2024

Anais XXXV Congresso Brasileiro de Genética Médica

CBGM 2024

Cuiabá
28 a 31 AGO

XXXV Congresso Brasileiro de Genética Médica

SBGM
Sociedade Brasileira de Genética Médica e Genômica

SUMÁRIO

TEMAS LIVRES ____ **3**
PÔSTERES ____ **29**
CASOS SEM DIAGNÓSTICO ____ **339**
DIAGNÓSTICOS DESAFIADORES ____ **346**
RELATANDO EXPERIÊNCIAS ____ **352**

TEMAS LIVRES

TL-01 - A IMPORTÂNCIA DO LETRAMENTO EM SAÚDE NAS SÍNDROMES DE PREDISPOSIÇÃO HEREDITÁRIA AO CÂNCER.

MARIANA NOVAES SANTOS (PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS, FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS), THAYS FRANCYERY ANDRADE CARVALHO (PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE, INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE, UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS), MAX ROCHA FERRO (INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE, UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS), ANA KAROLINA MAIA DE ANDRADE (SERVIÇO DE GENÉTICA CLÍNICA, HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR ALBERTO ANTUNES), 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, FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS)

O letramento em saúde (LS) é um componente essencial para a promoção da saúde e bem-estar, especialmente no contexto de condições médicas complexas. Indivíduos com Síndromes de Predisposição Hereditária ao Câncer (SPHC) representam um grupo particularmente vulnerável, dada a complexidade das informações necessárias à tomada de decisões livres e esclarecidas.Avaliar o LS em indivíduos com SPHC.Foram avaliados 31 participantes com SPHC, pertencentes a 16 famílias, atendidos no Serviço de Genética Clínica do Hospital Universitário Professor Alberto Antunes da Universidade Federal de Alagoas (CAAE/UFAL 45607621.3.0000.5013). O LS foi avaliado através de teste desenvolvido por MARAGNO et al., 2019, que mede habilidades numéricas e de leitura. De acordo com a pontuação obtