazem parte do projeto “Rede Nacional de Doenças Raras” (RARAS). Foram analisadas, as seguintes variáveis: sexo, regiões de nascimento e residência, número de internações, tipo de época de diagnóstico, número de pacientes que realizam tratamento e acompanhamento multiprofissional, e idade na primeira consulta ao centro.

Resultados: Quanto a essa casuística, a média da idade na primeira consulta foi de 12 anos, 56,82% são mulheres, 92,05% nasceram e 98,86% residem na região sudeste, 57,95% dos pacientes foram internados ao menos uma vez, média de 10,7, variando de 1 a 42, e mediana de 5, em relação ao diagnóstico, em 76,14% foi clínico, 22,73% foi por meio de teste molecular e uma pequena parcela 1,14% foi por meio clínico e teste bioquímico. A maior parte dos diagnósticos ocorreu no período pós-natal (92,05%), a grande maioria realiza tratamento medicamentoso específico para Osteogênese Imperfeita (67,05%), sendo eles: Pamidronato (57,63%), Alendronato (8,47%) e Cálcio (50,85%), 95,45% faz acompanhamento multiprofissional, sendo que as especialidades de endocrinologia, ortopedia e genética são as mais recorrentes.

Conclusão: A análise dessa coorte traz informações relevantes para entender melhor o perfil epidemiológico dos pacientes com Osteogênese Imperfeita do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto. Em sua maioria, tratam-se de mulheres oriundas da região Sudeste, o principal método diagnóstico foi o clínico. Foram diagnosticados predominantemente no período pós-natal. Além disso, a maioria realiza tratamento medicamentoso específico, muitos fazendo acompanhamento multiprofissional. Nem todos os casos e famílias têm acompanhamento em Genética Médica, demonstrando a necessidade de melhor ajuste na linha de cuidado dentro do hospital.

P-320 - PREVALÊNCIA DE ANOMALIAS CONGÊNITAS PRIORITÁRIAS PARA A VIGILÂNCIA EM UM HOSPITAL DE REFERÊNCIA NO SUL DO BRASIL

LAÉRCIO MOREIRA CARDOSO-JÚNIOR (SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE, PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR, UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), DIESSY DOS SANTOS BORNIGER (FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), ROSA MARIA MORENO BARBOSA (FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), VINÍCIUS BARRETO NOLIBOS (FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), SACHA KROLOW E SILVA (FACULDADE DE FARMÁCIA, UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), CAMILA POCHARSKI BARBOSA (FACULDADE DE FARMÁCIA, UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), CAROLINA LUEDKE DE OLIVEIRA PINTO (FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), LAIS SANTOS DIAS GOMES (FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), MARIA TERESA VIEIRA SANSEVERINO (SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE, ESCOLA DE MEDICINA DA PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL), LAVINIA SCHULER-FACCINI (SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE, PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR, UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL)

Introdução: As anomalias congênicas (AC) apresentam prevalência de 3 a 6% na população geral e correspondem à primeira causa de mortalidade infantil no Brasil. Os dados no país são subnotificados no Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC), sendo estabelecidas iniciativas junto ao Ministério da Saúde para vigilância epidemiológica de AC tidas como prioritárias, devido à possibilidade de diagnóstico precoce e de intervenções disponíveis. Este trabalho é parte de projeto piloto para a vigilância destas AC no Rio Grande do Sul (RS).

Objetivos: Estimar a prevalência de nascidos vivos com anomalias congênicas prioritárias para a vigilância no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Metodologia: Trata-se de um estudo prospectivo, com inclusão de nascidos vivos no HCPA entre novembro de 2021 a maio de 2023. Foram definidos 8 grupos de AC para vigilância: defeitos de tubo neural, microcefalia, cardiopatias congênicas, fendas orais, anomalias de órgãos genitais, defeitos de membros, defeitos de parede abdominal, e síndrome de Down. Para coleta foi aplicado questionário dirigido e consulta de dados clínicos em prontuário. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA.

Resultados: No período selecionado foram registrados 4572 nascimentos, sendo 153 nascimentos com AC prioritárias, uma prevalência de 3,3%. A prevalência encontrada difere do observado no município de Porto Alegre (entre 1 e 2%) e no RS (0,6%), de acordo com dados do SINASC. Em 77% dos casos as AC foram isoladas e em 23% associadas. As AC mais frequentes foram cardiopatias congênicas (46%), defeitos de membros (20%) e defeitos de parede abdominal (10%). As cardiopatias congênicas se destacam em nossa amostra, sendo que ocupam a segunda posição no RS, após os defeitos de membros. A maioria das AC foi diagnosticada após o nascimento (51%), seguidas de 33% com diagnóstico no período pré-natal e 16% no momento do nascimento, a história familiar de AC estava presente em 15% e a consanguinidade foi relatada em apenas 2% dos casos. A mediana de idade das mães foi de 28 anos, com exposição a álcool/tabaco/drogas em 25% dos casos, uso de medicamentos em 60% e presença de alguma morbidade materna em 52%.

Conclusão: A prevalência e perfil de AC descritos refletem a realidade de um hospital terciário de referência para o seguimento destas AC. A taxa de diagnóstico pré-natal também é uma característica de um hospital universitário e ressalta a importância do pré-natal para o diagnóstico e intervenção precoce. Entretanto, grande parte das AC foram detectadas após o nascimento, principalmente as cardiopatias congênicas, reforçando a importância da avaliação clínica e do acesso aos métodos diagnósticos. O seguimento dos desfechos e análise das variáveis clínicas permitirá compreender os fatores de risco e perfil de mortalidade das AC selecionadas.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER

P-321 - LINFEDEMA CONGÊNITO RELACIONADO AO GENE KIF11

GUSTAVO TORRACA (IPPMG-UFRJ), NATHALIA KRAUSE (IPPMG-UFRJ), MARCIA RIBEIRO (IPPMG-UFRJ)

Introdução: A ocorrência de linfedema na população pediátrica é um evento raro com prognóstico variável, que pode se manifestar de forma isolada ou associado à síndromes genéticas. Entre as etiologias genéticas, existem 2 subtipos: o linfedema generalizado que pode se expressar como hidropisia fetal, presente nas síndromes de Turner, Noonan e Hennekam, o linfedema segmentar, nas síndromes de hipotricose-linfedema-telangiectasia e microcefalia-linfedema-corioretinopatia (MLCRD). Relatamos o caso de um lactente com linfedema congênito em membros inferiores cujo a etiologia foi MLCRD.

Objetivos: menino, 2 anos, filho de pais não consanguíneos e sem antecedentes relevantes, história pré-natal de diabetes gestacional com insulinoterapia e hipertensão arterial gestacional com uso de metildopa, ultrassonografia morfológica com perímetro cefálico reduzido, parto cesáreo eletivo à termo sem intercorrências, porém com peso, comprimento e perímetro cefálico inferiores ao percentil 3. Encaminhado ao ambulatório de Genética com 6 meses de idade por apresentar microcefalia, criptorquidia e linfedema. Ao exame físico: microcefalia com sutura metópica proeminente, orelhas proeminentes, microrretrognatia, criptorquidia à esquerda e linfedema em membros inferiores até o nível dos tornozelos. O paciente evoluiu com leve atraso de fala e linfedema regrediu.

Resultados: A ultrassonografia de bolsa escrotal revelou testículo em fossa ilíaca esquerda e os demais exames de imagem foram normais. Foi solicitado o sequenciamento completo do exoma: presença da variante c.1869_1872del,p.(Ile625Metfs*) em heterozigose no gene KIF11, classificada como provavelmente patogênica e associada à MLCRD. A pesquisa da variante nos pais está pendente.

Conclusão: A MLCRD é uma condição rara com expressividade variável caracterizada por microcefalia, corioretinopatia, linfedema e deficiência intelectual leve a moderada. Nosso paciente exhibe distúrbios já previamente associados à síndrome como sutura metópica e orelhas proeminentes, além de manifestações típicas como microcefalia congênita e regressão do linfedema. Contudo, não apresenta anomalias oftalmológicas e exhibe criptorquidia unilateral, achado não relatado nas publicações referentes à MLCRD. O diagnóstico de MLCRD deve ser considerado em pacientes com linfedema segmentar associado à microcefalia. Outros achados como corioretinopatia, deficiência intelectual e inclusive criptorquidia podem reforçar a suspeita diagnóstica.

P-322 - PRIMEIRO RELATO NO BRASIL DA MUTAÇÃO HBB:C.315+1G>A [IVS-II-1 (G>A)] DE BETA0 TALASSEMIA EM HOMOZIGOSE: PERFIL BIOQUÍMICO, HEMATOLÓGICO E CLÍNICO

PEDRO HENRIQUE MASSI (ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA), LIZE EGLE SOUZA GONZAGA (ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA), AMANDA CRISTINA MENEGUETTI BERTI (UFMS/CPTL/LGBM - UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL, CAMPUS DE TRÊS LAGOAS, LABORATÓRIO DE GENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR), VANESSA DA SILVEIRA RAMOS (UFMS/CPTL/LGBM - UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL, CAMPUS DE TRÊS LAGOAS, LABORATÓRIO DE GENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR), NEY BOA-SORTE (ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA), TATIANA AMORIM (APAE SALVADOR), EDIS BELINI JR (UFMS/CPTL/LGBM - UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL, CAMPUS DE TRÊS LAGOAS, LABORATÓRIO DE GENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR)

Introdução: As beta-talassemias são afecções genéticas caracterizadas por mutações no gene beta globina (HBB) que resulta em redução (beta+) ou ausência (beta0) de beta-globinas. A beta-talassemia maior é a forma mais grave e, e a intermédia varia de anemia leve a grave. Devido a variedade de mutações na beta-talassemia, análises por biologia molecular são importantes para caracterizar as formas variantes do gene HBB e permitir a associação genótipo/fenótipo, contribuindo para o diagnóstico preciso. Este relato demonstra o primeiro caso no Brasil de homozigose para a mutação HBB:c.315+1G>A [IVS-II-1 (G>A)] de beta0 talassemia e a influência do genótipo no perfil hematológico e clínico do paciente.

Objetivos: Descrever caso clínico oriundo da triagem neonatal, com diagnóstico final alcançado por estudo molecular.

Resultados: Paciente feminina, dois anos, procedente do SRTN da Bahia, encaminhada ao laboratório de genética e biologia molecular com diagnóstico inconclusivo e suspeita de hemoglobinopatia. Cromatografia líquida de alta performance (HPLC) demonstrou perfil HbF (98,3%), HbA2 (1,7%) e ausência de HbA0 e o sequenciamento do HBB (Sanger) mostrou a mutação HBB:c.315+1G>A, correspondente a IVS-II-1 de beta0, em homozigose. Embora sem alterações no exame físico ou relatos de intercorrências, a paciente exibia reticulócitos de 2,9%, bilirrubina total de 1,58 mg/dL, bilirrubina direta de 0,28 mg/dL, bilirrubina indireta de 1,3 mg/dL, hb de 11,7 g/dL, Ht de 37,15, VCM de 71,35fL, HCM de 22,5pg e RDW de 22 com anisocitose, microcitose, hipocromia, pecilocitose ++ e hemácias em alvo ++/IV. A mãe apresentou HbA0 (90,6%), HbA2 (5,5%) e HbF (3,9%) e heterozigota para mutação HBB:c.315+1G>A (IVS-II-1 G>A). O pai apresentou HbA0 (93,5%) e HbA2 (6,5%) e a mutação HBB:c.315+1G>A (IVS-II-1 G>A) em heterozigose. Pais são primos de 1º grau e tem dois outros filhos sem alterações.

Conclusão: A mutação IVS-II-1 G>A já foi relatada por diversos estudos brasileiros, porém casos encontrados na forma heterozigota em que os portadores apresentam beta-talassemia menor. Entretanto, não há, até o momento, caso de homozigose para a IVS-II1 G>A como o do presente relato. Estudos turcos e iraniano têm demonstrado casos de homozigotos para esta mutação e os pacientes apresentam variedade clínica com Hb de 4,3 a 12,2 g/dL. Destaca-se que a heterogeneidade clínica de homozigotos para IVS-II-I está associada, além da mutação de beta talassemia, outros fatores genéticos como a alfa talassemia e mutações que influenciam o aumento da Hb F, desta forma promovendo menor gravidade para a beta talassemia. O diagnóstico molecular precoce é relevante, sobretudo no Brasil, cuja miscigenação é intensa e pode facilitar a combinação de alelos normais. No relato, o diagnóstico preciso permite o seguimento da paciente com discreta hemólise, níveis de hemoglobinas próximos do normal para a idade e ausência de sintomas associados à suspeita, o que diverge do esperado para as condições clássicas de beta-talassemia maior e/ou intermédia.

P-323 - A GALACTOSEMIA AGUDA INDUZ DANO MOTOR E ALTERAÇÕES EM VIAS DE SINALIZAÇÃO EM RATOS MACHOS

KAMYLA P. REIS (UFRJ), BRUNA K. FERREIRA (UFRJ), THIAGO PAZ-SIMÕES (UFRJ), PATRÍCIA R.F GONÇALVES (UFRJ), GILDA A. NEVES (UFRJ), GUSTAVO C. FERREIRA (UFRJ), PATRÍCIA F. SCHUCK (UFRJ)

Introdução: As galactosemias são doenças genéticas ocasionadas pela deficiência de uma das enzimas da via de Leloir. Essas doenças são caracterizadas bioquimicamente pelo acúmulo de galactose e seus metabólitos em plasma e tecidos de pacientes. Após a ingestão de leite surgem os primeiros sinais e sintomas, como disfunção hepática, suscetibilidade a infecções, atraso no crescimento, dano neurológico e cataratas. Esses sintomas de intoxicação aguda cessam com a restrição dietética de galactose. Entretanto, mesmo com a adesão ao tratamento, os pacientes apresentam cronicamente sintomas como ataxia, dismetria, problemas de fala e deficiência cognitiva.

Objetivos: O objetivo deste trabalho foi avaliar os efeitos da galactosemia aguda sobre o desempenho motor, bem como parâmetros dopaminérgicos e ativação do fator de transcrição CREB em cerebelo de ratos jovens.

Metodologia: Inicialmente, ratos Wistar fêmeas e machos com 30 dias de idade foram divididos em 2 grupos (n=9 por grupo) e submetidos ao teste de RotaRod. Os animais foram submetidos a 3 sessões de treino, com intervalos de 30 minutos entre as sessões. O teste foi realizado no dia seguinte ao treino. Uma hora, 3 h ou 24 h antes do teste, os animais receberam uma única administração subcutânea de galactose (5 $\mu\text{mol/g}$ de peso corporal) ou veículo (NaCl 0,9%) nas mesmas condições. Para a avaliação do imunoconteúdo de p-CREB (Ser133) e tirosina hidroxilase (TH), ratos machos receberam uma única administração de galactose (5 $\mu\text{mol/g}$) ou veículo (NaCl 0,9%) e foram submetidos à eutanásia 3 h após (n=6 por grupo), o vermis cerebelar (VCe) e os hemisférios cerebelares (HCe) foram dissecados e preparados para análises por western blotting e atividade da monoamina oxidase (MAO). Este projeto foi aprovado pela CEUA da Universidade Federal do Rio de Janeiro (061/2018).

Resultados: Os animais machos apresentaram latência para queda reduzida no RotaRod 3 h após a administração de galactose. Entretanto, esse efeito não foi observado nas fêmeas. Adicionalmente, o tempo de latência no RotaRod, independentemente do sexo do animal, não foi alterado 1 h ou 24 h após a administração de Gal. Os ratos machos, 3 h após a administração de galactose, apresentaram menor imunoconteúdo de p-CREB e de TH em HCe em comparação ao grupo controle. Por outro lado, o imunoconteúdo de TH foi maior no VCe dos ratos 3 h após a administração de galactose em comparação ao grupo controle. Não houve diferença no conteúdo de p-CREB em VCe e na atividade da MAO em HCe e VCe entre os grupos.

Conclusão: Os animais machos apresentaram maior suscetibilidade aos efeitos da galactose em comparação às fêmeas. Além disso, a galactose apresentou efeitos diferentes em regiões cerebelares específicas. Por fim, sugere-se que a galactosemia aguda induziu alterações no desempenho motor devido a alterações na sinalização dopaminérgica e ativação de CREB apenas em animais machos.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER

P-324 - FIBROSE CÍSTICA: EPIDEMIOLOGIA DA DOENÇA EM AMBULATÓRIO ESPECIALIZADO DO HCFMRP-USP

ESTELA ROMEIRO MAURI (FMRP USP), LAYSA JACOME DOS SANTOS COSTALONGA (FMRP USP), JÚLIA APARECIDA PEREIRA (EERP USP), WENDYSON DUARTE DE OLIVEIRA (HC FMRP USP), RENÊ ELIOMAR PINHEIRO DIÓGENES (HC FMRP USP), ESTER SILVEIRA RAMOS (HC FMRP USP), TÊMIS MARIA FELIX (HCPA - UFRGS / REDE NACIONAL DE DOENÇAS RARAS), VICTOR EVANGELISTA DE FARIA FERRAZ (HC FMRP USP)

Introdução: A Fibrose Cística (FC) é um distúrbio genético causado pela disfunção do gene CFTR, de herança autossômica recessiva, que prevalece em populações caucasianas. É uma doença multissistêmica que acarreta sinusite e bronquite recorrentes, doenças pulmonares, insuficiência pancreática, desnutrição, pancreatite, complicações gastrointestinais, doença hepática, diabetes e infertilidade.

Objetivos: Caracterizar epidemiologicamente os pacientes com Fibrose Cística, atendidos em ambulatório especializado entre 2018 e 2019 no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HCFMRP-USP), participantes da coorte retrospectiva do projeto Rede Nacional de Doenças Raras.

Metodologia: Estudo de caráter observacional descritivo e transversal, em que foram utilizados dados retrospectivos de 2018-2019 referentes aos pacientes com Fibrose Cística do HCFMRP-USP. Esses dados fazem parte do projeto “Rede Nacional de Doenças Raras” (RARAS). Foram observadas as seguintes variáveis desses pacientes: sexo, regiões de nascimento e residência, número de internações, número de pacientes que realizam tratamento e acompanhamento multiprofissional, diagnóstico - se clínico ou molecular, se durante a triagem neonatal ou no período pós-natal e idade na primeira consulta ao centro.

Resultados: Quanto essa casuística, 57,04% são homens, 93,33% nasceram e 99,26% residem na região sudeste, 67,4% dos pacientes foram internados ao menos uma vez, com média de 2,79 internações. Com relação ao diagnóstico, 65,18% se deu de modo clínico e 34,81% por meio de teste molecular, a maior parte dos diagnósticos aconteceu no período pós-natal (66,66%), o que se altera na análise dos nascidos após 01/02/2010, data da implementação do exame de fibrose cística (IRT) na triagem neonatal: menos da metade, 44,64% deles, tiveram diagnóstico após a triagem. Cerca de 90% realizam tratamento específico para a Fibrose Cística, e quase a totalidade (95,55%) faz acompanhamento multiprofissional, sendo as especialidades mais consultadas: pneumologia, gastroenterologia, otorrinolaringologia e endocrinologia. Por fim, a média das idades na primeira consulta ao centro é de quase 6 anos, ao passo que a moda e a mediana são menores que um.

Conclusão: Conclui-se que esta coorte de pacientes com Fibrose Cística é constituída majoritariamente por homens, e na maior parte das vezes acaba em internação, o que comumente acontece mais de uma vez com o mesmo paciente. Quanto ao diagnóstico, apesar do alto percentual pós-natal após a implementação do exame de fibrose cística na triagem neonatal, esse período não representa mais a maioria dos casos. A média de idades na primeira consulta ao centro revela que a maioria dos pacientes com FC iniciam a investigação na infância, mostrando que embora por vezes o diagnóstico ocorra no pós-natal, não são precisos muitos anos para que a condição genética seja identificada, sobretudo clinicamente.

P-325 - DOENÇA DE HIRSCHSPRUNG EM NEONATO E DESAFIOS NO MANEJO PELO SUS NO INTERIOR DO CEARÁ: UM RELATO DE CASO

ANTONIA ELOISA DE OLIVEIRA BARROZO (UFC), ANTONIO LUCAS ALBUQUERQUE DE SABOIA (UFC), LUMA ALBUQUERQUE DE SABOIA (UFC), GUILHERME NOBRE NOGUEIRA (UFC), ESAÚ LIMA BRASILINO DE FREITAS (UFC), FRANCISCO ADRIANO BRITO AGUIAR JUNIOR (UFC)

Introdução: A doença de Hirschsprung (DH), ou megacólon congênito, é uma malformação congênita rara de componente genético complexo, com penetrância incompleta e alta variabilidade fenotípica. Apresenta incidência de 1:5000 a 1:10000 nascidos vivos. Classicamente, manifesta-se no período neonatal, com atraso na liberação de mecônio (>48 horas), distensão abdominal e êmese biliosa.

Objetivos: Paciente do sexo masculino, segundo gemelar. Pais não consanguíneos, gestação sem intercorrências. Parto cesariano, prematuridade tardia (IG 35S6D), com história de distensão abdominal, regurgitações e má perfusão após cerca de 48 horas de vida. No sexto dia de vida foi detectada enterocolite necrosante grau 3B com pneumoperitônio e necessidade de laparotomia exploradora. RN evoluiu com muita dificuldade de progressão da dieta, regurgitações, distensão abdominal e evacuação em pouca quantidade. Encaminhado à UTI neonatal por enterorragia, sendo aventadas hipóteses de megacólon tóxico e APLV. Após alta do quadro, encaminhamento ao ambulatório de megacólon congênito, onde realizou enema opaco e biópsia retal, que concluíram o diagnóstico. Paciente aguarda na fila para resolução cirúrgica, e a família foi instruída a realizar estimulação retal diária. Insumos são fornecidos pelo SUS, retirados na Atenção Primária local, onde também realiza puericultura regular. Ademais, segue em investigação de APLV.

Conclusão: A doença de Hirschsprung é definida por ausência de neurônios nos plexos componentes do SNE no intestino grosso, por migração, proliferação, diferenciação, sobrevivência e/ou apoptose anormal das células da crista neural. Alterações genéticas contribuem em contextos síndromicos, cerca de 30% dos casos, com alterações cromossômicas e/ou anomalias congênitas, e também em contextos isolados. Sendo assim, mutações em mais de 30 genes são associadas na literatura. Na análise da incidência entre gêmeos monozigóticos, a discordância fenotípica é mais comum na literatura, o que pode corroborar o padrão complexo e a penetrância incompleta. O presente caso segue essa tendência. Quanto ao diagnóstico, há a referência por parte de muitos autores de que ocorre no primeiro mês de vida em 50-60% dos casos. O paciente apresentou uma manifestação precoce dos sintomas de obstrução intestinal, o que propiciou o diagnóstico com cerca de 5 meses, após necessidade de encaminhamento a uma instituição hospitalar infantil de referência da capital do estado para realização de enema opaco e biópsia retal. O tratamento é cirúrgico, conquanto, restrições impostas por um contexto de recursos públicos limitados e condição de residência em zona rural do Nordeste, longe dos serviços de referência, impõem desafios notáveis no suporte da criança, que ainda não realizou a cirurgia e precisa ser submetida a estimulação retal diária. Notavelmente, o esforço da família e a relevância da Atenção Primária local são elementos de destaque no prognóstico favorável da criança, sem intercorrências há cerca de 5 meses, após alta.

P-326 - JORNADA ASSISTENCIAL DE VALOR: DESCRIÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA EM CUIDADORES DOS INDIVÍDUOS COM DIAGNÓSTICO DE HOMOCISTINÚRIA CLÁSSICA, MUCOPOLISSACARIDOSE II, SÍNDROME DE PRADER-WILLI E OSTEOGÊNESE IMPERFEITA

JOICE BORGES COSTA (UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA), BIANCA SANTANA REZENDE (UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA), ALEX DE CERQUEIRA SILVEIRA FIGUEIREDO (UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA), VICTÓRIA MARIA PEIXOTO LIMA DA COSTA (UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA), LUCAS SANTANA BAHIENSE FILHO (UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA), JOÃO VICTOR ALVES PASSOS (UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA), CAMILA FERREIRA RAMOS (UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA), ANGELINA XAVIER ACOSTA (DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA DA FMB/UFBA), TEMIS MARIA FELIX (COORDENADORA DA RARAS, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), NEY CRISTIAN AMARAL BOA SORTE (NÚCLEO DE AVALIAÇÃO EM TECNOLOGIAS EM SAÚDE, HUPES/UFBA/EBSERH)

Introdução: No Brasil, predominam estudos sobre Doenças Raras (DR) que se referem às condições de saúde do paciente. Nesse contexto, informações sobre a qualidade de vida dos cuidadores ainda são limitadas, mas não menos importantes, visto que há sobrecarga destes em diversos âmbitos do cuidado. Isso pode gerar vulnerabilidade social e emocional, aumentar o risco para desenvolvimento de doenças no cuidador, refletir na sua saúde e qualidade de vida, impactando no cuidado com o doente.

Objetivos: Descrever aspectos da qualidade de vida dos cuidadores de pessoas com Homocistinúria Clássica (HCU), Mucopolissacaridose tipo II (MPSII), Síndrome de Prader-Willi (SPW) e Osteogênese Imperfeita (OI), identificando os domínios mais impactados.

Metodologia: Estudo descritivo, no qual os cuidadores de indivíduos com diagnóstico de HCU, MPSII, SPW e OI, após consentimento, responderam o SF-36 que avalia a qualidade de vida do cuidador a partir de oito domínios em três tempos distintos, 0, 6 e 12 meses (V1, V2 e V3): capacidade funcional, aspectos físicos, dor, estado geral de saúde, vitalidade, aspectos sociais, aspecto emocional e saúde mental. Cada domínio é mensurado por escores de 0 a 100, sendo 0 o estado mais debilitante e 100 o melhor possível. Médias com desvios-padrão foram utilizados para descrever os domínios nos três momentos.

Resultados: A amostra do estudo foi composta de 42 cuidadores (HCU=11, MPSII=8, SPW=9 e OI=14). Na HCU, os domínios da QVc com maior impacto positivo foram aspecto físico (V1, 72,2 [±26,14], V2, 75 [± 43,3]) e capacidade funcional (V2, 75 [± 24,15], V3, 87,2 [± 19,28]). Em contrapartida, nas três coletas, o domínio dor foi inferior em relação aos demais (V1, 20,4 [±19,3], V2, 20 [± 10], V3, 21,81 [± 23,1]). Esse mesmo padrão foi observado nos cuidados de MPSII (V1, 15 [±28,1], V2, 33,3 [±32] e V3, 10 [±14,1]), SPW (V1, 33,3 [±21,8], V2, 28,9 [±20,9] e V3, 30 [±27,2]) e OI (V1, 36,3[±22], V2, 40[±16,3]). A capacidade funcional foi o domínio com maior escore entre os cuidados de MPSII (V1, 87,5 [±21,1], V2, 85 [±29,7] e V3, 100 [±0]), assim como de SPW (V1, 82,8 [±23,5], V2, 77,7 [±29] e V3, 73,12 [±28]) e OI (V1, 70 [±22,5], V2, 78,7 [±16,5]).

Conclusão: Os cuidadores de indivíduos com HCU tiveram os piores escores de QVc. Os resultados mostraram que o domínio dor impactou mais negativamente a qualidade de vida dos cuidadores de HCU, MPSII, SPW e OI. Enquanto a QVc para o domínio capacidade funcional obteve o melhor escore nos quatro grupos avaliados.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER

P-327 - SÍNDROME DE DUPLICAÇÃO 17Q12 ASSOCIADA À DELEÇÃO 10Q26.2Q26.3, ENGLOBALANDO O GENE EBF3: UM RELATO DE CASO

LUANA MARIA CAVALCANTI QUEIROZ (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE), LUANA DIAS XAVIER (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE), FABRICIA CORREIA DE AZEVEDO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE), ALOÍSIO JUNIO SANTOS OLIVEIRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE), LEONARDO DE OLIVEIRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE), BRENO SILVA LUZ (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE), AYNOA CRISTIANNE LIMA MACEDO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE), GABRIEL EMÍLIO DIAS SANTOS (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE), EMERSON DE SANTANA SANTOS (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE)

Introdução: A deleção em segmento terminal do cromossomo 10 engloba cerca de 74 genes, entre eles o EBF3, cuja insuficiência está associada à síndrome de hipotonia, ataxia e atraso do desenvolvimento (HADDs). As duplicações no braço longo do cromossomo 17 também configuram uma síndrome, clinicamente caracterizada por susceptibilidade a distúrbios psiquiátricos e de neurodesenvolvimento, tais como alterações de comportamento, atraso do desenvolvimento neuropsicomotor (principalmente de fala), deficiência intelectual, transtorno do espectro autista, hipotonia, epilepsia, malformações renais e cardíacas, além de problemas oculares, baixa estatura, microcefalia e dismorfismos. Relatamos o caso de um paciente com sobreposição fenotípica destas duas alterações cromossômicas.

Objetivos: Paciente masculino, Z.N.S., 12 meses, segundo filho de casal hígido e com consanguinidade remota. Gestação sem exposição a teratógenos. Diagnóstico ultrassonográfico de hidronefrose à direita com megabexiga no último mês de gestação. Nasceu a termo, parto cesariano devido à oligodramnia severa. Apresentou ITU recorrente a partir da segunda semana de vida. Diagnóstico de malformações de vias urinárias (uretra posterior e estenose de junção uretero-vesical à direita com dilatação de trato urinário ipsilateral) e cardiopatia congênita (forame oval patente com shunt esquerdo-direito) e convulsões recorrentes. Apresenta atraso global do desenvolvimento neuropsicomotor, hipotonia, desaceleração do crescimento craniano, baixo ganho pômdero-estatural, irritabilidade e movimentos repetitivos. Também apresenta estrabismo convergente e sindactilia entre segundo e terceiro pododáctilos de ambos os pés. Evoluiu com pancitopenia e massa abdominal retroperitoneal, com suspeita de neuroblastoma não confirmado por imuno-histoquímica. Optou-se por iniciar a investigação etiológica com o sequenciamento completo do exoma. Foram detectadas uma deleção em segmento terminal do cromossomo 10, em 10q26.2q26.3, e microduplicação no braço longo do cromossomo 17, em 17q12.

Conclusão: As manifestações clínicas apresentadas pelo paciente estão associadas tanto à deleção em segmento terminal do cromossomo 10 quanto à microduplicação no braço longo do cromossomo 17, e tais alterações cromossômicas poderiam ter sido detectadas por Microarray. Foi sugerida a realização deste exame nos genitores, bem como a validação das CNVs no paciente. A síndrome de duplicação 17q12 e a deleção 10q26.2q26.3 englobam uma série de manifestações clínicas relacionadas a atraso global do desenvolvimento, deficiência intelectual, transtorno do espectro do autismo, malformações congênitas, etc. A definição da etiologia foi de extrema importância para os genitores e para a equipe multiprofissional que assiste a criança.

P-328 - A IMPORTÂNCIA DO ACONSELHAMENTO GENÉTICO PARA O DIAGNÓSTICO PRECOZE DE DOENÇAS RARAS
LUYSA MIRELLA BORGES SILVA FERREIRA (ESCOLA SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE), LORENA MELO GAMA (ESCOLA SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE), DAVID UCHOA CAVALCANTE (ESCOLA SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE), KAROLYNE MICHELE MOURA RAFTOPOULOS (ESCOLA SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE), FERNANDA SOUSA NASCIMENTO CHIANG (ESCOLA SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE), MATHEUS CAVALCANTI MUNIZ (ESCOLA SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE), GRAZIELA PARONETTO MACHADO ANTONIALI (ESCOLA SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE)

Introdução: O aconselhamento genético desempenha um papel fundamental no diagnóstico e manejo da síndrome de Bardet-Biedl (SBB), uma condição rara autossômica recessiva caracterizada por achados clínicos de obesidade, retinopatia pigmentar, polidactilia, hipogenitalismo, deficiência intelectual e disfunção renal. No diagnóstico da SBB, o aconselhamento genético envolve uma avaliação do histórico familiar e história clínica do paciente, associado a um exame físico dismorfológico detalhado. O diagnóstico clínico pode ser posteriormente confirmado pela identificação das mutações nos genes associadas à SBB. O aconselhamento genético ainda permite identificar outros casos na família e avaliar o risco de recorrência para o casal, assim como orientar as intervenções terapêuticas possíveis como monitoramento oftalmológico, gerenciamento de peso, terapia hormonal e manejo das complicações renais nos casos de SBB.

Objetivos: M.I.V.L., sexo feminino, avaliada em serviço de genética e medicina fetal de hospital secundário do Distrito Federal devido achados pré-natais de polidactilia, rins hiperecogênicos e crescimento intrauterino restrito sendo aventada hipótese diagnóstica de SBB. Durante o processo de avaliação, mãe relatou ter outra filha com quadro de obesidade, deficiência intelectual e polidactilia, avaliada em outro serviço de genética ainda sem diagnóstico sindrômico. Devido quadro clínico fetal e história familiar foi aventada hipótese de SBB. Após o nascimento, paciente foi avaliada pela equipe de genética ainda em alojamento conjunto que manteve hipótese clínica e solicitou teste molecular que posteriormente confirmou o diagnóstico de síndrome de Bardet-Biedl pela presença de variante patogênica no gene BBS7, a irmã de 4 anos foi convocada para consulta ambulatorial sendo possível seu diagnóstico clínico de SBB e posterior confirmação pela pesquisa de variante familiar. Os dois outros irmãos da paciente foram também avaliados clinicamente e não apresentam achados clínicos relevantes, sendo que em um deles a presença da variante familiar já foi afastada.

Resultados: Através de uma avaliação abrangente do histórico familiar e achados fetais, foi possível um diagnóstico clínico pré-natal de uma condição genética rara assim como a posterior identificação de irmã mais velha afetada que pôde ter acesso a tratamento multiprofissional após anos de investigação.

Conclusão: Em resumo, o aconselhamento genético desempenha um papel central no diagnóstico e manejo da síndrome de Bardet-Biedl. É fundamental fornecer informações precisas sobre a natureza genética da síndrome, os padrões de herança, as implicações clínicas e os prognósticos associados. Isso permite que as famílias compreendam a síndrome de forma abrangente e tomem decisões sobre opções de tratamento. Além disso, o aconselhamento genético ainda oferece suporte emocional, educação e orientação sobre planejamento familiar, permitindo que as famílias enfrentem os desafios associados à SBB de forma informada e capacitada.

P-329 - TRATAMENTO DE ALFA-MANOSIDOSE COM ALFAVELMANASE (LAMZEDE): RELATO DE CASO

MARA LUCIA SCHMITZ FERREIRA SANTOS (HOSPITAL PEQUENO PRINCIPE), JOSIANE SOUZA (HOSPITAL PEQUENO PRINCIPE), DANIEL DO VALLE (HOSPITAL PEQUENO PRINCIPE), MICHELLE SILVA ZENY (HOSPITAL PEQUENO PRINCIPE), ISRAEL GOMY (HOSPITAL PEQUENO PRINCIPE), SALMO RASKIN (LABORATÓRIO DE GENÉTICA), ISABELLA MARQUES (HOSPITAL PEQUENO PRINCIPE)

Introdução: A alfa manosidose é uma doença lisossomal rara com incidência de aproximadamente 1:500.000 nascidos vivos, causada pela deficiência de alfamanosidose secundária à mutação no gene MAN2B1 localizado no cromossomo 19. As crianças afetadas parecem normais ao nascimento, no entanto, evoluem com infecções recorrentes nos primeiros dois anos de vida por imunodeficiência, anormalidades esqueléticas, perda auditiva, transtornos progressivos das funções mentais e dismorfias faciais (macrocrania e macroglossia). O diagnóstico é realizado pela dosagem enzimática da alfa-manosidose ácida em leucócitos e/ou por exame genético molecular na presença de variantes bialélicas no gene MAN2B1.

Objetivos: Menino de 6 anos e 8 meses de idade, sem intercorrências ao nascimento, filho de pais não consanguíneos. Evoluiu com atraso global do desenvolvimento após o primeiro ano de vida, infecções de repetição no primeiro ano de vida e recebeu diagnóstico de autismo aos 2 anos de vida. Apresentava macrocefalia, surdez (diagnosticada com 2 anos e 6 meses) e vários internamentos prévios por pneumonia. Os exames complementares mostravam: ressonância magnética (RM) com malformação de Chiari tipo 1 no crânio, ossos temporais/ouvidos sem alterações. Radiografias com aumento de densidade da calota craniana com predomínio frontal, espinha bífida acometendo L5. Foi realizado o sequenciamento do exoma que demonstrou variante em heterozigose composta no gene MAN2B1 (c.2696C>A, p.Ser899Ter e c.788C>T, p.Pro263Leu). O diagnóstico de alfa-manosidose foi confirmado pela dosagem enzimática. Realizou RM de crânio de controle após o diagnóstico que evidenciou alteração de substância branca em ambos os hemisférios e cápsula interna com padrão sugestivo de doença lisossomal.

Resultados: Aos 5 anos iniciou terapia de reposição enzimática semanal com alfavelmanase evoluindo com melhora do equilíbrio e das habilidades motoras finas, consegue escrever o próprio nome, cortar com a tesoura, vestir-se sem auxílio, tomar banho e realizar outros hábitos de higiene pessoal de modo independente. Na linguagem fala diversas palavras com troca de alguns fonemas. Apresentou ainda redução significativa da frequência das otites recorrentes.

Conclusão: A terapia de reposição enzimática (alfavelmanase), aprovada em 2018 pela Agência Médica Europeia tem sido bem tolerada e considerada tratamento padrão. Embora fosse esperada apenas estabilização do quadro clínico, melhora de parâmetros patológicos e clínicos tem sido descrita em animais. Além da reposição enzimática, vale ressaltar a importância do seguimento do paciente com equipe multidisciplinar e tratamento precoce das infecções. O paciente do caso relatado tem apresentado boa tolerância à medicação além de melhora das habilidades motoras e cognitivas. O diagnóstico precoce permite o tratamento precoce e melhora do prognóstico.

P-330 - DEFICIÊNCIA DE ESFINGOMIELINASE ÁCIDA VISCERAL CRÔNICA (ASMD): UM RELATO DE CASO

VÂNIA MESQUITA GADELHA PRAZERES (UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS), MARCOS VINICIUS ALVES DE SOUZA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS), JÚLIA FIALHO CAUDURO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS), FERNANDO LOPES (UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS), FELIPE THIAGO DIAS DE LIMA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS), KEYLA SOUSA SILVA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS), SARA CAVALCANTE QUEIROZ (UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS)

Introdução: A deficiência de esfingomielinase ácida (ASMD) é uma doença rara de depósito lisossômico, caracterizada pelo distúrbio genético autossômico recessivo causado por diferentes mutações SMPD1, gene que codifica a esfingomielinase ácida. Como inferência, a esfingomielina se acumula em diversos órgãos, abrangendo baço, fígado, pulmão, medula óssea, linfonodos e na gravidade da doença o Sistema Nervoso Central (SNC) e nervos periféricos. Historicamente, a ASMD foi classificada como Doença Niemann- Pick tipo A, NPD A, e tipo B, NPD B.

Objetivos: Menino, 10 anos de idade, único filho de pais consanguíneos proveniente do interior do Pará. História de fígado aumentado desde um ano de idade, desaceleração do crescimento e ganho de peso, além de discreta hipotonia. Aos 4 anos de idade realizado diagnóstico de Deficiência de Esfingomielinase Ácida Visceral Crônica (ASMD). Esfingomielinase ácida < 0,4. Liso-SM-509 = 4,8 ng/ml. Variante patogênica em homozigose em gene SMPD. É seguido clinicamente desde o diagnóstico com monitoramento de sua função hepática, lipidograma, coagulograma e ecocardiograma. Todos os exames bioquímicos apresentam discretas alterações, ecocardiograma até o momento normal. Mantém hepatomegalia com aumento do volume abdominal. Apresenta baixa estatura com peso e altura mantendo-se em escore Z abaixo de -3, bons DNPM e aprendizado na escola. Queixa de pouca atividade física devido a desconforto abdominal. Sem sintomas respiratórios até o momento, no entanto não conseguiu ainda tomografia de tórax, assim como não conseguiu realizar densitometria óssea. Aguarda início de terapia de reposição enzimática judicializada.

Resultados: Sua sintomatologia pode variar em gravidade, desde manifestações viscerais até algum grau de distúrbio neurológico progressivos com início na infância, isoladamente ou em conjunto. O diagnóstico deve ser feito com testes bioquímicos e análise da sequência de SMPD1 em cariótipo de banda G, além de testes de função hepática, imagenologia torácica, análise de idade óssea e exames oftalmológicos e hematológicos. Em todas as formas da doença, há comprometimento hepático e esplênico (hepatoesplenomegalia) por acúmulo de esfingomielina e lipídios, respectivamente, e algum grau de doença intersticial pulmonar. A doença cardiovascular e retardos de crescimento e do DNPM estão presentes, mas não em todos os casos, devendo sempre pesquisar anormalidades em eletrocardiograma, ecocardiograma, curva de aprendizado e nos marcos do desenvolvimento da criança. O Tratamento é feito com sintomáticos e administração de alfaolipudase, esfingomielina ácida humana recombinante, capaz de tratar manifestações não relacionadas ao Sistema Nervoso Central.

Conclusão: O reconhecimento do fenótipo é muito importante para o diagnóstico. Apesar de se tratar de doença ultrarrara, é possível que haja um subdiagnóstico. Portanto, reconhecer um paciente que convive com a doença propicia manejo, tratamento adequado e aconselhamento genético.

P-331 - FRAQUEZA PROGRESSIVA ASSOCIADA AO GENE TTN: DIAGNÓSTICO CLÍNICO E MOLECULAR EM UMA ADOLESCENTE COM HISTÓRIA FAMILIAR

IRLÂNIA PEREIRA DOS SANTOS (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR EDGARD SANTOS, UFBA), IANA MACIEL SILVA SOUZA (HOSPITAL MARTAGÃO GESTEIRA, HMG), EMILIA KATIANE EMBIRUÇU DE ARAÚJO LEÃO (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR EDGARD SANTOS, UFBA)

Introdução: A fraqueza muscular é um sintoma que pode estar associado a uma ampla variedade de condições médicas. Essa manifestação pode ocorrer devido a variantes em diferentes genes e pode apresentar ampla variabilidade fenotípica.

Objetivos: Menina, 13 anos, filha de pais consanguíneos (avós maternos são primos de primeiro grau). Aos 8 anos, apresentou dor no pé direito, e aos 9 anos, iniciou com dificuldade progressiva para caminhar, evoluindo com deformidades nos joelhos e perda da capacidade de andar. História familiar positiva, tio paterno, com um quadro semelhante e faleceu aos 21 anos. Ao exame físico apresenta tórax alongado, escoliose e fraqueza muscular generalizada, com diminuição do trofismo muscular e reflexos osteotendíneos assimétricos. Os exames complementares como creatina quinase (CPK), ultrassonografia de abdome, ecocardiograma e ressonância magnética de encéfalo foram normais. Eletromiografia revelou um padrão sugestivo de distrofia muscular. Realizou Painel para Doenças Neuromusculares e pesquisas para Atrofia Espinhal Progressiva, com resultados normais. O sequenciamento do genoma evidenciou duas variantes de significado incerto no gene TTN (NM_001267550.2) c.1089, 52619A>G p.(Tyr17540Cys) em heterozigose e a variante (NM_001267550.2) c.77540C>T p.(Thr25847Ile). Associado aos fenótipos de Distrofia Muscular Autossômica Recessiva das Cinturas e Membros 10 [#MIM 6088071], Miopatia de Salih, LARI, [#MIM 611705], Miopatia miofibrilar 9 com insuficiência respiratória precoce [#6036891], Cardiomiopatia hipertrófica familiar 9 [3MIM 613765], Cardiomiopatia dilatada 1G [#MIM 604145], Distrofia muscular tibial tardia [#MIM 6003341]. No Exoma foi detectada uma variante em heterozigose no gene TGM6 (NM_198994.3) c.1430_1431delins p.(Gly477Valfs*15) que resultou na deleção de 02 pares de bases e na inserção de 24 pares de bases na região codificante do gene, que resulta na introdução de um códon de parada prematuro no RNA mensageiro (mRNA), classificada como provavelmente patogênica e que cursa com fenótipo de Ataxia Espinocerebelar Autossômica Dominante 35 (SCA35) [#MIM 613908].

Resultados: Dentre os fenótipos associados ao gene TTN, a Distrofia Muscular Autossômica Recessiva das Cinturas e Membros 10 (LGMDR10), assemelha-se ao fenótipo descrito. A LGMDR10 tem como característica principal a fraqueza muscular progressiva, especialmente na musculatura proximal dos membros e das cinturas, levando precocemente à perda da marcha. Além disso, pode ocorrer contraturas articulares e deformidades esqueléticas

Conclusão: Dos fenótipos associados ao gene TTN apenas a LGMDR10 poderia explicar o quadro clínico apresentado pela paciente e de um familiar que faleceu e possuía quadro clínico semelhante. Porém neste exame, não foi possível definir a fase das variantes e a condição possui herança autossômica recessiva. A variante associada ao gene TGM6, pode corresponder a um fenótipo que poderá ou não se desenvolver a depender da sobrevivência da paciente. Por isso, foi optado por não dar esta informação no momento atual.

P-332 - RNAs LONGOS NÃO CODIFICADORES ASSOCIADOS A DOIS SUBTIPOS DE MEDULOBLASTOMA

FÁBIO AUGUSTO LABRE DE SOUZA (HC-FMRP-USP), KURUVILLA JOSEPH ABRAHAM (ICMC-SC-USP), FLÁVIO LICHTENSTEIN (INSTITUTO BUTANTÃ), DANIELA PRETTI TIRAPELLI (FMRP-USP), CARLOS GILBERTO CARLOTTI JÚNIOR (FMRP-USP), SÉRGIO JUAREZ-MENDEZ (NATIONAL INSTITUTE OF PEDIATRICS), MARCELO VOLPON (FMRP-USP), HÉLIO RUBENS MACHADO (FMRP-USP), FERNANDO SILVA RAMALHO (FMRP-USP), APARECIDA MARIA FONTES (FMRP-USP)

Introdução: Meduloblastoma (MB) representa um grupo heterogêneo de tumores neuroectodérmicos primitivos originados do cerebelo. MB é um tipo de câncer de grande complexidade devido sua diversidade histológica, molecular e clínica. Em 2007, MB foi classificado em cinco grupos histológicos e em 2011, foi classificado em quatro subtipos moleculares: WNT, SHH, Grupo 3 e Grupo 4. Compreender os mecanismos genéticos e epigenéticos envolvidos no desenvolvimento do meduloblastoma é crucial para melhorar o diagnóstico, prognóstico e desenvolvimento de terapias mais eficazes.

Objetivos: O objetivo desse estudo consistiu em investigar as diferenças no nível de expressão gênica de 6 classes gênicas para compreensão de distintos mecanismos moleculares que governam a progressão tumoral em dois subtipos de MB.

Metodologia: Foram analisadas 4 amostras de tecido de meduloblastoma de adulto e 3 amostras controle de cerebelo. A expressão gênica diferencial foi realizada pela tecnologia de microarranjos de DNA. Os dados de expressão gênica foram depositados no site do Gene Expression Omnibus (GEO) sob número de acesso: GSE95684. Foram selecionados 405 genes agrupados em 6 classes: 1) oncogenes, genes supressores tumorais e genes associados a apoptose (n = 55), 2) genes de reparo (n = 82), 3) reguladores epigenéticos (n = 61), 4) fatores de transcrição, incluindo genes HOX (n = 60), long non coding (n = 34) e lincHOX (n = 9), 5) genes lisossômicos e ribossômicos (n = 56) e 6) genes de resistência a drogas, pluripotência, telomerase, metabolismo de RNA e uptake de neurotransmissores (n = 48). Para validação dos níveis de expressão desses genes foram comparados com os dados de expressão gênica obtidas em 17 e 53 amostras de meduloblastoma dos grupos Wnt e Grupo 4, respectivamente, descritos em Castillo-Rodriguez et al. 2018.

Resultados: A classificação molecular desses tecidos de meduloblastoma mostrou que são de dois subtipos tumorais: MB_WNT e MB_Grupo 4. Por meio da análise em volcano plot pode-se observar que em MB_WNT dos 405 genes selecionados 14 genes mostraram-se diferencialmente expressos, incluindo dois RNAs longos não codificadores (SOX-OT [+ 5.6 x] e HOXD-AS1 [-8.2 x]). Por outro lado, em MB_Grupo 4, 18 genes mostraram-se diferencialmente expressos, incluindo 2 linc-RNAs da região de HOX (linc-HOXB9 [+1.5 x] e linc-HOXC12 [-2.3 x]). Por fim, para validação esses genes foram comparados com o banco de dados de Castillo-Rodriguez et al. 2018 e de fato dois desses genes foram diferencialmente expressos (ZIC2 e SOX2) em MB-WNT e 17 genes em MB-Grupo 4, incluindo 3 RNAs longos não codificadores (Malat, SOX-OT e IPW). Pode-se identificar alguns RNAs longos não codificadores que até o momento não foram descritos em MB e que são específicos de cada subtipo tumoral.

Conclusão: No momento, análises de bioinformática estão em andamento visando identificar redes de genes que possam estar desreguladas em subtipos tumorais específicos

P-333 - CARACTERIZAÇÃO CLÍNICO LABORATORIAL DO PRIMEIRO CASO NO BRASIL DE DOENÇA FALCIFORME COM A INTERAÇÃO Hb S E BETA0 TALASSEMIA [MUTAÇÃO HBB:c.323DUPG, BETA 107(+G)]

LIZE EGLE SOUZA GONZAGA (ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA), PEDRO HENRIQUE MASSI (ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA), AMANDA CRISTINA MENEGUETTI BERTI (UFMS/CPTL/LGBM - UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL, CAMPUS DE TRÊS LAGOAS, LABORATÓRIO DE GENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR), VANESSA DA SILVEIRA RAMOS (UFMS/CPTL/LGBM - UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL, CAMPUS DE TRÊS LAGOAS, LABORATÓRIO DE GENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR), NEY BOA-SORTE (ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA), TATIANA AMORIM (APAE SALVADOR), HELENA PIMENTEL (APAE SALVADOR), EDIS BELINI JR (UFMS/CPTL/LGBM - UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL, CAMPUS DE TRÊS LAGOAS, LABORATÓRIO DE GENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR)

Introdução: Doença falciforme (DF) é uma das afecções monogênicas mais frequentes no mundo, sua fisiopatologia é complexa e dentre os moduladores fenotípicos destaca-se o genótipo da DF que pode apresentar diferentes combinações dos alelos beta globina. Neste relato, descrevemos o primeiro caso no Brasil da interação das mutações HBB:c.20A>T (Hb S) e HBB:c.323dupG (beta0 talassemia) em uma criança de três anos.

Objetivos: Descrever a importância do diagnóstico molecular da interação S/beta talassemia suspeita através da triagem neonatal

Resultados: Paciente feminina, três anos de idade, procedente de Umburanas - Bahia, com perfil Hb FS da triagem neonatal, com suspeita de anemia falciforme e sem histórico de terapia transfusional. Após análises por cromatografia líquida de alta performance (HPLC) e sequenciamento do gene HBB por método Sanger, o perfil da criança foi Hb S (66,2%), Hb F (27,8%) e HbA2 (6%) com presença das mutações HBB:c.20A>T (Hb S) e HBB:c.323dupG (beta 107(+G) Beta0 talassemia), ambas em heterozigose. Apesar de não terem sido relatadas intercorrências e alterações no exame físico, no acompanhamento clínico foi encontrado Hb média de 8,6 g/dL, anisocitose, microcitose, hipocromia, policromasia, picilicose, codócitos e drepanócitos, reticulócitos 8,8%, bilirrubina total 1,41 mg/dL, indireta 1,15 mg/dL, LDH 580,3 U/L. A mãe apresentou perfil cromatográfico Hb A (56,15%), HbS (39,1%), HbA2 (3,8%) e HbF (1%) e a mutação HBB:c.20A>T (Hb S) em heterozigose. O pai apresentou perfil HbA (97,8%), HbF (7,1%) e HbA2 (5,1%) e a mutação HBB:c.323dupG de Beta0 talassemia (beta 107(+G) em heterozigose.

Conclusão: Diagnóstico laboratorial da DF envolve diferentes abordagens, e análises por biologia molecular são necessárias para confirmação. No Brasil, poucos serviços dispõem de refino diagnóstico para situações como estas, e casos de Hb S/Beta talassemia são poucos documentados e, em alguns casos, tanto recém-nascidos quanto crianças em fase pré-assintomática, são erroneamente diagnosticadas, o que prejudica a linha de cuidado. No presente caso, alta concentração de Hb F não conferiu efeito protetor à hemólise, devido a fisiopatologia da Beta talassemia, em que excesso de cadeias alfa livres danificam a membrana eritrocitária e desencadeiam hemólise. Outro ponto importante é que o perfil de Hb da criança, ainda na triagem neonatal (HbFS), não necessariamente será, na fase adulta, o homozigoto para Hb S (anemia falciforme) e pode ter outros dois possíveis fenótipos (Hb S/PHHF ou Hb S/Beta0 talassemia). Assim, análises moleculares são de extrema importância na triagem neonatal para confirmação de diagnóstico e não há necessidade, na maioria dos casos, esperar o sexto mês de vida da criança. Somado isso, no Brasil, o alto grau de miscigenação possibilita geração de diferentes genótipos de hemoglobinopatias não relatados na literatura e uma equipe multiprofissional capacitada permite, ainda em fase assintomática, confirmar o diagnóstico e indicar o suporte clínico/laboratorial necessário.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER

P-334 - ACROMATOPSIA E LIPOFUSCINOSE NEURONAL CEROIDE TIPO 3: UM RELATO DE CASO

LUANA MARIA CAVALCANTI QUEIROZ (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE), LUANA DIAS XAVIER (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE), FABRICIA CORREIA DE AZEVEDO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE), ALOÍSIO JUNIO SANTOS OLIVEIRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE), LEONARDO DE OLIVEIRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE), BRENO SILVA LUZ (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE), AYNIA CRISTIANNE LIMA MACEDO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE), GABRIEL EMÍLIO DIAS SANTOS (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE), EMERSON DE SANTANA SANTOS (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE)

Introdução: A acromatopsia é um distúrbio hereditário autossômico recessivo resultante de um defeito funcional primário dos cones retinianos. Até 90% dos casos envolvem variantes patogênicas bialélicas nos genes CNGA3 e CNGB3, e se caracterizam por baixa acuidade visual, fotofobia, nistagmo e incapacidade de distinção de cores. Tais alterações geralmente surgem na infância. Já a lipofuscinose ceróide neuronal tipo 3 (CLN3) é uma doença de depósito lisossomal, de caráter autossômico recessivo, neurodegenerativa e que ocorre devido a variantes bialélicas no gene CLN3, levando à perda progressiva de visão, alterações de personalidade/comportamento, declínio cognitivo, convulsões e perda progressiva de funções motoras.

Objetivos: Adolescente, sexo feminino, 14 anos, primeira filha de casal consanguíneo (primos de 1º grau) cuja filha mais nova, de 5 anos de idade, é aparentemente normal até o momento. Apresenta baixa acuidade visual, com perda progressiva da visão, e crises convulsivas recorrentes. Quadro iniciado aos 9 anos de idade, associado a progressivo comprometimento cognitivo, além de disartria e de engasgos esporádicos, principalmente durante a fala. Apesar de estar em uso de topiramato, mantém convulsões esporádicas. Realizou painel genético NGS para retinopatias hereditárias que detectou a variante patogênica c.566G>A p.(Trp189*), em homozigose, no gene CNGB3 e a variante patogênica c.678-?_1317+?del, em homozigose, no gene CLN3. Genitor também é fruto de união consanguínea e também é afetado pela acromatopsia, assim como dois de seus irmãos. Realizou o mesmo painel que detectou a mesma variante em homozigose no gene CNGB3 e, em heterozigose, a mesma variante do gene CLN3.

Conclusão: DISCUSSÃO: A recorrência da acromatopsia no genitor e na paciente, assim como o acometimento desta pela CLN3, podem ser explicados pela consanguinidade parental, fator de risco para doenças recessivas. Contudo, a associação das duas doenças tornou o acometimento visual ainda mais severo na criança. CONCLUSÃO: O estudo molecular e a confirmação dos diagnósticos de acromatopsia e CLN3 foram fundamentais para o entendimento da família e da equipe multidisciplinar a respeito do prognóstico/evolução das doenças. Apesar de não haver tratamento curativo específico, medidas de suporte poderão ser direcionadas às demandas atuais e futuras.

P-335 - DIAGNÓSTICO TARDIO DE HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA: UM RELATO DE CASO

SAMARAH PINHEIRO DA SILVA COSTA (FACULDADE DE MEDICINA (ICM-UFPA)), ISABEL CRISTINA NEVES DE SOUZA (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO BETTINA FERRO DE SOUZA (EBSERH/UFPA)), FACULDADE DE MEDICINA (ICM-UFPA)), LENA (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO BETTINA FERRO DE SOUZA (EBSERH/UFPA)), HOSPITAL REGIONAL JEAN BITAR (SESPA)), ANA CAROLINA DE SOUSA (FACULDADE DE MEDICINA (ICM-UFPA))

Introdução: A Hiperplasia Adrenal Congênita (HAC) é uma doença genética autossômica recessiva e que em 95% dos casos é relacionada à mutação do gene CYP21A2 codificador da enzima 21-hidroxilase, a qual está envolvida nos mecanismos produtores de corticosteróides, mineralocorticóides e andrógenos. As formas clínicas estão diretamente associadas ao grau de comprometimento da enzima, compondo os subtipos perdedor de sal e o virilizante simples.

Objetivos: Paciente do sexo masculino, 22 anos, natural de Santarém (PA), atendido no Ambulatório de genética do Hospital Universitário Bettina Ferro de Souza. Nos antecedentes familiares informou ser filho de casal não consanguíneo, possui 4 irmãos maternos e 1 irmão materno e paterno, tendo este nascido com anomalia anorretal. Nega caso semelhante na família. Informou que aos 4 anos seus pais buscaram assistência médica com a queixa de não urinar pela extremidade peniana. Ao exame físico demonstrou aspecto predominantemente masculino, com falo semelhante a pênis, genitália tracionada cerca de 10-11 cm e diâmetro de 3,5cm, com algo encurvado na extremidade, seio urogenital com aspecto sugestivo de uretra peniana com hipospádia peno-escrotal. Desde a infância foram realizadas cirurgias para correção da anomalia, totalizando 7 procedimentos sem o diagnóstico devido. Somente aos 20 anos de idade fora considerada a hipótese de HAC após resultado de ressonância pélvica que descreveu útero e ovários, sendo o paciente referenciado para um serviço de Genética Médica, onde chegou 2 anos após com alguns exames já realizados (17OH-progesterona: 10.000 ng/dL, Androstenediona: 10,0ng/mL, SDHEA: 1.582ng/dL) e confuso quanto à possibilidade de ser do sexo feminino, acreditando ter sido um erro de resultado nos exames.

Metodologia: Análise de prontuário para avaliação de dados clínicos, exames laboratoriais e complementares.

Resultados: No atendimento com endocrinologia pediátrica e genética, foi solicitado Cariótipo Banda G: 46, XX. A HAC é um distúrbio complexo e que necessita de assistência multidisciplinar, entretanto o conhecimento acerca da doença deve ser difundido por todos os níveis de assistência, de modo a se evitar diagnósticos tardios. Infelizmente, a idealidade assistencial ainda não foi alcançada, sendo tal realidade potencializada pela lacuna no conhecimento dos profissionais da saúde não especialistas acerca da patologia, gerando atraso no diagnóstico como neste caso e também evidenciando a urgência no ensino sobre as doenças raras. Apesar do diagnóstico tardio, o desfecho do paciente não resultou em óbito por não se tratar da forma perdedora de sal da hiperplasia adrenal, a qual é grave.

Conclusão: O paciente foi submetido a intervenções de caráter psicoeducativo, e diante de todas as orientações se mostrou consciente e firme quanto à decisão de se submeter aos procedimentos cirúrgicos Histerectomia e Ooforectomia, nunca apresentando dúvidas sobre sua identidade de gênero que permaneceu com masculino, sexo de criação que foi adotado pela família e pelo paciente.

P-336 - DOENÇA DE DYGGVE-MELCHIOR-CLAUSEN: DISPLASIA ÓSSEA ASSOCIADA À NOVA VARIANTE

VINÍCIUS ALMEIDA DA NÓBREGA (UNIDADE ACADÊMICA DE MEDICINA, CCBS, HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ALCIDES CARNEIRO, UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE), BEATRIZ MANGABEIRA SEGUNDO (UNIDADE ACADÊMICA DE MEDICINA, CCBS, HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ALCIDES CARNEIRO, UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE), LUIZA DA SILVA FERREIRA (UNIDADE ACADÊMICA DE MEDICINA, CCBS, HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ALCIDES CARNEIRO, UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE), DAVI MARTINS FERREIRA LIMA (UNIDADE ACADÊMICA DE MEDICINA, CCBS, HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ALCIDES CARNEIRO, UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE), MANOEL FLÁVIO ALVES FILHO (UNIDADE ACADÊMICA DE MEDICINA, CCBS, HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ALCIDES CARNEIRO, UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE), PAULA FRASSINETTI VASCONCELOS DE MEDEIROS (UNIDADE ACADÊMICA DE MEDICINA, CCBS, HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ALCIDES CARNEIRO, UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE)

Introdução: A doença de Dyggve-Melchior-Clausen (DMC) é uma rara displasia espondiloepimetáfisária, de herança autossômica recessiva, causada por mutações no gene *DYM* (Dymeclin), que apresenta maior expressão em osteoblastos, condrócitos e células cerebrais fetais. Durante o desenvolvimento inicial da formação óssea endocondral, o *DYM* desempenha um papel essencial na regulação da via secretora associada ao complexo de Golgi. Os principais achados clínicos da doença de DMC são alterações esqueléticas e deficiência intelectual.

Objetivos: Paciente do sexo feminino, 16 anos, filha única de pais consanguíneos, foi encaminhada para avaliação genética por baixa estatura e deficiência intelectual (DI), após investigação negativa para mucopolissacaridoses. Paciente apresentava DI associada à ausência de fala, baixa estatura (z -score < -2) desproporcionada por tronco encurtado, pectus carinatum, restrição de amplitude articular, genu valgo, falanges encurtadas, unhas displásicas. Investigação radiológica evidenciou, dentre outras alterações, corpos vertebrais com altura reduzida, aspecto displásico das glenóides, adelgaçamento das extremidades acromiais das clavículas, deformidade das epífises proximais e dos epicôndilos mediais de ambos os úmeros, além de encurtamento e aspecto arredondado dos íliacos, acetábulo rasos, deformidade e redução volumétrica das epífises femorais. Foi realizada a investigação genética com um painel para displasias esqueléticas, sendo identificado no gene *DYM*, em homozigose, um evento de deleção-inserção envolvendo a região de splicing da junção íntron 16-éxon 17, englobando a região chr18:49.044.182-49.044.655, nunca antes descrita.

Conclusão: A doença de DMC faz diagnóstico diferencial com a displasia de Smith-McCort (SMC), ambas resultado de mutação em homozigose no gene *DYM* e com as mesmas características esqueléticas, mas se diferenciam pela ausência de DI nos pacientes com displasia de SMC. A diferença clínica em relação à DI entre as duas síndromes é atribuída ao mecanismo genético envolvido: variantes missense estão associadas à displasia de SMC, enquanto variantes que levam à sequência proteica truncada causam a doença de DMC, como foi o caso da paciente descrita, com erro em região de splicing. Estudos em animais mostraram que depleção da proteína *DYM* causa anormalidades no desenvolvimento do cérebro. Embora a doença de DMC tenha também como diagnóstico diferencial a MPS IVA, pela semelhança de características clínicas, não há nessa MPS a DI, além da presença de opacidade corneana, perda auditiva e frouxidão articular. A paciente é filha de pais consanguíneos, apresenta sinais clínicos e radiológicos da doença de DMC, teve variantes identificadas em homozigose no gene *DYM* em região de splicing e possivelmente com alteração do processamento do RNA mensageiro. Esses dados em conjunto sugerem que a nova mutação seja patogênica.

P-337 - PERFIL DO AMBULATÓRIO DE GENÉTICA EM SERVIÇO DE REFERÊNCIA EM DOENÇAS RARAS NA BAHIA

TATIANA AMORIM (APAE SALVADOR), PEDRO PAULO LUSTOSA PEREIRA DA SILVA BRITO (ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA), FERNANDA MENEZES SAMPAIO RIBEIRO (ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA), MELISSA CALVÃO (APAE SALVADOR), DANIELA LIMA (APAE SALVADOR), JULIA MONTEIRO (APAE SALVADOR), NEY BOA-SORTE (APAE SALVADOR), HELENA PIMENTEL (APAE SALVADOR)

Introdução: Uma doença rara (DR) é uma condição de saúde que, isoladamente, afeta uma pequena quantidade de pessoas. Contudo, existem entre 5000 e 8000 diferentes DR descritas. No Brasil, uma doença é considerada rara quando afeta até 65 habitantes a cada 100.000, sendo a maioria delas de causa genética. A Apae Salvador iniciou suas atividades como Serviço de Referência em Doenças Raras (SRDR) de origem genética em outubro/2019, mas sofreu limitações em seu atendimento nos anos de 2020 e 2021, por conta das restrições impostas na pandemia de Covid-19.

Objetivos: Analisar o perfil de atendimento de pacientes com suspeita de DR de origem genética encaminhados para um SRDR na Bahia, no primeiro ano com atendimento pleno, pós pandemia.

Metodologia: Estudo transversal, incluindo toda a casuística atendida em 2022, em um SRDR da Bahia. Dados demográficos, de procedência, tipo de procedimento, magnitude dos atendimentos foram obtidos, por meio de mineração de dados, do banco de dados do SRDR e analisados, com estatística descritiva, no painel de dados formatado no MS-Business Intelligence. Regressão linear foi utilizada para avaliar a tendência dos dados.

Resultados: Foram realizadas 1350 consultas em 2022, perfazendo uma média(DP) de 122(26) consultas/mês, com um incremento médio mensal significativo de 4 consultas ($61538,=4,27, r^2=0,356, p=0,04$). Destas, 675 (50%) foram consultas novas no serviço, em média, 14(2)/semana. Proporcionalmente, houve um decréscimo médio mensal de 3,1%, nesta proporção com uma relação, no final do período, de 3:1 entre consultas subsequentes e novas ($61538,=-0,031, r^2=0,624, p=0,002$). Entre os casos novos, 51,9% eram mulheres e 68% declararam raça/cor parda, 18,0%, pretas e 10%, brancas. Todos os pacientes foram avaliados pelo geneticista, 88,3% tiveram avaliação pediátrica e 26,3% do neurologista. O eixo I (Deficiência Intelectual), com 49,7% dos casos foi predominante, embora o eixo II (Anomalias Congênitas, 31,7%) tenha tido o maior crescimento em número médios de atendimentos da série (2 atendimentos/mês, $61538,=2,378, r^2=0,521, p=0,008$). AG foi responsável por uma média mensal de 14,2%(7,1%) dos atendimentos. Em média(DP), mensalmente, 28,3%(4,0%) eram procedentes da capital do estado, com estabilidade na demanda ($61538,=-0,0047, r^2=0,1784, p=0,171$), com 52,6% dos outros municípios representados nas consultas (219/416).

Conclusão: Houve um discreto predomínio do sexo feminino e preponderância da raça/cor parda, compatível com a composição populacional do estado da Bahia. Deficiência Intelectual acometia a maioria dos casos, mas Anomalias Congênitas teve um crescimento significativo no período. Contudo, praticamente metade dos municípios da Bahia não tiveram casos atendidos, com proporção de procedentes da capital superior a participação populacional desta, o que pode indicar acesso desigual. Esses dados são importantes para apoiar o planejamento de ações de saúde pública voltadas para a atenção integral das pessoas com DR de origem genética na Bahia.

P-338 - CROMOSSOMO 18 EM ANEL: UM RELATO DE CASO

SAMARAH PINHEIRO DA SILVA COSTA (FACULDADE DE MEDICINA (ICM-UFPA)), ISABEL CRISTINA NEVES DE SOUZA (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO BETTINA FERRO DE SOUZA (EBSERH/UFPA)), FACULDADE DE MEDICINA (ICM-UFPA)), ANA CAROLINA DE SOUSA (FACULDADE DE MEDICINA (ICM-UFPA))

Introdução: Cromossomo em anel é uma ocorrência rara relacionada à alteração estrutural decorrente da quebra nas extremidades de ambos os braços, seguido de posterior fusão e com perda de material genético nos sítios de quebra. Tal mutação pode instaurar alterações dismórficas, esqueléticas, metabólicas e cognitivas.

Objetivos: Paciente do sexo feminino, 1 ano e 4 meses, encaminhada de uma unidade de atenção primária devidos atraso no desenvolvimento neuropsicomotor. Terceira filha de casal não consanguíneo, nascida a termo, parto cesáreo, peso 2,500g, APGAR 9/9 G3P3A0, pré natal completo. Nega intercorrências gestacionais como hemorragias e infecções. Os movimentos fetais passaram a ser ativos a partir do 5º mês. Estatura e PC não informados. Quanto às intercorrências perinatais, a menor teve icterícia e não tinha força para sugar o leite materno. Necessitou de 2 dias de internação. A mãe relatou em consulta a preocupação com baixa estatura e peso, além de atraso no desenvolvimento (fica de pé com apoio, senta sozinha, hipotonia em mãos, regurgitação nasal após alimentação). No exame físico apresentou roncos e sibilos difusos na ausculta pulmonar, máculas hipocrômicas em MMII, circulação colateral/periférica proeminente em crânio, hipertelorismo ocular, protrusão de língua, fenda palatina, pavilhão auricular direito com baixa implantação e comprimento, prega única em mãos, 5º quirodáctilo encurtado bilateralmente, superposição de artelhos, aumento da distância entre 1º e 2º pododáctilo e fácies sindrômica, sendo interrogada Síndrome de Down devido possuir prima com Síndrome de Down. Também apresentou desnutrição grave, sendo solicitadas sorologias para TORCHS e TC de crânio. Com 3 anos e 3 meses a paciente passou a apresentar agressividade, agitação e alteração de sono, sendo necessária a introdução do fármaco Carbamazepina 2,5 ml 1x/dia antes de dormir, além da solicitação de Cariótipo Bandeamento G.

Metodologia: Análise de prontuário para avaliação de dados clínicos, exames laboratoriais e complementares.

Resultados: O estudo dos cromossomos metafásicos revelou cariótipo 46, XX, r(18).

Conclusão: O reconhecimento de padrões dismórficos ainda na atenção básica é fulcral para a assistência de pacientes com doenças genéticas raras, os quais necessitam de atendimento multidisciplinar e constante estímulo para o desenvolvimento que tende a ser prejudicado pelas alterações genéticas. A paciente teve acompanhamento multiespecializado e pôde ter início à vida escolar, porém com limitações cognitivas e comunicativas. O acesso à cirurgias para correção de fenda palatina também fora essencial, com a criança tendo boa recuperação e podendo articular algumas palavras. Atualmente está com 15 anos, fora da escola, apresenta crises convulsivas e comportamento agitado, fazendo uso de Carbamazepina 2% 7,5ml e Risperidona 1mg, 1ml de 12 em 12 horas. Não está mais na reabilitação, explicitando a necessária continuidade das terapias.

P-339 - TDABC: CUSTEIO BASEADO EM ATIVIDADE E TEMPO DE PACIENTES AMAZONENSES COM MUCOPOLISSACARIDOSE TIPO II

DHALLYA ANDRESSA DA SILVA CRUZ (UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS), SABRINA MACELY SOUZA DOS SANTOS (UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS), CAMILA AZEVEDO (MAPESOLUTIONS), VÂNIA MESQUITA GADELHA PRAZERES (UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS), LUCIANA COSTA PINTO DA SILVA (SECRETARIA MUNICIPAL DA SAÚDE DE SÃO PAULO), MARIA JOSELEIDE COSTA ALMEIDA (HOSPITAL ADRIANO JORGE), JOSÉ MARIA CABRAL (UNIVERSIDADE NILTON LINS), SUZANY HELENA DA SILVA CÂNDIDO (SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DO AMAZONAS), TÊMIS MARIA FÉLIX (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE)

Introdução: Mucopolissacaridose (MPS) é uma doença rara caracterizada pela carência de enzimas indispensáveis no metabolismo de glicosaminoglicanos (GAGs). Existem diferentes tipos de MPS, sendo a MPS II, ou Síndrome de Hunter, causada por uma mutação no cromossomo Xq28. É uma condição recessiva que leva ao acúmulo de GAGs em quase todos os tipos de células devido a deficiência da enzima lisossômica iduronato sulfatase. Por conta da pluralidade de manifestações clínicas desses pacientes, são necessários atendimento e acompanhamento multiprofissionais, sendo a base do tratamento atualmente a terapia de reposição enzimática. O método Time-Driven Activity-Based Costing (TDABC) é utilizado para avaliar o custeio dos cuidados de determinada doença mapeando os momentos da jornada do paciente. É uma maneira de evidência do mundo real (RWE), refletindo os custos que ocorreram. Dados sobre os custos da jornada assistencial de pacientes com diagnóstico de MPS II são raros no Brasil e no Estado do Amazonas.

Objetivos: Avaliar os custos associados à jornada assistencial de valor de pacientes com MPS II em Manaus, Amazonas a fim de observar oportunidades de redução de custos.

Metodologia: Estudo prospectivo parte da Rede Nacional de Doenças Raras (RARAS), que visa analisar custos através da Jornada Assistencial de Valor (JAV-RARAS), utilizando-se um sistema informatizado de apoio à gestão chamado TPValue. Os custos totais foram estimados através do método TDABC para pacientes acompanhados na Policlínica Codajás em Manaus, Amazonas.

Resultados: O custo médio da jornada do paciente com MPS II foi estimado em 833.692,23 reais por ano, sendo 205,30 reais em recursos humanos, 2.470,96 reais em material, 825.426,84 reais em medicamentos e 5.589,13 reais em exames, dos quais 827.677,44 reais do total anual foi dedicado apenas ao tratamento. Os medicamentos abrangem aproximadamente 99% dos custos anuais. Quanto a origem do recurso, por volta de 99,5% é do centro em que o paciente faz acompanhamento e cerca de 0,45% é custo particular.

Conclusão: Os resultados expõem o alto custo para o tratamento desses pacientes, em que os gastos com medicamentos são responsáveis por cerca de 99% dos custos anuais. Mais trabalhos envolvendo esse tema são necessários, visto que dados sobre os custos abrangendo doenças raras são de suma importância para se desenvolver e apoiar políticas públicas e o financiamento de novas abordagens designadas para esses pacientes.

P-340 - BOM SERÁS SE MORTO ESTÁS: VIAS MOLECULARES DE MORTE CELULAR MIELOMA MÚLTIPLO

ELLEN RAÍSSA BORGHETTI DORIGON (NÚCLEO DE PESQUISA DA FACULDADE DE MEDICINA DE APARECIDA, FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE DE RIO VERDE – CAMPUS APARECIDA), LARA DE AQUINO NUNES (NÚCLEO DE PESQUISA DA FACULDADE DE MEDICINA DE APARECIDA, FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE DE RIO VERDE – CAMPUS APARECIDA), ANNA ELIZA GATTO LINHARES CAMARGO (NÚCLEO DE PESQUISA DA FACULDADE DE MEDICINA DE APARECIDA, FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE DE RIO VERDE – CAMPUS APARECIDA), DIVANIO JUNIO VILELA LIMA (NÚCLEO DE PESQUISA DA FACULDADE DE MEDICINA DE APARECIDA, FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE DE RIO VERDE – CAMPUS APARECIDA), ISABELLA ISAAC LOPES (NÚCLEO DE PESQUISA DA FACULDADE DE MEDICINA DE APARECIDA, FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE DE RIO VERDE – CAMPUS APARECIDA), FLÁVIA PEIXOTO DA SILVA GUIMARÃES (NÚCLEO DE PESQUISA DA FACULDADE DE MEDICINA DE APARECIDA, FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE DE RIO VERDE – CAMPUS APARECIDA), ISABELLA MARTINS THOMAZ (NÚCLEO DE PESQUISA DA FACULDADE DE MEDICINA DE APARECIDA, FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE DE RIO VERDE – CAMPUS APARECIDA), SARAH MARIA JUSTINO SILVA (NÚCLEO DE PESQUISA DA FACULDADE DE MEDICINA DE APARECIDA, FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE DE RIO VERDE – CAMPUS APARECIDA), IANE DE OLIVEIRA PIRES PORTO (NÚCLEO DE PESQUISA DA FACULDADE DE MEDICINA DE APARECIDA, FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE DE RIO VERDE – CAMPUS APARECIDA. LABORATÓRIO DE MUTAGÊNESE, DEPARTAMENTO DE GENÉTICA, ICB, UFG.)

Introdução: O Mieloma Múltiplo (MM) caracteriza-se pela multiplicação irregular e clonal de plasmócitos na medula óssea, sendo uma neoplasia progressiva e incurável das células B. Os plasmócitos afetados produzem uma proteína chamada de proteína monoclonal que, ao se acumular no sangue e na urina, levam a uma série de problemas, incluindo anemia, lesões ósseas, infecções, hipercalcemia, insuficiência renal, fadiga e dor. Apresenta-se como uma doença complexa, com evolução e apresentação clínica evidenciadas por uma ampla heterogeneidade e de etiologia majoritariamente desconhecida – mas, como outros tipos de câncer, possui o escape às vias de morte celular como um dos fatores centrais da transformação celular.

Objetivos: Identificar os genes associados a vias de morte celular mais frequentemente mutados em MM e descrever como suas alterações funcionais podem estar relacionadas ao fenótipo tumoral.

Metodologia: Neste estudo usamos um conjunto de 603 genes. resultado da intersecção de uma lista contendo 644 genes associados a todos os tipos de morte celular já descritos (disponíveis na plataforma The Human Protein Atlas), e os 19482 genes com análises de mutação somática simples em 959 amostras de mieloma múltiplo disponíveis no GDC Data Portal. Com a lista de genes em intersecção, realizamos uma análise de enriquecimento de vias e reações metabólicas em Reactome e KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes) e de termos de Ontologia Gênica (GO) - as duas últimas usando a plataforma DAVID Bioinformatics Resources e gProfiler. Usando o algoritmo ClueGO, implementado no software Cytoscape, realizamos análises de interações de vias de morte em nível molecular, e vias metabólicas disponíveis no KEGG.

Resultados: As análises de enriquecimento de reações em Reactome e KEGG mostraram hiper-representatividade significativa de genes associados especialmente à apoptose, necroptose e autofagia – mecanismos amplamente associados à progressão tumoral e metástase – e à regulação negativa da morte celular por mecanismos que incluem a inativação da Caspase-8. Em conjunto com elementos diretamente associados com as vias de morte celular, encontramos diversas reações e processos biológicos associados a doenças infecciosas (por bactérias gram-negativas e virais), ao metabolismo lipídico e aterosclerose e aos mais diversos tipos de câncer.

Conclusão: Mutações que levam a alterações dos mecanismos de morte celular são achados comuns em células cancerosas, uma vez que a fuga aos processos de morte é fundamental para a formação e progressão tumorais. Em contrapartida, nossos resultados são sugestivos de interações entre o MM e outras doenças que merecem a atenção de estudos funcionais, como a aterosclerose e as doenças infecciosas virais e bacterianas. Por fim, compreender os mecanismos de morte mais comuns no MM, nos oferece novos elementos na compreensão de sua etiologia, bem como novas opções de alvos farmacológicos.

P-341 - REDE NACIONAL DE DOENÇAS RARAS: PRESENÇA DO TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA EM PESSOAS COM DOENÇAS RARAS EM UM HOSPITAL DE REFERÊNCIA NO ESTADO DO PARÁ

RICARDO CUNHA DE OLIVEIRA (LIGA ACADÊMICA DE DOENÇAS RARAS, ICB/UFPA, BELÉM/PA.), ADRYA RAFAELA DA SILVA ROCHA (LAB. DE ERROS INATOS DO METABOLISMO, INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS, UFPA, BELÉM/PA.), ADLYA DE SOUSA MELO (LAB. DE ERROS INATOS DO METABOLISMO, INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS, UFPA, BELÉM/PA.), GABRIEL LIMA LÔLA (LAB. DE ERROS INATOS DO METABOLISMO, INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS, UFPA, BELÉM/PA.), ELAINE SAMARA PINHEIRO MENDES DA SILVA (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO BETTINA FERRO DE SOUZA, INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE, UFPA, BELÉM/PA.), ISABEL CRISTINA NEVES DE SOUZA (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO BETTINA FERRO DE SOUZA, INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE, UFPA, BELÉM/PA.), TÊMIS MARIA FÉLIX (SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE, PORTO ALEGRE/RS.), ANTONETTE SOUTO EL HUSNY (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO BETTINA FERRO DE SOUZA, INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE, UFPA, BELÉM/PA), LUIZ CARLOS SANTANA DA SILVA (LAB. DE ERROS INATOS DO METABOLISMO, INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS, UFPA, BELÉM/PA.)

Introdução: O transtorno do espectro autista (TEA) é, em geral, caracterizado principalmente pelo déficit de comunicação social e comportamentos sensório-motores repetitivos que podem variar de leve a grave. Desse modo, entre os aspectos que podem influenciar nesta pluralidade estão as condições genéticas como as doenças raras (DR). Sendo assim, algumas DR que já foram associadas ao TEA são a Síndrome do X frágil, esclerose tuberosa, psoríase, síndrome DiGeorge e outras, dentre as quais a relação delas com a TEA ainda é pouco estudado, demonstrando assim a necessidade de novas pesquisas.

Objetivos: Analisar a presença de pacientes com TEA que possuem suspeita ou diagnóstico confirmado de DR que participaram da coleta retrospectiva do inquérito da Rede Nacional de doenças raras (RARAS) executada em um hospital universitário no estado do Pará nos anos de 2018 a 2019.

Metodologia: Foi realizado um estudo epidemiológico transversal e observacional a partir dos dados obtidos da coleta retrospectiva da RARAS (CNPq/DECIT/MS) no serviço de referência em doenças raras (SRDR) Hospital Universitário Bettina Ferro de Souza (HUBFS/UFPA) em Belém/Pará, na qual houve a utilização dos prontuários eletrônicos e físicos dos pacientes com suspeita e confirmados com DR, dentre os que possuíram atendimento entre os anos de 2018 a 2019. O projeto teve aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HUBFS/UFPA com nº do CAAE 33970820.0.1001.5327 e parecer nº5147289. Os dados obtidos então foram triados para a análise estatística e descritiva a partir do software Microsoft Excel 2021.

Resultados: No período estudado (2018-2019) foram coletadas as informações de 446 pacientes atendidos no SRDR, dentre os quais 6 (1,4%) apresentaram TEA, sendo três com diagnóstico confirmado de DR e três com diagnóstico suspeito de DR, os quais englobam dentro do estudo como pessoas com DR. Em relação ao sexo, 66,6% dos pacientes com DR e TEA são do sexo masculino e 33,4% são do sexo feminino, o que está de acordo com literatura que cita que TEA é mais frequente no sexo masculino. Os pacientes apresentaram média de idade de 11,6 ($\pm 6,9$) anos e todos residem na Região Norte do Brasil. As DR relacionadas ao TEA foram: dois casos de pessoas com síndrome de Williams (SDW), um com síndrome de Cornélia de Lange, um com síndrome do X frágil (SXF), um com Distrofia Muscular de Duchenne e um com Encefalopatia não especificada.

Conclusão: Todas as DR encontradas neste trabalho já foram associadas ao TEA na literatura, especialmente SDW e SXF, mas ainda não estão totalmente elucidadas nas atuais pesquisas. Esses fatos ressaltam a importância de se aprofundar no estudo e encontrar associações em pessoas que possuam TEA e as DR, promovendo a melhor indicação de pesquisas terapêuticas alvo e, conseqüentemente, um melhor bem-estar para a saúde da comunidade.

P-342 - CASE REPORT: GAND WITH UNILATERAL RENAL AGENESIS AND ACIDURIA/MICROALBUMINURIA, OVERLAPPING WITH CHD4-RELATED SYNDROME PHENOTYPE.

MARCELLA CARDOSO ALLEGRO (HCFMUSP), EDURADO DA CÁS (HCFMUSP), CAROLINE BRANDÃO PIAI (HCFMUSP), PRISCILA BARBOSA BETTY (HCFMUSP), FLAVIA MODANEZ COLUSSI (HCFMUSP), RACHEL SAYURI HONJO KAWAHIRA (HCFMUSP), GUILHERME LOPES YAMAMOTO (HCFMUSP), DEBORA ROMEO BERTOLA (HCFMUSP), CHONG AE KIM (HCFMUSP)

Introdução: Introduction: GATAD2B pathogenic variants have been associated with GATAD2B-associated neurodevelopmental disorder (GAND). However, GAND patients may also present a wide spectrum of non-neurological abnormalities, such as ocular, cardiac, and gastrointestinal anomalies, along with facial dysmorphisms. Studies suggest that this occurs due to GATAD2B's role on the nucleosome remodeling and deacetylase (NuRD) complex, which results in phenotypic overlap with CHD3- and CHD4-related syndromes. Here we report a case with GAND diagnosis in which renal abnormalities might have been caused by CHD4-NuRD function alteration, due to GATAD2B loss of function (LoF) defect, in a pediatric patient who also has a pathogenic FGA variant that causes predisposition to fibrinogen alpha amyloidosis in adult life.

Objetivos: Case: Our patient is a 12-year-old female diagnosed with polyhydramnios and unilateral renal agenesis during pregnancy. She was born at 37 weeks, presenting hypotonia and feeding difficulties since birth. She then evolved with macrocephaly, developmental delay, intellectual disability, Sotos-like dysmorphisms, epilepsy, verbal speech impairment, neurogenic bladder, microalbuminuria and renal tubular acidosis. As family history, she has family members who evolved with renal disease compatible with amyloidosis as adults. Exome sequencing revealed 2 variants: a GATAD2B likely pathogenic stopgain LoF and a pathogenic FGA missense.

Conclusão: Discussion: Our patient has renal manifestations not previously described in patients with GAND syndrome. In addition, she has another genetic finding which could possibly lead to a late-onset kidney disease, compatible with her family history. We speculate whether her early renal abnormalities, including unilateral kidney agenesis, could be explained by the GATAD2B variant, thus representing an expansion of GAND syndrome phenotype. The human GATA zinc finger domain containing 2B (GATAD2B) encodes the GATAD2B protein which is a core subunit of the NuRD complex. So far, only 3 NuRD subunits have been associated with syndromes: GATAD2B, CHD3, and CHD4. However, GAND patients, oftentimes, present different degrees of phenotype overlap with CHD3- and CHD4-related syndromes. Studies also demonstrate that CHD4 activity is essential for adequate kidney development during embryogenesis, resulting in renal hypodysplasia when there is CHD4 haploinsufficiency. The literature shows that GATAD2B acts as a bridge for CHD3 and CHD4 to other NuRD subunits, Therefore, GATAD2B insufficiency could alter how CHD3 and CHD4 interact with the complex. Conclusion: We hypothesize that our patient's renal anomalies may have been caused by NuRD function alteration in analogy to CHD4-related syndromes, owing to her GATAD2B variant. Also, although her clinical presentation is not consistent with amyloidosis at the moment, she may develop fibrinogen alpha amyloidosis in adulthood, and the fact that she has a solitary kidney could be an aggravating factor.

P-343 - SÍNDROME DE COFFIN-SIRIS - 3: RELATO DE CASO

LUIZA DA SILVA FERREIRA (UNIDADE ACADÊMICA DE MEDICINA, CCBS, HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ALCIDES CARNEIRO - UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE), BEATRIZ CASTRO FARIA (UNIDADE ACADÊMICA DE MEDICINA, CCBS, HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ALCIDES CARNEIRO - UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE), DAVI MARTINS FERREIRA LIMA (UNIDADE ACADÊMICA DE MEDICINA, CCBS, HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ALCIDES CARNEIRO - UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE), VINICIUS ALMEIDA DA NÓBREGA (UNIDADE ACADÊMICA DE MEDICINA, CCBS, HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ALCIDES CARNEIRO - UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE), MANOEL FLÁVIO ALVES FILHO (UNIDADE ACADÊMICA DE MEDICINA, CCBS, HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ALCIDES CARNEIRO - UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE), PAULA FRASSINETTI VASCONCELOS DE MEDEIROS (UNIDADE ACADÊMICA DE MEDICINA, CCBS, HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ALCIDES CARNEIRO - UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE)

Introdução: A síndrome de Coffin-Siris é uma síndrome rara de malformação congênita caracterizada por atraso no desenvolvimento/deficiência intelectual associada características faciais grosseiras, dificuldades de alimentação e quinta falange e unhas hipoplásicas ou ausentes. Variante patogênica em heterozigose, de novo, no gene SMARCB1 caracteriza o tipo 3 da síndrome, em cujo quadro clínico pode ocorrer um desenvolvimento neurológico mais grave, incluindo deficiência intelectual grave, anormalidades estruturais cerebrais e ausência da fala.

Objetivos: Paciente 2 anos 9 meses, primeira filho de pais saudáveis, não-consanguíneos, foi encaminhado para investigação genética por apresentar déficit pênodo-estatural. Nasceu a termo com 2705g, Apgar desconhecido. Andou com 15 meses, demorou a adquirir a fala e apresentou dificuldade alimentar por RGE. Aos 8 anos a paciente foi reavaliada quando apresentava no exame físico: microcefalia, sobrancelhas espessas, cílios longos, narinas antevertidas, boca grande, atraso na dentição, ponte nasal plana, nariz largo, mãos e pés com falanges terminais hipoplásicas especialmente da falange terminal do 5 quirodáctilo, bilateralmente. Evoluiu com surdez parcial, dificuldade de aprendizagem, mas está iniciando a alfabetização. Ecocardiograma com imagem sugestiva de falso tendão do VE. Ultrassonografia afastou malformações intra-abdominais. Paciente foi investigada por meio de uma painel de genes do neurodesenvolvimento tendo sido identificada a variante missense c.1096C>T p.(Arg366Cys) no exon 8 do gene SMARCB1, em heterozigose, confirmando à Síndrome de Coffin-Siris tipo 3.

Conclusão: Vários genes estão implicados na etiologia da Síndrome de Coffin-Siris, sendo o gene SMARCB1, correspondente ao tipo 3 da síndrome, um dos menos frequentes, em torno de 7% dos casos. Há na literatura 10 relatos de casos com 36 pacientes com a mutação no gene SMARCB1. Pacientes com variante patogênica no gene SMARCB1, geralmente têm um fenótipo mais grave e todos apresentam comprometimento do crescimento. A paciente apresenta baixa estatura, mas teve um crescimento regular no percentil 5, com maior prejuízo no ganho ponderal (<P5), decorrente de problemas gastro-intestinais descritos na síndrome. A paciente difere do fenótipo descrito para CS3 por não apresentar convulsões. Um achado considerado típico do paciente com CS3 é ser não-verbal, o que não é o caso da paciente, embora apresente dificuldades na fala. Aos 8 anos faz leitura de sílabas, o que não corresponde ao grave atraso no desenvolvimento/deficiência intelectual descritos na evolução da CS3. A paciente apresenta um tipo raro da síndrome de Coffin-Siris, o tipo 3, gene SMARCB1, e como tal, com fenótipo que pode não estar completamente definido. A descrição de mais uma paciente com esse tipo de Síndrome de Coffin-Siris, com ausência de alguns aspectos clínicos clássicos da síndrome, poderá contribuir para ampliação do espectro clínico da síndrome.

P-344 - PROJETO PILOTO PARA TRIAGEM NEONATAL PARA GALACTOSEMIA NA BAHIA: ESTUDO POPULACIONAL
TATIANA AMORIM (SRTN, APAE SALVADOR), MARIA EFIGÊNIA LEITE (SRTN, APAE SALVADOR), INÊS SOUZA (SRTN, APAE SALVADOR), JOSÉ SIMON (USP, RIBEIRÃO PRETO), ROBERTO GIUGLIANI (SERVIÇO DE GENÉTICA, HCPA), HELENA PIMENTEL (SRTN, APAE SALVADOR), NEY BOA-SORTE (SRTN, APAE SALVADOR)

Introdução: A galactosemia produz sepse, insuficiência hepática aguda e óbito neonatal. Embora não consensual, diversos países europeus, províncias canadenses e estados americanos (EUA) realizam a triagem neonatal (TN) universal. No Brasil, a lei nº14.154/2021 ampliou o número de doenças detectadas pela TN, sendo a galactosemia a primeira a ser incorporada.

Objetivos: Descrever o projeto piloto de TN para galactosemia realizado na Bahia, com foco nos indicadores epidemiológicos e operacionais.

Metodologia: Estudo populacional realizado entre novembro/2015 e março/2016, com 78.668 recém-nascidos(RNs), que coletaram, sequencialmente, amostras de sangue seco impregnadas em papel-filtro. Para dosagens da Galactose Total (Gal-T1) 8805, 10,0 mg/dL, uma 2ª amostra foi obtida (Gal-T2). RNs com Gal-T18805, 20,0 mg/dL foram convocadas para a realização da atividade enzimática (GALT) em eritrócitos e atendimento clínico-laboratorial. GALT diminuída confirmou galactosemia clássica. GALT normal, mas que mantinham elevação anormal de Gal-T (8805,10,0) com reintrodução da galactose na dieta, foram acompanhados para diagnóstico molecular. Idade da coleta, tempo de retenção (tempo decorrido entre a coleta do teste e o cadastro), tempo de processamento, tempo de segunda amostra, taxa de falsos positivos (TFP) foram analisados e apresentados em mediana e intervalo interquartil (iiq).

Resultados: A idade da coleta da Gal-T1 foi de 8,0(6,0–14,0) dias, com tempo de retenção de 10,0(7,0–15,0) dias. Após o cadastro dos exames, o resultado da Gal-T1 ocorreu em 2,0(2,0–4,0) dias, com tempo total de 24,0(18,0–32,0) dias. Gal-T18805,10 mg/dl foi identificada em 185 RNs (0,23% de positivos na 1ª amostra). Entre estes, 181(97,8%) fizeram Gal-T2. Dos 4 RNs faltantes, um havia falecido no momento do contato da busca ativa, com descrição de óbito por “acidose metabólica, insuficiência respiratória e hepática, erro inato do metabolismo”. Esse RN coletou a Gal-T1 no 12º dia, retida 14 dias, e anormal (24,3 mg/dl), liberado no 29º dia. Os outros 3 RNs triados não foram localizados após, respectivamente, 5, 5 e 6 contatos (tempo total de 45,0, 52,0 e 60,0 dias). Dos 181 RNs reavaliados, 12 (6,6%) mantiveram Gal-T2 anormal (TFP: 93,4%). O tempo entre a Gal-T1 e Gal-T2 foi de 17,0(10,0–28,0) dias, incluídos a busca ativa e a chegada da Gal-T2 e/ou consulta (99,5%, 180/181). Dentre os 12 RNs ainda positivos, nova dosagem de Gal-T e/ou GALT foi obtida em 14,0(8,0–20,0) dias. Nenhum caso adicional conhecido foi obtido durante o piloto. Ao final, tivemos 5 crianças com galactosemia (1:15.429 nascidos vivos), com um óbito e outra com acidose metabólica, sepse por *Escherichia coli* e catarata. Nenhum dos casos teve suspeita clínica realizada.

Conclusão: A ausência de suspeição clínica e a ocorrência precoce de óbito justificam a TN para galactosemia no Brasil. Contudo, melhores tempos operacionais precisam ser alcançados, especialmente na idade da coleta e retenção da amostra, etapas relacionadas, principalmente, às unidades básicas de saúde.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER

P-345 - ESTUDO DE CUSTOS ASSOCIADOS AO SEGUIMENTO AMBULATORIAL PÓS TRIAGEM NEONATAL EM CRIANÇAS COM GALACTOSEMIA NO ESTADO DA BAHIA.

NEY BOA-SORTE (NUCLEO DE PESQUISA CIENTÍFICA - APAE SALVADOR), PEDRO ENRICK DE OLIVEIRA ESPERIDIÃO (ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA), MARIA EFIGENIA DE QUEIROZ LEITE (SERVIÇO DE REFERÊNCIA EM TRIAGEM NEONATAL - APAE SALVADOR), HELENA PIMENTEL (SERVIÇO DE REFERÊNCIA EM TRIAGEM NEONATAL - APAE SALVADOR), TATIANA AMORIM (SERVIÇO DE REFERÊNCIA EM TRIAGEM NEONATAL - APAE SALVADOR)

Introdução: A galactosemia é uma doença metabólica hereditária que resulta da deficiência de uma das três enzimas responsáveis pelo metabolismo da galactose, a saber, galactoquinase (GALK), uridiltransferase da galactose-1-fosfato (GALT) e uridina difosfato galactose-4-epimerase (GALE). A forma clássica é a mais comum, causada pela redução abrupta ou cessação da atividade da enzima GALT. Pode levar a graves manifestações clínicas, como vômitos, irritabilidade, diarreia, failure-to-thrive, icterícia, hepatomegalia, esplenomegalia e catarata. Se não for tratada adequadamente, pode causar complicações potencialmente fatais, como sepse e falência hepática, com elevados custos ao sistema de saúde.

Objetivos: Apurar os gastos de todos os recursos alocados no seguimento ambulatorial (exames, atendimentos de profissional de saúde, procedimentos) de crianças identificadas com galactosemia, por meio da triagem neonatal, no estado da Bahia em um estudo piloto, no período de 2015 a 2021, sob a perspectiva do SUS.

Metodologia: Estudo observacional descritivo e comparativo de custos e análise de custos, longitudinal, com utilização de dados secundários ambispectivos. Esse estudo utiliza os dados do estudo do projeto piloto para triagem neonatal para galactosemia na Bahia, realizado no Serviço de Referência em Triagem Neonatal (SRTN), entre 2015 e 2016. Foram computados custos sob a perspectiva do SUS, baseados na tabela SIGTAP, com consultas multiprofissionais, exames laboratoriais e de imagem, procedimentos cirúrgicos e exames para diagnóstico diferencial utilizados no seguimento das crianças com diagnóstico confirmado, coletados em prontuário. Os dados foram caracterizados com estatística descritiva.

Resultados: No projeto piloto foram identificados 5 casos de galactosemia, com um óbito. Os casos restantes foram seguidos, ambulatorialmente, em média (DP) por 6,1 (1,5) anos. Os custos médios com exames e procedimentos de um paciente acompanhado pelo SUS no SRTN da Bahia foi, em média (DP), de R\$ 1.517,48 (R\$ 708,90), com um custo anual médio de R\$ 248,77. Para os atendimentos, observou-se um predomínio de atendimentos por médicos geneticistas, da psicologia e da nutrição, com um gasto médio (DP) total entre os casos de R\$ 643,54 (R\$ 468,45), com gasto médio de R\$ 96,40/ano de seguimento. No total, em média (DP), cada paciente custou R\$ 2.161,22 (R\$ 1.033,35) no período avaliado.

Conclusão: O estudo mostra que os custos de tratamento de crianças com galactosemia são relativamente baixos em comparação com outras doenças raras, apesar de não ter sido computado os gastos com fórmula infantil. A triagem neonatal pode reduzir custos, pelas características clínicas da doença, que tem quadro agudo nas primeiras semanas de vida com elevado potencial de gastos elevados ao sistema de saúde, por conta do internamento em unidades de terapia intensiva e/ou necessidade de transplante hepático, sem considerar o alto potencial de óbito no período neonatal.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER

P-346 - LIGA ACADÊMICA DE DOENÇAS RARAS: DESMITIFICANDO A GENÉTICA MÉDICA NAS ESCOLAS PÚBLICAS DE ENSINO MÉDIO EM BELÉM (PA)

LEONARDO QUEIROZ (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), MIGUEL RODRIGUES (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), VICTOR LOURENÇO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), MARCELLA MONTENEGRO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), BRUNO LIMA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), RAFAELA SOUSA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), LOUYSE MARILAC (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), KEVELLEN RIBEIRO (UNIVERSIDADE DO ESTADO DO PARÁ), DANNA SANTOS (UNIVERSIDADE DO ESTADO DO PARÁ), LUIZ CARLOS SANTANA-DA-SILVA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ)

Introdução: As Doenças Raras (DR) se apresentam na sociedade muitas vezes de maneira desconhecida, seja pela heterogeneidade desse grupo ou até mesmo pela dificuldade no diagnóstico e notificação epidemiológica. Nesse âmbito, é de suma importância que a educação em genética sobre as DRs comece a partir da Escola, a qual é uma das instituições que mais colabora com a formação sociocultural do cidadão.

Objetivos: Disseminar os conhecimentos que envolvem as DRs para jovens estudantes, no intuito de formar pessoas capazes de reconhecê-las pela presença de seus sintomas e histórico familiar, favorecendo medidas de acolhimento, auxílio e até mesmo instruindo atendimento médico.

Metodologia: Inicialmente, foram selecionados estudantes uma escola pública de ensino médio para participar do projeto. As atividades foram construídas em um eixo teórico-prático com uma abordagem lúdica e fundamentada nos princípios básicos de genética e bioquímica, para tornar possível o ensino prático sobre questões do cotidiano relacionadas às DRs, aplicando as atividades entre ambientes e datas variadas. Dessa forma, foi possível demonstrar técnicas e conceitos básicos de diagnóstico (quando as atividades ocorriam em laboratório) e ensinar sobre os grupos e tipos de DRs (quando em sala de aula). Também foram utilizados questionários para avaliar o nível de satisfação e compreensão dos alunos sobre as atividades propostas.

Resultados: A partir dos questionários com perguntas, objetivas e discursivas, foram coletadas as respostas de 26 alunos. Aproximadamente 77% dos alunos responderam estar satisfeitos e muito satisfeitos com o novo aprendizado e 23% apontaram insatisfação com o aprendizado. Em relação à satisfação com o manejo das atividades em laboratório 98% demonstraram respostas positivas e apenas 2% responderam negativamente. Além das respostas objetivas, 73% dos alunos responderam que o teste do pezinho serve para o diagnóstico de doenças raras, 19% responderam que serve para determinar o tempo de vida de uma criança com DR e apenas 8% não respondeu a pergunta. No entanto, todos os alunos fizeram comentários sobre o aprendizado adquirido, até mesmo os que apresentaram insatisfação com as atividades, o que reforça o valor educativo das ações realizadas.

Conclusão: Desse modo, é possível compreender que o conhecimento acadêmico e profissional que cercam as DRs pode ser inserido no ensino básico. A partir das ações nas escolas é possível contribuir com a formação cidadã de jovens, visando a conscientização e esclarecimento sobre as DRs.

P-347 - RECORRÊNCIA DE SIALIDOSE TIPO 1 EM DOIS IRMÃOS: RELATO DE CASO

BRENO SILVA LUZ (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE), LUANA DIAS XAVIER (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE), LUANA MARIA CAVALCANTI QUEIROZ (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE), AYNOA CRISTIANNE LIMA MACEDO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE), FABRICIA CORREIA DE AZEVEDO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE), LEONARDO DE OLIVEIRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE), GABRIEL EMÍLIO DIAS SANTOS (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE), ALOÍSIO JUNIO SANTOS OLIVEIRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE), DOROTHY RIBEIRO RESENDE LIMA (MATERNIDADE NOSSA SENHORA DE LOURDES), EMERSON DE SANTANA SANTOS (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE)

Introdução: Introdução: A sialidose é uma doença autossômica recessiva rara, com prevalência aproximada de 1/5.000.000 a 1/1.500.000 nascidos vivos, causada por variantes patogênicas em homozigose ou heterozigose composta no gene NEU1, localizado no cromossomo 6p21.3. Estas alterações geram um acúmulo progressivo de glicopeptídeos e oligossacarídeos nos lisossomos. Clinicamente, possui uma grande diversidade de manifestações, sendo dividida em sialidose tipo I, forma mais leve e de início tardio, e sialidose tipo II, forma mais grave e de início precoce. As manifestações mais comuns da sialidose tipo 1 incluem mioclonia progressiva, ataxia e mancha vermelho-cereja macular.

Objetivos: Relato de caso: O.S., masculino, 22 anos, segundo filho, de casal hígido e consanguíneo (primos em 1º grau). Encaminhado ao ambulatório de genética médica devido a quadro sindrômico de caráter progressivo iniciado aos 16 anos, composto por ataxia, movimentos involuntários, mioclonias, quedas frequentes e disartria, sem alterações oftalmológicas. Houve recorrência no irmão mais velho, que iniciou o quadro aos 13 anos e faleceu aos 18 anos, com quadro mais severo das crises convulsivas e mioclonias. O paciente realizou o painel genético NGS para ataxias espinocerebelares que não detectou alterações. Foi então realizado o sequenciamento completo do exoma que identificou a variante patogênica c.1034C>T (p.Thr345Ile), em homozigose, no gene NEU1, confirmando o diagnóstico de sialidose tipo 1.

Conclusão: Discussão: Genitores receberam aconselhamento genético com orientações sobre a doença. Foram colhidas amostras de urina para pesquisa de oligossacarídeos (ainda em análise), porém não foi possível medir a atividade enzimática da neurominidase em fibroblastos. Foi solicitada reavaliação da oftalmologia para pesquisa das manchas vermelho-cerejas e foi proposto o uso da medicação perampanel, que tem se mostrado eficaz no controle da mioclonia e das crises tônico-clônicas de pacientes com sialidose tipo 1. Conclusão: O presente caso ressalta a importância da investigação do diagnóstico etiológico de quadros neurodegenerativos em pacientes com alta suspeição clínica de erros inatos do metabolismo, pois a compreensão do diagnóstico, prognóstico e possibilidades terapêuticas, ainda que de suporte, podem melhorar a qualidade de vida dos acometidos.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER

P-348 - CLINICAL-EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERIZATION AND SPATIAL ANALYSIS OF GENETIC DISEASES IN THE STATE OF MARANHÃO

ELIS VANESSA DE LIMA SILVA (PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR-UFRGS), MARIA JULIANA RODOVALHO DORIQUEI (HOSPITAL INFANTIL DR. JUVÊNCIO MATTOS), SILMA REGINA FERREIRA PEREIRA (LABORATÓRIO DE GENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR, DEPARTAMENTO DE BIOLOGIA - UFMA), AIRI CARVALHO MENDONÇA (INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS USP), EMILLY DE JESUS GARCIA ATAIDE (PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR- UFRGS), STEFANY BRITO DE AZAMBUJA (HOSPITAL DE BASE DE BRASÍLIA), JESSICA CAVALCANTE DOS SANTOS DE PAIVA (PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOLOGIA CELULAR E DO DESENVOLVIMENTO - UFSC), THAYANNE CHRISTINE COSTA ARAÚJO (UFMA), VINÍCIOS OLEGARIO MESQUITA ARRAES (PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE - UFMA), LAVÍNIA SCHULER FACCINI (PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR-UFRGS)

Introdução: Rare Diseases, although individually rare, collectively affect 6-8% of the population, and are recognized as an important health issue in Brazil. Most of them are genetic, and accurate data on these diseases is crucial for healthcare planning and improving patient care. The state of Maranhão lacks comprehensive epidemiological data on Genetic and Rare Diseases.

Objetivos: To investigate the clinical-epidemiological profile and spatial analysis of patients with genetic diseases in Maranhão, Brazil.

Metodologia: This is a retrospective, cross-sectional, descriptive study. The study population included patients from two healthcare facilities in the capital city, São Luís. Data were collected from January 2019 to January 2021 through a review of medical records and an electronic form on the Google Forms platform. The project was approved by the ethics committee.

Resultados: This study included 1060 patients. The majority of patients were from the North macro-region (79.5%), which had the highest population and better access to medical genetics services. The patients were all children, with a mean age of 3.1 years at the first appointment, mean age at diagnosis was 3.48 years old (SD 4.5), with a median of 2 years. Consanguinity was reported in 8.3% of families, being higher in the east and south macro-region. A diagnosis was achieved in 49.5% of patients, among whom 35.1% had a molecular diagnosis, followed by 31.9% with a cytogenetic diagnosis. The most frequently ordered test was karyotype, performed in 46.4% of patients, with an abnormal result reported in 33.5% - mostly trisomy 21 (64.8%). Whole Exome Sequencing (WES) was the second most ordered test, with a variant being reported in 63.4% of patients. The patients were predominantly classified in the field of dysmorphology (77%), followed by neurogenetics and inherited metabolic disorders (9.5% each). Chromosomal conditions were the most prevalent diagnosed disorders (18.3%), followed by autosomal recessive (10.5%), autosomal dominant (9.9%), and X-linked disorders (5.2%). Trisomy 21, Other Chromosomal Disorders, Microdeletion/duplication syndromes, Duchenne Muscular Dystrophy, epidermolysis bullosa, and skeletal dysplasias were among the most prevalent disorders identified. Although not genetic, perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy and Fetal Alcohol Spectrum Disorders were environmental conditions frequently observed in the sample.

Conclusão: There was a significant impact of geographical location on access to genetic services. The utilization of advanced molecular biology and cytogenetic techniques, which became more accessible after 2018 in the state, proved essential for precise diagnosis and effective genetic counseling. This study is the first to describe the genetic-clinical-epidemiological profile of patients with specialized genetic evaluation in Maranhão, and these findings contribute to our understanding of the genetic landscape and underscore the importance of genetic services in the region.

P-349 - CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS DAS DOENÇAS RARAS SEM DIAGNÓSTICO NO HCFMRP-USP
ANNA CAROLINA DO VALLE COSTA (FMRP-USP), MARILISE PILON REDUCINO LEME (FMRP-USP), ISABELLA MENDES PACIONIERI (FMRP-USP), WENDYSON DUARTE DE OLIVEIRA (HCFMRP-USP), EDUARDO JOSÉ PEREIRA NAVES (HCFMRP-USP), LISANDRA MESQUITA BATISTA (HCFMRP-USP), ESTER SILVEIRA RAMOS (HCFMRP-USP), TÊMIS MARIA FELIX (HCPA-UFRGS/REDE NACIONAL DE DOENÇA RARAS), VICTOR EVANGELISTA DE FARIA FERRAZ (HCFMRP-USP)

Introdução: As doenças raras possuem uma certa prevalência, comprometendo cerca de 10% da população mundial. Seu processo de diagnóstico é demorado e complexo, uma vez que tais condições possuem manifestações desconhecidas e heterogêneas, além de uma especificidade variável, dificultando, conseqüentemente, sua investigação. O estudo feito teve como objetivo analisar as características demográficas e clínicas de pacientes que não tiveram seu diagnóstico completo atendidos no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto (HCRP), no período de 2018 e 2019, participantes da coorte retrospectiva do Projeto Rede Nacional de Raras. Esse projeto é uma ferramenta essencial da saúde pública, já que possibilita o estudo observacional dessas doenças raras para que a sua morbidade seja cada vez menor, melhorando a qualidade de vida da população como um todo.

Objetivos: Analisar dados demográficos e clínicos, incluindo raça, sexo, região de nascimento, região de residência, recorrência familiar, consanguinidade, acompanhamento multiprofissional, outras especialidades procuradas e sintomas.

Metodologia: Foi realizado um estudo observacional retrospectivo com 197 pacientes com doenças raras sem diagnóstico, utilizando dados da plataforma RECAP do Projeto Rede Nacional de Raras, obtidos a partir de prontuários médicos e registros hospitalares.

Resultados: Os pacientes eram predominantemente de raça branca (90,86%), seguida por pardos (17,61%). Quanto ao sexo, tivemos 44,6% de mulheres e 55,3% de homens. A região de nascimento mais comum foi o Sudeste (90,8%), e a maioria dos pacientes residia na mesma região (95,9%). A grande maioria dos pacientes em questão consultaram-se nos primeiros anos de vida (40% deles possuía até 10 anos de idade). Entre os sintomas apresentados, vemos a recorrência de sinais neurológicos (62,4%), sendo os mais comuns: fraqueza muscular (28,9%), atraso no desenvolvimento global (12,18%), transtornos neurológicos da marcha (11,1%) e fasciculações (10,1%). O acompanhamento multiprofissional foi observado em quase todos os casos (91,3%), sendo a neurologia a especialidade mais envolvida (74,6%). A recorrência familiar não foi identificada na maioria dos casos (88,8%).

Conclusão: Este estudo fornece informações importantes sobre as características demográficas e clínicas dos pacientes sem diagnóstico atendidos no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto durante o Projeto Rede Raras. Os resultados destacam a procura precoce por ajuda profissional, os sintomas mais recorrentes nesses casos e a importância do acompanhamento multiprofissional, com ênfase na especialidade de neurologia. Essas informações podem contribuir para aprimorar o atendimento, o manejo e o possível diagnóstico desses pacientes, visando melhores resultados clínicos e qualidade de vida, inclusive para as próximas gerações.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER

P-350 - ELUCIDANDO A VARIABILIDADE FENOTÍPICA DE DOENÇAS GENÉTICAS – IMPACTO NA MEDICINA PERSONALIZADA

VINÍCIUS LIMA FERRAZ (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR EDGARD SANTOS-UFBA), INAH CAMILA DO ROSÁRIO BARATA NOVAES (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR EDGARD SANTOS - UFBA), IRLÂNIA PEREIRA DOS SANTOS (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR EDGARD SANTOS - UFBA), ANGELINA XAVIER ACOSTA² (DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA DA FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA, SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR EDGARD SANTOS, UFBA)

Introdução: A variação fenotípica nas doenças genéticas é um grande desafio na elucidação diagnóstica, inclusive quando se conhece as bases moleculares, pois indivíduos com a mesma alteração genética pode apresentar uma variação clínica considerável. Essa variação fenotípica é influenciada por uma série de fatores, incluindo a natureza da alteração genética, presença de variantes genéticas adicionais, interação com o ambiente e outros fatores ainda desconhecidos. Assim, a descrição clínica das doenças genéticas é de suma importância para orientar o correto diagnóstico e auxiliar a correlação genótipo-fenótipo.

Objetivos: Este estudo tem como objetivo destacar o impacto dos testes genômicos na elucidação etiológica de pacientes em investigação para síndromes genéticas estabelecidas, bem como avaliar a variação fenotípica de acordo com os genótipos obtidos.

Metodologia: Foram selecionados 28 pacientes de uma amostra composta por 310 indivíduos em investigação para síndromes genéticas estabelecidas, atendidos no Serviço de Referência em Doenças Raras do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos, incluídos no Projeto Genomas Raros, realizado no Hospital Israelita Albert Einstein. Para esses pacientes foi realizado sequenciamento do genoma completo (WGS) utilizando a plataforma NovaSeq® 6000 da illumina. Os dados foram processados para detecção de variantes pontuais (SNV), pequenas inserções e deleções (INDEL), alterações de número de cópias (CNV) e variantes estruturais (SV), conforme pipeline de bioinformática também validado. Em seguida, foram revisados os achados clínicos observados pelos pacientes, comparando aos fenótipos preditos relacionados aos genes com variantes patogênicas detectadas.

Resultados: Toda a amostra selecionada apresentou definição etiológica, sendo definido 22 condições. Na maioria da amostra avaliada, 67,9% dos indivíduos, a suspeita diagnóstica clínica foi concordante com o resultado obtido pelo WGS. Destes, 11 (64,7%) apresentavam quadro clínico clássico, e 6 (36,3%) fenótipos atípicos e/ou atenuados. No restante da amostra (32,1%), o resultado do WGS demonstrou discordância com a principal suspeita clínica diagnóstica, revelando diagnósticos inesperados. Todos estes casos apresentavam fenótipos atípicos e/ou atenuados.

Conclusão: A variabilidade fenotípica das doenças genéticas tem um impacto direto no diagnóstico, prognóstico e tratamento dessas condições. A maioria dos resultados obtidos nesse estudo concordou com a hipótese clínica inicialmente proposta. No entanto, nos casos atípicos/atenuados, o WGS desempenhou um papel essencial na elucidação diagnóstica. Portanto, torna-se fundamental associar os dados clínicos e moleculares a fim de identificar as diferentes formas de manifestação clínica de uma doença, proporcionando uma atenção em saúde personalizada.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER

P-351 - JORNADA ASSISTENCIAL DE PACIENTES COM ATROFIA MUSCULAR ESPINHAL ATENDIDOS NO AMAZONAS
SABRINA MACELY SOUZA DOS SANTOS (UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS), VÂNIA MESQUITA GADELHA PRAZERES (UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS), DHALLYA ANDRESSA DA SILVA CRUZ (UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS), LUCIANA COSTA PINTO DA SILVA (SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE DE SÃO PAULO), ISABELLA CRISTINA AMARAL DANTAS (UNIVERSIDADE NILTON LINS), REGINALDO HILARIO DO NASCIMENTO JÚNIOR (UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS), NATÁLIA DAYANE MOURA DE CARVALHO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS), JOÃO VICTOR DE SOUZA CORRÊA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS), VINÍCIUS COSTA PRAIA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS), TÊMIS MARIA FÉLIX (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE)

Introdução: A Atrofia Muscular Espinhal (AME) é uma doença genética neuromuscular caracterizada pela degeneração progressiva das células motoras da medula espinhal, resultando em fraqueza muscular e atrofia. É uma doença rara, com alta morbidade e mortalidade infantil. A compreensão da jornada assistencial desses pacientes é fundamental para identificar desafios vivenciados por pacientes e profissionais de saúde, e estudos neste sentido ainda não foram realizados no Amazonas.

Objetivos: Analisar a jornada assistencial de pacientes com AME no Amazonas, considerando aspectos genéticos, diagnóstico, tratamento e cuidados multidisciplinares.

Metodologia: Foi realizado um estudo retrospectivo e prospectivo envolvendo pacientes com AME acompanhados na Policlínica Codajás, em Manaus-Amazonas como parte do projeto Jornada Assistencial de Valor da Rede Nacional de Doenças Raras (JAV-RARAS). Foram revisados prontuários médicos e realizadas entrevistas diretas em 2022. Os dados coletados incluíram diagnóstico, tratamento, cuidados multidisciplinares e sintomas clínicos.

Resultados: Foram incluídos 3 pacientes com AME, sendo 2 do sexo masculino e 1 do feminino, com idade entre 2 e 5 anos. Em todos o diagnóstico foi molecular, com análise quantitativa de SMN1 e SMN2 e sequenciamento genético MLPA. A fonte pagadora para o diagnóstico foi financiamento próprio (66,7%) e saúde suplementar (33,3%). O diagnóstico ocorreu entre 4 e 24 meses de idade, após visitas a 2 a 4 serviços de saúde. Os principais sintomas relatados foram fraqueza muscular, dificuldade de deambulação, insuficiência respiratória, disfagia, refluxo gastroesofágico, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, constipação crônica, escoliose, pneumonia recorrente e hipotonia, iniciados entre 1 e 9 meses de idade. Os pacientes receberam tratamento com medicamentos (Nusinersena, Zolgensma, Domperidona e Prednisona), dietoterapia e reabilitação. A fonte pagadora incluiu SUS, saúde suplementar e judicialização para o acesso ao Zolgensma. O tratamento medicamentoso imediatamente para 1 paciente, enquanto os demais esperaram em média 16,5 meses para obter acesso. O acompanhamento multidisciplinar dos pacientes era realizado com as especialidades médicas de genética, neurologia, ortopedia, pneumologia, pediatria, cardiologia e otorrinolaringologia além de fisioterapeuta, terapeuta ocupacional e fonoaudiólogo.

Conclusão: A jornada assistencial de pacientes com AME no Amazonas apresenta desafios, desde o diagnóstico precoce até o acesso a tratamentos e cuidados multidisciplinares. A abordagem multidisciplinar mostrou-se essencial para fornecer cuidados abrangentes, incluindo terapias de suporte, manejo da dor, reabilitação e suporte psicossocial. É essencial fortalecer a conscientização sobre a AME entre profissionais de saúde, melhorar o acesso a testes genéticos e terapias específicas e promover uma abordagem integrada e multidisciplinar para garantir uma assistência adequada e melhorar a qualidade de vida dos pacientes e suas famílias.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER

P-352 - ALEITAMENTO MATERNO EM PACIENTES COM FENILCETONÚRIA ACOMPANHADOS NO SERVIÇO DE REFERÊNCIA DE TRIAGEM NEONATAL DO AMAZONAS

SUENY EVANGELISTA DA SILVA COSTA (SAMEL), JANICE MARIA FERREIRA PETILLO (SES-AM), VANIA MESQUITA GADELHA PRAZERES (UFAM), IASMIM DAS NEVES BRANDÃO (UFAM), WILLIAM MATHEUS PONGITORY CAVALCANTE (UFAM), LORENA MELO DE JESUS (UFAM), VINÍCIUS COSTA PRAIA (UFAM), JOÃO VICTOR DE SOUZA CORRÊA (UFAM), ANA LUÍZA AQUINO BEZERRA (UFAM)

Introdução: A fenilcetonúria (PKU) é uma doença genética autossômica e recessiva. Mutações no gene PAH, localizado no cromossomo 12, causam a PKU. Essa condição afeta principalmente o sistema nervoso central devido a disfunções na enzima fenilalanina hidroxilase. Apesar da tradicional recomendação de suspender o aleitamento materno (AM) no tratamento da PKU, estudos atuais comprovam sua eficácia na melhora desses pacientes. Portanto, é imperativo acompanhar a amamentação de pacientes com fenilcetonúria, assim como os níveis de fenilalanina no sangue, estado nutricional e desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM).

Objetivos: Descrever pacientes acompanhados no Serviço de Referência em Triagem Neonatal do Amazonas com diagnóstico de fenilcetonúria desde 2018 a 2022. Descrever a data da primeira consulta no serviço. Descrever quanto tempo cada paciente esteve em aleitamento materno. Descrever o estado nutricional atual. Verificar os possíveis benefícios do aleitamento materno em pacientes com PKU, com base no desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM). Observar o DNPM adequado para a idade de acordo com a caderneta de saúde da criança.

Metodologia: Estudo retrospectivo de prontuários do SRTN de pacientes acompanhados com fenilcetonúria. Estado nutricional verificado usando escore Z entre + 2 e -2 usado na caderneta de saúde da criança segundo critérios da Organização Mundial de Saúde. DNPM verificado observando dados da caderneta de saúde da criança.

Resultados: Foram analisados 10 fenilcetonúricos, sendo que 9 receberam o aleitamento materno. Os grupos foram emparelhados por sexo, idade e duração do aleitamento materno nos pacientes acompanhados no SRTN, no período de 2018 a 2022. A idade de primeira consulta variou de 30 a 90 dias de vida. 90% encontrava-se em aleitamento materno na data da primeira consulta e este foi mantido. Os níveis de fenilalanina monitorados flutuaram bastante nos primeiros 6 meses de atendimento. O objetivo do serviço é manter PHE entre 2 a 4 mg/dl. Os níveis foram de 2 a 15 mg/dl. Um paciente que não foi amamentado ao seio materno, apresenta microcefalia e desnutrição, provavelmente não relacionados ao diagnóstico de fenilcetonúria. O restante dos pacientes, apesar da flutuação dos níveis de PHE, mantiveram peso, crescimento e perímetro cefálico entre os escores Z +2 e -2. Todos os pacientes que foram amamentados apresentam desenvolvimento neuropsicomotor dentro da normalidade segundo a caderneta de saúde da criança. Um paciente com queixa de agitação psicomotora.

Conclusão: O aleitamento materno desempenha papel significativo no tratamento da PKU, de modo a corroborar para o DNPM adequado. De fato, a manutenção do aleitamento materno, embora de difícil manejo pela nutricionista do serviço, traz inegáveis benefícios. Recomenda-se, portanto, que o aleitamento materno seja estimulado e manejado em conjunto com a fórmula isenta de fenilalanina.

P-353 - HETEROZIGOSE COMPOSTA NO GENE PIEZO2 EM PACIENTE COM ARTROGRIPOSE

ANA CLARA FANDINHO (IFF), THAIS SIQUEIRA FERNANDES (IFF), LUCAS CERDEIRA (IFF), PATRICIA CORREIA (IFF), ANNELIESE BARTH (IFF)

Introdução: O gene PIEZO2 codifica proteínas que constituem canais iônicos de cálcio mecanossensitivos. Variantes patogênicas nesse gene, que se manifestam de forma autossômica recessiva (AR), levam à perda de função da proteína em neurônios proprioceptivos, e levam à incoordenação dos movimentos e posição anormal dos membros. Artrogripose é um sinal, também reconhecido por múltiplas contraturas congênicas, com várias etiologias reconhecidas, e uma delas é a mutação em gene PIEZO2.

Objetivos: Esse trabalho se propõe a descrever um caso de artrogripose associada à heterozigose composta no gene PIEZO2, com o intuito de enriquecer a literatura e a descrição dessa síndrome.

Resultados: I.R.G, feminina, filha de pais não consanguíneos, atualmente com 2 anos, veio ao ambulatório de genética médica aos 11 meses após encaminhamento pela neuropediatria devido a hipotonia generalizada, atraso do desenvolvimento neuromotor, laringomalácia grau I e prematuridade. Está em acompanhamento com neuropediatria e fisioterapia motora. Sua mãe é G3P2A1, USG morfológica com 22 semanas de IG evidenciou pé torto congênito bilateral e ecocardiograma fetal sem alterações. I.R.G nasceu de parto cesáreo (IG=35 semanas), peso=2,520kg, comprimento=43cm e perímetro cefálico= 33,5 cm. APGAR 8/9, necessitou de manobras de reanimação devido a quadro de cianose. Triagem neonatal sem alterações. A paciente sustentou a cabeça aos 6 meses, sentou-se com apoio aos 7 meses, atualmente, mantém-se em pé com apoio. Ainda não anda. Apresenta boa interação com outras pessoas, sociável. Não há casos similares na família. Ao exame, a paciente apresentava pectus carinatum, hipotonia generalizada, pés tortos e ausência de dismorfias faciais. Foram solicitados exames complementares: Cariótipo 46,XX (normal) e foram afastadas síndrome de Prader-Willi e AME. Exoma identificou 2 variantes provavelmente patogênicas em heterozigose e em trans no gene PIEZO2, associado a artrogripose distal (AR). No alelo herdado da mãe, foi identificada a variante c.4831C>T: p. (Arg1611*) e no alelo herdado do pai a variante c.382G>A:p. (Gly128Arg).

Conclusão: Mutações de perda de função no gene PIEZO2, de herança AR, têm como fenótipo atrofia muscular, insuficiência respiratória perinatal, artrogripose e escoliose. Esse gene está mais expresso em tecidos como raiz dorsal, pulmão, sistema digestivo e pele. Variantes patogênicas bialélicas em homozigose ou heterozigose composta no gene PIEZO2 estão associadas à artrogripose distal com propriocepção e toque prejudicado e distúrbios neurológicos como dificuldade para caminhar, fraqueza e atrofia muscular, associado a contraturas esqueléticas progressivas. A paciente apresentava atraso do desenvolvimento motor, pé torto congênito (contratura), e histórico de hipotonia. Conclusão: a realização do exoma foi importante para a conclusão diagnóstica neste caso, permitindo o estabelecimento de prognóstico e o aconselhamento genético da família.

P-354 - ALCAPTONÚRIA E A GESTAÇÃO: UM RELATO DE CASO.

FERNANDA PEREIRA DE SOUZA MARTINS (MESTRANDA. UNIVERSIDADE ESTADUAL DO CEARÁ.), MARIA DENISE FERNANDES CARVALHO DE ANDRADE (MÉDICA GENETICISTA, HOSPITAL UNIVERSITÁRIO WALTER CANTÍDEO), ELLAINE DORIS FERNANDES CARVALHO (MÉDICA GENETICISTA, HOSPITAL GERAL DR CESAR CALS), KÉCIA TAVARES DE OLIVEIRA (NUTRICIONISTA. HOSPITAL INFANTIL ALBERT SABIN), CLARA BEATRICE GONÇALVES CORDEIRO DE CARVALHO (GRADUANDA, DISCENTE, FACULDADE DE MEDICINA. CENTRO UNIVERSITÁRIO CHRISTUS – UNICHRISTUS), MÁRGERIE THALIA COSTA MONTEZUMA DE CARVALHO (GRADUANDA, DISCENTE, FACULDADE DE MEDICINA. CENTRO UNIVERSITÁRIO CHRISTUS – UNICHRISTUS), CAIO BRENNO ABREU (MÉDICO RESIDENTE. UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO (HUCFF/UFRJ)), EDSON HENRIQUE OLIVEIRA DA SILVA (UNIVERSIDADE UNIGRANRIO AFYA)

Introdução: A alcaptonúria é uma síndrome genética decorrente de uma variação autossômica recessiva, sendo a primeira desordem humana classificada como “erro inato do metabolismo” e descrita como deficiência da enzima ácido homogentísico-oxidase (HGD), em que está envolvida no metabolismo de aminoácidos como fenilalanina e tirosina, portanto, quando há deficiência desta enzima, há acúmulo desse ácido no organismo, levando ao aparecimento dos sintomas da doença, como urina escura devido à presença do ácido homogentísico na urina, aparecimento de manchas azuladas ou escuras no rosto, no olho, dor e rigidez nas articulações. A deposição do ácido homogentísico (HGA) na circulação, leva à deposição do pigmento ocrônico, causando a chamada síndrome de ocronose.

Objetivos: Paciente 37 anos, sexo feminino, acompanhada por médica geneticista, relatando co-sanguinidade entre os pais e desde o nascimento apresentava a urina escura, quase preta. Relata que há casos na família por parte de pai, de primos que nasceram com a mesma condição de urina de coloração preta. Em Fevereiro de 2021, por apresentar um quadro clínico de lombalgia, com abaulamento nas vértebras L4 e L5 e protusão discal nas vértebras L5 e S1, é aconselhada a procurar um(a) médico(a) geneticista, que com base nos achados clínicos e a partir da presença do ácido homogentísico na urina detectado no de exame de urina, fecha o diagnóstico de Alcaptonúria, não sendo necessária a análise molecular do gene HGD. Desde então houveram várias tentativas da paciente de seguir um tratamento dietético adequado a sua condição, que consiste na redução do consumo de proteínas para que se possa reduzir o acúmulo do ácido homogentísico. Em Janeiro de 2023 a paciente através de exame de Beta HCG quantitativo descobre gestação em fase inicial. A gestação, atualmente com 26 semanas, evolui dentro de parâmetros de normalidade do bebê e da mãe. Cabe acompanhar o desenvolvimento gestacional até o momento do parto e conscientizar a gestante da necessidade do tratamento dietoterápico com quantidades adequadas de proteínas para manter as necessidades fisiológicas da gestante e do bebê.

Resultados: Exame indicou a presença do ácido homogentísico na urina na amostra coletada em 23/01/21. Exame bioquímico através da análise por cromatografia líquida quantitativa de aminoácidos coletado em 22/11/2021 teve como resultado Fenilalanina: 33,4 mcmol/L e Tirosina: 35,0 mcmol/L, a coleta em 10/06/2022 teve como resultado: Fenilalanina: 31,3 mcmol/L e Tirosina: 31,3 mcmol/L.

Conclusão: Embora considerada uma doença tipicamente de adultos, os sinais e sintomas da alcaptonúria podem surgir desde a infância e possuem um curso progressivo e devastador. O diagnóstico precoce previne a progressão das manifestações da doença e o surgimento de sequelas irreversíveis. A nitisinona (NTBC) é um tratamento terapêutico promissor, pois inibe de forma reversível a reação imediata antes da dioxigenase homogentísada, reduzindo, assim, a produção de ácido homogentísico.

P-355 - RECORRÊNCIA DE ADRENOMIELONEUROPATIA LIGADA AO X EM IRMÃOS: RELATO DE DOIS CASOS

BRENO SILVA LUZ (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE), LUANA DIAS XAVIER (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE), LUANA MARIA CAVALCANTI QUEIROZ (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE), AYNOA CRISTIANNE LIMA MACEDO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE), FABRICIA CORREIA DE AZEVEDO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE), LEONARDO DE OLIVEIRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE), GABRIEL EMÍLIO DIAS SANTOS (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE), ALOÍSIO JUNIO SANTOS OLIVEIRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE), EMERSON DE SANTANA SANTOS (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE)

Introdução: Introdução: A adrenoleucodistrofia ligada ao X é um distúrbio caracterizado pelo acometimento do sistema nervoso central, periférico e do córtex adrenal, causando mielopatia progressiva, neuropatia periférica e insuficiência adrenal. É causada por uma mutação do gene peroxissomal ABCD1 e pode ser classificada nas seguintes formas: pré-sintomática, adrenoleucodistrofia inflamatória desmielinizante cerebral (CALD), adrenomieloneuropatia (AMN), mielopatia entre mulheres e apenas insuficiência adrenal primária. O início da doença e os sintomas apresentados variam de acordo com a forma desenvolvida, sendo que a CALD geralmente inicia-se durante a infância ou adolescência, enquanto a AMN geralmente inicia-se entre os 20 e 30 anos. Clinicamente, o paciente com AMN apresenta-se com fraqueza, espasticidade (paraparesia espástica), dor em membros inferiores, disfunção da bexiga e do intestino e movimento prejudicado.

Objetivos: Relato de caso: Caso 1: Paciente masculino, 26 anos, segundo filho de uma prole de dois irmãos, genitores hígidos e não consanguíneos. Encaminhado para avaliação por queixas de fraqueza em membros inferiores, que se iniciou aos 23 anos, associado a rigidez/espasticidade e desequilíbrio, comprometendo progressivamente a marcha, além de fortes dores na coluna lombar. Faz uso de pregabalina, baclofen e gabapentina, sem melhora clínica. Irmão mais velho, 29 anos, apresenta o mesmo quadro, iniciado aos 26 anos. Realizou eletroneuromiografia (ENMG), que identificou acometimento difuso e pré-ganglionar. Os exames laboratoriais apresentaram cortisol basal e hormônio adrenocorticotrófico abaixo dos valores de referência. O sequenciamento completo do gene ABCD1 detectou variante patogênica p.(Val365Phefs*38) em hemizigose. A RM de cérebro se encontra normal. Caso 2: Paciente masculino, 29 anos, irmão mais velho do paciente supracitado. Apresenta um quadro clínico também compatível com AMN ligada ao X (espasticidade e alteração na marcha), iniciado aos 26 anos e evoluiu com piora desde clínica então. Realizou ENMG, exames laboratoriais e teste genético, que revelaram as mesmas alterações do caso 1. A RM de cérebro também se encontra normal.

Conclusão: Discussão: Durante o aconselhamento genético foi explicado para os pacientes que atualmente não há tratamento curativo para a condição AMN, sendo indicado o uso de medicamentos para alívio sintomático da insuficiência adrenal ou gonadal, dor neuropática e espasticidade e reforçado que o transplante de medula óssea não é uma opção no momento para ambos, pois não há processo inflamatório levando a desmielinização axonal. Finalmente foi relatado a perspectiva de terapia gênica. Conclusão: O relato dos dois casos acima reforça a importância da confirmação do diagnóstico da AMN em termos de orientações e aconselhamento genético, principalmente na eminência de novas terapias específicas.

P-356 - TRIAGEM NEONATAL PARA FIBROSE CÍSTICA: EXPERIÊNCIA DE 10 ANOS NA REDE PÚBLICA NO SUL DO BRASIL
ANA PAULA KURZ DE BOER (SERVIÇO DE REFERÊNCIA EM TRIAGEM NEONATAL, HOSPITAL MATERNO INFANTIL PRESIDENTE VARGAS), GRAZIELLE MOTTA RODRIGUES (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), THAIANE RISPOLI (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), TARCIANA GRANDI (CENTRO DE DESENVOLVIMENTO CIENTÍFICO E TECNOLÓGICO, SECRETARIA DA SAÚDE DO RIO GRANDE DO SUL), VIVIAN SPODE COUTINHO (SERVIÇO DE REFERÊNCIA EM TRIAGEM NEONATAL, HOSPITAL MATERNO INFANTIL PRESIDENTE VARGAS), PATRICIA RUFFINI (SERVIÇO DE REFERÊNCIA EM TRIAGEM NEONATAL, HOSPITAL MATERNO INFANTIL PRESIDENTE VARGAS), CRISTIANE KOPACEK (SERVIÇO DE REFERÊNCIA EM TRIAGEM NEONATAL, HOSPITAL MATERNO INFANTIL PRESIDENTE VARGAS / UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), HELENA MOCELIN (SERVIÇO DE REFERÊNCIA EM TRIAGEM NEONATAL, HOSPITAL MATERNO INFANTIL PRESIDENTE VARGAS / UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), SIMONE MARTINS DE CASTRO (SERVIÇO DE REFERÊNCIA EM TRIAGEM NEONATAL, HOSPITAL MATERNO INFANTIL PRESIDENTE VARGAS / UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL)

Introdução: A fibrose cística (FC) é uma doença genética rara, cujas manifestações clínicas resultam da disfunção da proteína CFTR. A acuidade do rastreamento neonatal pode ser aumentada, combinando-se o teste do suor e a genotipagem em recém nascidos (RN) que apresentarem tripsina imunorreativa (TIR) alterada.

Objetivos: Foi realizado um estudo descritivo transversal de todos RNs triados e que apresentaram resultados confirmados para FC no Serviço de Referência de Triagem Neonatal do RS no período de junho de 2012 a maio de 2022. Na rede pública do RS os valores de referência para TIR são inferiores a 70 ng/mL, e o teste do suor e a pesquisa de p.Phe508del são os exames confirmatórios para FC.

Resultados: Nos dez anos foram triados 1.037.517 bebês. Entre os suspeitos 103 RNs (1:10.073) confirmaram diagnóstico de FC, dos quais 7 casos apresentaram íleo meconial e foram negativos na triagem e diagnosticados somente a partir de suspeita clínica. A idade mediana dos RNs no momento da coleta da primeira e segunda amostras foi 5 e 15 dias, respectivamente. O valor médio de TIR na primeira amostra foi de 156 ng/mL, e na segunda amostra foi de 166 ng/mL entre os doentes. O tempo mediano da realização do teste do suor e diagnóstico foi de 35 dias nos bebês suspeitos e a mediana da dosagem de cloro e sódio foram 93 e 83 mmol/L. Das 103 crianças diagnosticadas com FC, com teste do suor alterado, a variante patogênica p.Phe508del foi encontrada em 60,7% do total de alelos estudados, em homozigose em 45 destes pacientes. 6 pacientes não apresentaram nenhuma variante em estudo expandido. Entre as outras variantes estudadas, foram encontradas: p.Gly542X, c.579+1G>T, c.2988+1G>A, p.Arg1162X, c.1585-1G>A, p.Arg334Trp, c.2657+5G>A, p.Asn1303Lys, p.Gly85Glu, p.Arg1152His tanto em homozigose quanto em heterozigose. Esteatorreia, tosse, suor salgado e íleo meconial foram as principais manifestações clínicas na primeira consulta com especialista.

Conclusão: O diagnóstico precoce é um fator determinante na eficácia do tratamento, contribuindo na qualidade de vida e sobrevivência do paciente. A implementação do teste de triagem neonatal vem contribuir para um diagnóstico em fase assintomática da doença, permitindo abordagem terapêutica precoce e adequada para os RNs do estado do RS.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER

P-357 - LIGA ACADÊMICA DE DOENÇAS RARAS DO AMAZONAS: RELATO DE AÇÕES E EXPERIÊNCIAS

REGINALDO HILARIO DO NASCIMENTO JÚNIOR (UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS), SABRINA MACELY SOUZA DOS SANTOS (UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS), DHALLYA ANDRESSA DA SILVA CRUZ (UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS), VÂNIA MESQUITA GADELHA PRAZERES (UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS), JOÃO VICTOR DE SOUZA CORRÊA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS), MARCOS THAYLON DA SILVA FABO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS), IASMIM DAS NEVES BRANDÃO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS), VICTOR FERREIRA DO NASCIMENTO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS), ROGÉRIO DE OLIVEIRA NEVES (UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS), NATÁLIA DAYANE MOURA CARVALHO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS)

Introdução: Ligas acadêmicas são atividades de projeto de extensão universitário visando complementar a formação acadêmica, por meio de atividades que atendem o ensino, pesquisa e extensão. Neste sentido, a Liga Acadêmica de Doenças Raras do Amazonas surgiu com o intuito de trazer aos acadêmicos das áreas da saúde da Universidade Federal do Amazonas campus Manaus e Coari e instituições colaboradoras conhecimentos acerca de doenças raras, que são em sua maioria de origem genética. Além disso, promover interações entre os cursos da área da saúde, permitindo a disseminação do conhecimento sobre as doenças raras de forma multidisciplinar.

Objetivos: Relatar o processo das atividades desenvolvidas na Liga Acadêmica de Doenças Raras do Amazonas – LADORAM.

Metodologia: Trata-se de uma descrição das atividades desenvolvidas pela Liga Acadêmica de Doenças Raras do Amazonas – LADORAM, com perfil de trabalho multidisciplinar sobre as doenças raras.

Resultados: A LADORAM foi fundada em 2022 e é vinculada à Universidade Federal do Amazonas. A LADORAM conta com ligantes acadêmicos de Medicina, Ciências Biológicas, Biotecnologia, Enfermagem e Nutrição. Também possui a participação de docentes da área de Genética, Biologia Celular e Molecular e Pediatria bem como médicos de diversas áreas especialidades. Os ligantes, docentes e médicos participaram de encontros via Google Meet para apresentações de seminários sobre as doenças raras. Ainda, houve as ações como o '1 Curso Introdutório da LADORAM', o 'VII Simpósio de Doenças Raras do Amazonas', a '1 Caminhada Estadual das Doenças Raras do Amazonas', a '1 Mostra da LADORAM: Você sabe o que é doença rara? Podemos te responder' e a 'Triagem Neonatal: gotinhas que importam'. Também foram produzidos vários podcasts distribuídos no Instagram da LADORAM, com conteúdo sobre algumas doenças raras e entrevistas de profissionais da área da saúde.

Conclusão: No primeiro ano da LADORAM, as atividades realizadas e vivenciadas pelos ligantes e docentes foram essenciais para a divulgação e conscientização sobre as doenças raras bem como propiciar o contato precoce com as doenças raras, a fim de que entenda as proporções que estas alcançam. Além disso, foi proporcionado aos ligantes, troca de conhecimentos entre os docentes e médicos, tornando um ambiente propício para a aprendizagem e resolução dos mais diversos desafios que a clínica de doenças raras nos traz. Deste modo, as atividades trouxeram benefícios para os acadêmicos pelo compartilhamento de saberes de forma crítica e responsável.

P-358 - HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO EM SÍNDROME DE DOWN NA TRIAGEM NEONATAL PÚBLICA DO RS AO LONGO DE 10 ANOS

ANA PAULA KURZ DE BOER (SERVIÇO DE REFERÊNCIA EM TRIAGEM NEONATAL – SRTN-RS – HOSPITAL MATERNO INFANTIL PRESIDENTE VARGAS - HMIPV, PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL), MARIA ISABEL SCHREIBER (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL – UFRGS), MARCIA BOFF RIZZOTTO (UNIVERSIDADE DE CAXIAS DO SUL - UCS), SIMONE MARTINS DE CASTRO (SERVIÇO DE REFERÊNCIA EM TRIAGEM NEONATAL – SRTN-RS – HOSPITAL MATERNO INFANTIL PRESIDENTE VARGAS - HMIPV, UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL – UFRGS), SABLINY CARNEIRO (SERVIÇO DE REFERÊNCIA EM TRIAGEM NEONATAL – SRTN-RS – HOSPITAL MATERNO INFANTIL PRESIDENTE VARGAS - HMIPV), LAURA HESSEL (SERVIÇO DE REFERÊNCIA EM TRIAGEM NEONATAL – SRTN-RS – HOSPITAL MATERNO INFANTIL PRESIDENTE VARGAS - HMIPV, PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL), EDMUNDO KREISNER (SERVIÇO DE REFERÊNCIA EM TRIAGEM NEONATAL – SRTN-RS – HOSPITAL MATERNO INFANTIL PRESIDENTE VARGAS - HMIPV), VIVIAN SPODE COUTINHO (SERVIÇO DE REFERÊNCIA EM TRIAGEM NEONATAL – SRTN-RS – HOSPITAL MATERNO INFANTIL PRESIDENTE VARGAS - HMIPV), ROSA MARIA RAHMI (UNIVERSIDADE DE CAXIAS DO SUL - UCS), CRISTIANE KOPACEK (SERVIÇO DE REFERÊNCIA EM TRIAGEM NEONATAL – SRTN-RS – HOSPITAL MATERNO INFANTIL PRESIDENTE VARGAS - HMIPV, UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL – UFRGS)

Introdução: Pacientes com Síndrome de Down (SD) apresentam predisposição ao Hipotireoidismo congênito (HC), bem como as mais altas taxas de falsos negativos na triagem neonatal para essa comorbidade. Testes de função tireoidiana subsequentes são comumente recomendados por diretrizes internacionais para confirmar o diagnóstico.

Objetivos: Estimar a correlação do TSH sérico (TSHs) e T4 livre (T4I) na confirmação de casos de HC em pacientes com SD com TSH filtro (TSHf) 8804, 9 mUI/L nos recém-nascidos (RN) triados pelo Serviço de Referência em Triagem Neonatal (SRTN) do Rio Grande do Sul (RS).

Metodologia: estudo transversal retrospectivo de todos os RN com HC e SD convocados para seguimento de investigação ambulatorial com TSHs e T4I por alteração no TSHf abaixo do valor de referência com confirmação de TSHs > 10 mUI/L e T4I < 1,5 mUI/L na TN pública de 2008 a 2018.

Resultados: no período 491 nascidos vivos (NV) foram diagnosticados com HC, dos quais 33 apresentam SD concomitantemente (6,72%). O TSHf foi menor que 9 mUI/L em 6 dos 33 RN (18,2%) em ocasião do primeiro teste de triagem neonatal. Foi excluído da análise 1 RN sem registro de T4I em prontuário. Os RN restantes foram convocados para avaliação clínica especializada e dosagem de TSHs e T4I apresentando os seguintes achados: 5 (100%) tiveram TSHs > 10 mUI/L, 4 (80%) tiveram T4I menor que 1,5 mUI/L, e 4 (80%) obtiveram TSHs > 10 mUI/L e T4I inferior a 1,5 mUI/L.

Conclusão: A dosagem subsequente de TSHs isolada, bem como T4I associada com TSHs são ferramentas adequadas para seguimento da investigação de HC em RN com diagnóstico de SD com TSHf abaixo do valor de referência. Os dados corroboram recomendações internacionais de dosagem de TSHs e T4I em lactentes com SD. Contudo, como a amostra analisada é pequena para essa população estudada, mais análises são necessárias.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER

P-359 - SÍNDROME DE DELEÇÃO 16P11.2: UM RELATO DE CASO

HENRIQUE LICO DE SOUZA (UFMS), LIANE DE ROSSO GIULIANO (UFMS)

Introdução: A síndrome de deleção 16p11.2 consiste em uma condição clínica resultante da deleção de uma sequência do braço curto do cromossomo 16, no sítio 11.2. Possui prevalência global de 3 a cada 10 mil nascimentos e costuma se apresentar como mutação espontânea ou herança autossômica dominante. Suas manifestações clínicas englobam um espectro fenotípico de alterações neurocognitivas, anomalias congênitas e distúrbios do crescimento.

Objetivos: Paciente de 5 anos e 10 meses, acompanhado com a mãe, procedente de São Gabriel do Oeste – MS, vem referido por Pediatra ao serviço de Genética Médica do HUMAP devido a defeito de linha média. Ao nascimento, progenitora com 44 anos e pai com 47, o histórico gestacional materno é de 4 gestações, 4 partos e 0 abortos. Mãe nega histórico de exposição materna a medicamentos ou radiação, o pré-natal foi realizado irregularmente e não há documentação de APGAR, Peso, Estatura, ou Perímetro Cefálico ao nascer. Nasceu à termo, de parto vaginal, sem necessidade de reanimação ou ventilação pós-parto. Internação pós-natal por 30 dias devido a hidrocefalia, com realização de procedimento de Derivação Ventriculoperitoneal (DVP). Em relação ao desenvolvimento neuropsicomotor, evoluiu com atraso depois dos 15 meses. Andou sem apoio com 24 meses, falou primeiras palavras com mais de 24 meses e mãe relatou dificuldade no aprendizado escolar. Realiza acompanhamento no CER-APAE e não há casos semelhantes na família. O exame físico evidenciou Peso de 32kg, Estatura de 112 cm, IMC de 25,51 e perímetro cefálico = 54 cm (percentil 50). À inspeção da face, nota-se hipertelorismo, osso frontal saliente, orelhas com baixa implantação e uma boca pequena. Na ausculta cardíaca, as bulhas eram normofonéticas e sem sopros. Além disso, possui uma voz anasalada. De achados de exames complementares, a Tomografia de Crânio evidenciou sulcos corticais amplos e cisternas sylvianas amplas e uma Ressonância Magnética de crânio mostrando disgenesia do corpo caloso associada a defeito de sulcação do giro do cíngulo no lobo occipital. Dentre os testes genéticos, realizou cariótipo, sem alterações (46, XY), e CGH array, evidenciando a variante ARR[GRCh37] 16p11.2 (29609982_30199351), classificada como provavelmente patogênica.

Resultados: Essa microdeleção abrange um sítio comum para genes do desenvolvimento do sistema nervoso, trazendo um desenvolvimento cortical aberrante. É frequente a apresentação dentro do Espectro Autista (TEA), atrasos no desenvolvimento neuropsicomotor - com acometimento mais expressivo da fala - e deficiência intelectual (DI). Ademais, é frequente a obesidade precoce, baixa estatura, anomalias craniofaciais, cardíacas e de membros.

Conclusão: Diante disso, a síndrome acaba sendo uma hipótese diagnóstica diferencial importante para se levantar na investigação de microdeleções com alguns componentes supracitados. Abrindo-se espaço para o aconselhamento genético e indicações de intervenções terapêuticas, trazendo qualidade de vida para o portador e sua família.

P-360 - COREIA-ACANTOCITOSE: RELATO DE CASO COM NOVA VARIANTE

GUSTAVO RODRIGUES PAULO (UNIDADE ACADÊMICA DE MEDICINA, CCBS, HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ALCIDES CARNEIRO - UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE), PAULA FRASSINETTI VASCONCELO DE MEDEIROS (UNIDADE ACADÊMICA DE MEDICINA, CCBS, HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ALCIDES CARNEIRO - UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE), MARIA DAS GRAÇAS LOUREIRO DAS CHAGAS CAMPÊLO (UNIDADE ACADÊMICA DE MEDICINA, CCBS, HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ALCIDES CARNEIRO - UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE)

Introdução: A coreia-acantocitose (ChAc), neuroacantocitose, coréia amiotrófica ou síndrome de Levine-Critchley é um distúrbio neurodegenerativo autossômico recessivo raro, causada por variantes patogênicas em homozigose no gene VPS13A (vacuolar protein sorting 13 homolog A), de início tardio, caracterizada por discinesia buco-linguo-facial, movimentos coreicos de cabeça e membros superiores, convulsões e neuropatia periférica com amiotrofia e arreflexia.

Objetivos: Homem de 36 anos, filho de pais consanguíneos, cinco irmãos saudáveis e uma prima com doença neurodegenerativa de etiologia indefinida. Paciente desenvolveu de forma insidiosa movimentos distônicos na mão e pé esquerdos, quedas frequentes, disfagia para líquidos e disartria. Tem diagnóstico prévio de crises epiléticas focais que generalizam, controladas com carbamazepina. Exame neurológico: marcha incoordenada, presença de movimentos distônicos no pé esquerdo e coreiformes nas mãos. Força muscular preservada, hipotonia global, reflexos osteotendíneos abolidos globalmente, coordenação prejudicada pelos movimentos coreiformes, sensibilidade profunda de pé esquerdo diminuída, nervos cranianos normais, tiques motores em ombros e vocais (pigarros) frequentes, sem distonias oromandibulares. Ressonância magnética (RM) de encéfalo revelou leve perda volumétrica global do parênquima cerebral e hipossinal do globo pálido sugestivo de depósito de ferro. Eletroneuromiografia compatível com polineuropatia sensitivo-motora. Cobre sérico, ceruloplasmina, ferro sérico, ferritina, mucoproteína, ASLO e PCR normais. CK de 2109 U/L e hemograma com presença de pecilocitose, acantócitos, esquizócitos e eliptócitos. Investigação genética negativa para Doença de Huntington. A investigação pelo exoma mostrou uma deleção homozigótica out-of-frame dos éxons 36 a 46 do gene VPS13A, classificada como provavelmente patogênica.

Conclusão: A manifestação de ChAc geralmente ocorre por volta dos 35 anos de idade. O fenótipo típico inclui coreia, distonias orofaciais e tiques (protrusão da língua durante a deglutição, mordedura da língua e dos lábios, vocalizações), disartria, distonia de membros, prejuízo da marcha, convulsões, alterações neuropsiquiátricas e neuropatia. A RM de encéfalo pode revelar atrofia da cabeça do núcleo caudado, dilatação do ventrículo lateral e deposição de ferro no corpo estriado, achado encontrado no paciente. Biomarcadores sugestivos de ChAc incluem acantocitose e hiperCKemia. A variante identificada em homozigose no gene VPS13A no paciente, apesar de até o momento não haver publicações de deleções similares, variantes com perda de função no gene são conhecidas por serem patogênicas (PMID: 12404112, 21598378). O paciente, filho de pais consanguíneos, apresentou uma variante deletéria em homozigose no gene VPS13A, associado a um quadro clínico caracterizado por sintomas hipercinéticos, epilepsia, elevação de CK e acantocitose, o que reforça a hipótese de que a variante identificada seja a etiologia da coreia-acantocitose.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER

P-361 - RELATO DE CASO: SÍNDROME CHARGE COM REDUÇÃO DE MEMBRO.

DANIELLE ELEUTHERIO NORONHA (HCUFGM), MELISSA MACHADO VIANA (HCUFGM), RODRIGO REZENDE ARANTES (HCUFGM), MARCOS JOSÉ BURLE AGUIAR (HCUFGM)

Introdução: A síndrome CHARGE é um conjunto não aleatório de malformações congênitas caracterizada por coloboma ocular, cardiopatia congênita, atresia de coanas, atraso no desenvolvimento, comprometimento do trato genitourinário, anomalias de orelha e surdez. Ela é causada por mutações em heterozigose no gene CHD7. A apresentação pode ser diversa e sua associação com defeito de redução de membro é incomum.

Objetivos: Única filha de casal não consanguíneo, sua mãe tem 42 anos e seu pai 53. A ultrassonografia pré-natal mostrou restrição do crescimento intra uterino, fenda labiopalatina e agenesia de rádio unilateral. Ela nasceu de cesariana a termo, pesando 2270 gramas (-2,7Z), medindo 45 cm (-2,41Z) e com perímetro cefálico de 34,5 cm (-0,11Z), Apgar 1' 4 e 5' 8. No cordão umbilical foram observados apenas dois vasos, apresentava fenda labial e palatina bilateral extensa o que dificultou a caracterização de atresia de coanas. Ela desenvolveu desconforto respiratório precoce, foi intubada e encaminhada à unidade neonatal. Nos primeiros dias de vida teve disfagia importante. Ao longo da internação foram observados: cardiopatia congênita com comunicação interatrial, interventricular e estenose da valva pulmonar, coloboma de disco óptico e de retina. Necessitou de gastrostomia e traqueostomia. Apresentou complicações múltiplas resultando em óbito com 57 dias de vida. O exame morfológico mostrou assimetria acentuada de crânio, face, orelhas e micrognatia. As orelhas tinham formato quadrangular, eram posteriormente rodadas e com hélices simplificadas. Os membros superiores apresentavam encurtamento mesomélico com comprometimento do rádio, sendo este encurtado a direita e ausente a esquerda. Ambos os polegares eram curtos e desviados medialmente com o esquerdo desarticulado. A radiografia mostrou também hipodesenvolvimento da ulna esquerda. O cariótipo foi normal. O sequenciamento identificou variante patogênica em heterozigose no gene CHD7 c.2836-2A>G, confirmando a hipótese do diagnóstico da síndrome CHARGE.

Resultados: A síndrome CHARGE é amplamente conhecida e identificada pela associação de malformações e distúrbios específicos. A partir da identificação do gene CHD7 como causador da síndrome foi possível associar características menos comuns e pouco descritas na antiga associação CHARGE. Os defeitos de redução de membros foram encontrados em baixa frequência.

Conclusão: A publicação de fenótipos raros associado a doenças já conhecidas, como a síndrome CHARGE é importante para facilitar o reconhecimento e sua suspeita em pacientes com manifestações menos típicas.

P-362 - A IMPORTÂNCIA DA EXCLUSÃO DAS ETIOLOGIAS NÃO GENÉTICAS NA PRÁTICA DO MÉDICO GENETICISTA: A ARRITMIA CARDÍACA CONGÊNITA COMO EXEMPLO

WENDYSON DUARTE DE OLIVEIRA (HCFMRP-USP), ARTHUR ARENAS PÉRICO (HCFMRP-USP), CAROLINA ALMEIDA SILVA BALLUZ (HCFMRP-USP), JHONATAN WENDEL DE SOUZA DOS SANTOS (HCFMRP-USP), LISANDRA LETÍCIA PALARO (HCFMRP-USP), PAULO VICTOR ZATTAR RIBEIRO (HCFMRP-USP), VITÓRIA BEZERRA DE SÁ ZANLUCHI (HCFMRP-USP), VICTOR EVANGELISTA DE FARIA FERRAZ (HCFMRP-USP), LISANDRA MESQUITA BATISTA (HCFMRP-USP)

Objetivos: Paciente do sexo feminino, atualmente com 10 anos, iniciou acompanhamento no serviço de Genética Médica do HCFMRP-USP devido bloqueio atrioventricular de primeiro grau diagnosticado aos 2 anos após episódios de síncope e história familiar semelhante (irmão gêmeo falecido aos 7 anos possuía miocardiopatia dilatada e bloqueio atrioventricular total com uso de marcapasso). Paciente não apresenta transtornos do neurodesenvolvimento, distorfas e malformações. Frente a hipótese de arritmia cardíaca congênita, foi solicitado painel multigênico de miocardiopatias e arritmias hereditárias (05/10/21) com o seguinte resultado: variante de significado indeterminado em heterozigose no gene EMD (NM_000117.2): c.631C>T (p.Arg211Cys). Esse gene está associado à distrofia muscular de Emery-Dreifuss ligada ao X recessiva, uma doença neuromuscular caracterizada por contraturas e fraqueza musculares e arritmias cardíacas, que em alguns heterozigotos podem cursar apenas com manifestações cardíacas. A hipótese de distrofia muscular de Emery-Dreifuss foi descartada pelo fato de a variante reportada no gene ser uma variante de significado incerto “fria” e pelo irmão falecido da paciente não possuir clínica sugestiva de doença neuromuscular. Buscando uma melhor elucidação diagnóstica do quadro e mesmo com a mãe da paciente afirmando na consulta inicial ser hígida, foi feita análise aprofundada do prontuário da mãe, que identificou dois exames sorológicos positivos para Doença de Chagas. A fim de excluir a possibilidade de transmissão vetorial da Doença de Chagas, foi solicitado exames sorológicos para *Trypanosoma cruzi* (ELISA e hemaglutinação), que para surpresa da equipe vieram reagentes / positivos.

Conclusão: Nesse caso, evidenciam-se os seguintes problemas:

- 1) As outras especialidades pelas quais a paciente passou anteriormente não verificaram ou analisaram as possibilidades etiológicas não genéticas antes de encaminhar para a Genética Médica,
- 2) A possibilidade de o quadro ser de causa genética parecia tão certo, que nas consultas iniciais uma investigação mais aprofundada de etiologias não genéticas não foi prioridade.

Pode-se aprender com essa experiência:

- 1) A importância de sempre avaliar se houve a exclusão de outras hipóteses diagnósticas mais comuns relacionadas ao quadro do paciente, mesmo que essas hipóteses não sejam de etiologia genética,
- 2) Checar detalhadamente os antecedentes pessoais e familiares, mais de uma vez, para verificar se não surgiram novas informações importantes para a elucidação diagnóstica, lembrando que uma anamnese e exame físico bem feitos são essenciais na Genética Médica assim como em qualquer outra especialidade.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER

P-363 - REDE NACIONAL DE DOENÇAS RARAS – ANÁLISE DO PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES DO SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA DE UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE JULHO A DEZEMBRO DE 2022

LIANE DE ROSSO GIULIANI (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL), JULIE DE SOUZA XAVIER (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL), HENRIQUE LICO DE SOUZA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL), REBECA RUELIS ALVES (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL), MAYAHA BÁRBARA OLIVEIRA DO NASCIMENTO MACHADO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL), LÍLIAN FARIA DE CASTRO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL), LAURA CRISTINA MIRANDA FONSECA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL), TÊMIS MARIA FÉLIX (SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA, HCPA/UFRGS), ESTER KAMILE DA SILVA LEITE (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL), CAROLINE BARBOSA ANDRADE LOURENÇO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL)

Introdução: Estima-se que existam mais de 6.000 doenças raras conhecidas. A Rede Nacional de Doenças Raras é um projeto multicêntrico que objetiva averiguar um levantamento de frequência, quadro clínico, recursos diagnósticos, terapêuticos e custos relacionados ao diagnóstico e tratamento/ acompanhamento de doenças raras de origem genética e não genética no Brasil. Atualmente, 40 serviços de genética de Serviços de Referência em Doenças Raras, Serviços de Triagem Neonatal (SRTN) e Hospitais Universitários (HU) contribuem para este inquérito. No Mato Grosso de Sul, 2 serviços estão cadastrados no Projeto Rede Raras, um SRTN e outro HU. Neste trabalho apresentaremos o perfil dos pacientes com doenças raras atendidos no segundo semestre de 2022 no Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian (HUMAP).

Objetivos: Aprimorar o conhecimento das doenças raras e fornecer uma base de dados com o perfil ambulatorial de um HU do MS.

Metodologia: Análise detalhada dos prontuários de 87 pacientes atendidos no Ambulatório de Genética Médica do Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian (HUMAP), na cidade de Campo Grande, incluídos no projeto nacional de rastreio de Doenças Raras, por meio de coleta prospectiva de dados epidemiológicos.

Resultados: De 258 atendimentos no período, 87 (33,72%) envolveram doenças raras. A revisão destes nos forneceu informações sobre a prevalência, características clínicas das doenças raras genéticas nesta determinada população. A menor idade foi de 3 meses e maior idade sendo 66 anos, com média de 10 anos. Em relação a procedência: 63 (73,24%) moravam em Campo Grande, 19 (22,09%) em outras cidades do estado do MS e 4 (4,65%) de outros estados. O tipo de encaminhamento predominante aconteceu entre ambulatórios de outras especialidades (68 casos), seguidos de atenção primária de saúde e internações hospitalares (10 casos), entre outros. Em relação ao status do diagnóstico da doença rara: com diagnóstico confirmado em 57 casos, diagnóstico suspeito em 21 casos e sem diagnóstico em 9 casos. Sendo que, o diagnóstico foi etiológico em 40 casos (14 molecular, 8 bioquímico, 4 molecular e bioquímico, 2 cromossômico e 11 citogenético), clínico em 36 casos e radiológico em 2 casos. Em relação à recorrência familiar, esteve presente em 14 casos, e a consanguinidade, em 4 casos. Tivemos uma média de idade materna de 28,27 anos e idade paterna de 33,74 anos. Dos 87 casos, 15 realizam tratamento, tendo como fonte pagadora o SUS em 9 casos.

Conclusão: O estudo das doenças raras envolve fatores de natureza complexa. Desde as demandas e particularidades deste setor populacional até a escassa literatura produzida ressaltam a importância da elaboração e expansão da Rede RARAS. Ademais, aliando o serviço do HUMAP com a produção de literatura científica, cria-se um papel importante na averiguação e análise destes dados. Trazendo à tona o objetivo de direcionar estudos e discussões futuras num contexto estadual e nacional.

P-364 - O RISCO OCULTO NO ACONSELHAMENTO GENÉTICO: MOSAICISMO NA OSTEOGÊNESE IMPERFEITA

GREICE ANDREOTTI DE MOLFETTA (FMRP-USP), ARTHUR ARENAS PÉRICO (HCFMRP-USP), LISANDRA MESQUITA BATISTA (HCFMRP-USP), WILSON ARAÚJO DA SILVA-JR (FMRP-USP)

Introdução: Osteogênese Imperfeita ligada aos genes COL1A1/2 (OI-COL1A1/2) é caracterizada por fraturas com trauma mínimo ou ausente, dentinogênese imperfeita variável e perda auditiva na idade adulta. As características clínicas de OI-COL1A1/2 variam de letalidade perinatal ou indivíduos com deformidades esqueléticas graves, a indivíduos quase assintomáticos com uma leve predisposição a fraturas. O diagnóstico molecular de OI-COL1A1/2 é estabelecido pela identificação de uma variante patogênica ou provavelmente patogênica em heterozigose nos genes COL1A1 ou COL1A2 sendo que, as abordagens moleculares podem incluir uma combinação de testes direcionados a genes únicos ou painel multigênico até sequenciamento do exoma ou genoma, dependendo do fenótipo.

Objetivos: Família atendida no Setor de Genética Médica do HCFMRP-USP com 2 irmãos, filhos de casal não consanguíneo, fenotipicamente normal, com suspeita clínica de OI-COL1A1/2. Após avaliação clínica inicial, foi realizado sequenciamento completo dos genes COL1A1 e COL1A2 pela metodologia de Sanger e foi identificada a variante patogênica c.875G>A (p.Gly292Asp)(rs1131692167), em heterozigose, no gene COL1A2 (NM_000089) em ambos os irmãos. Baseando-se nos critérios do ACMG, foram aplicados os seguintes critérios para a classificação da variante: PM5 forte, PP3 moderado, PM2 forte e PP5 suporte. A pesquisa desta variante familiar nos pais demonstrou sua presença na mãe, em heterozigose, com um pico sensivelmente menor do que o do alelo normal, sugerindo mosaicismosomático.

Resultados: A OI-COL1A1/2 é herdada de forma autossômica dominante e, praticamente 100% dos probandos com OI apresentam uma variante patogênica de novo ou uma variante patogênica herdada de um dos pais. Ainda, a presença de um dos pais apresentando mosaicismosomático e/ou germinativo está presente em até 16% das famílias. Na família aqui relatada, os dois filhos do casal não consanguíneo são portadores da mesma variante patogênica no gene COL1A2 e, apesar dos pais fenotipicamente normais, a variante foi transmitida pela mãe devido a presença de mosaicismos germinativo, indicado pela presença de mosaicismosomático extremamente baixo na mãe. Desse modo, salientamos para que o cálculo de risco durante o Aconselhamento Genético seja realizado de forma individualizada para cada família, levando-se em conta as suas particularidades clínicas e moleculares

Conclusão: Aqui relatamos uma família cujos pais são fenotipicamente normais, mas apresentaram risco aumentado para OI devido a presença de mosaicismosomático baixo associado ao mosaicismos germinativo, detectado por sequenciamento Sanger. Desse modo, salientamos para que o cálculo de risco durante o Aconselhamento Genético seja realizado de forma individualizada para cada família, levando-se em conta as suas particularidades clínicas e moleculares.



TRABALHOS CIENTÍFICOS: POSTER

P-365 - 'YOU CAN'T ALWAYS GET WHAT YOU WANT: HYPERHOMOCISTEINEMIA UNRAVELLING A VERY MILD PRESENTATION OF COBALAMIN C DEFECT IN AN ADULT PATIENT

GERSON CARVALHO (HOSPITAL DE APOIO DE BRASÍLIA), JACQUELINE FONSECA (DLE-PARDINI), CHARLES LOURENCO (FAMERP)

Introdução: Cobalamin C (cbIC) deficiency is an inborn error of cobalamin metabolism caused by mutations in the methylmalonic aciduria and homocystinuria type C protein (MMACHC) gene. The defective MMACHC protein causes decreased levels of the adenosylcobalamin (AdoCbl) and methylcobalamin (MeCbl), cofactors for the enzymes methylmalonyl-CoA mutase and methionine synthase. The deficient activity of these enzymes causes elevation of methylmalonic acid (MMA) and homocysteine, and decreases production of methionine, biochemical hallmarks of the disease. This leads to a wide range of clinical manifestations including cognitive impairment, psychiatric symptoms, myelopathy, thrombotic events, glomerulonephritis, and pulmonary arterial hypertension. CblC deficiency typically presents in the pediatric population but can also present in adulthood (around 10% of the cases)

Objetivos: To report a case of a adult female patient who presented with increased levels of homocysteine whose initial misdiagnoses were homocystinuria and urea cycle disorder, showing the importance of integrating clinical history, biochemical testing and genomic approaches in the pursuit of the correct diagnosis to offer the specific therapeutic for the patient.

Metodologia: Female patient, born to non-consanguineous parents, referred for investigation of homocystinuria, had a previous biochemical testing showing increased citrulline levels and mild abnormalities in her acylcarnitine profile, with a proposed diagnosis of urea cycle disorder that was not consistent with patient presentation. Family history showed a deceased sibling with increased homocysteine levels whose specific diagnosis was not confirmed. Nevertheless, organic acids chromatography in urine pointed out to a cobalamin defect as the cause of patient biochemical findings, later confirmed by a targeted gene panel

Resultados: Adult onset CblC deficiency is a rare disorder whose diagnosis can be delayed due to poor awareness regarding its presenting insidious symptoms and biochemical hallmarks. To avoid misdiagnosis, this disease should be considered in the differential diagnosis in any patient with increased levels of homocysteine of unknown origin (in particular if combined with methylmalonic aciduria), adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome, idiopathic neuropathies, spinal cord degeneration, ataxia, recurrent thrombosis or visual field defects.

Conclusão: Although CblC disease has been historically classified as a pediatric, early onset disorder, usually in the first year of life, more and more adult cases have been reported, showing the wide range of phenotypic manifestations of such disorder and, still, the scarce knowledge of its presentation in adults. Our case highlights the importance of integrating molecular genetics and specific biochemical testing under a meticulous clinical evaluation, since sometimes a laboratory testing needs to be reviewed when it is not compatible with the clinical presentation.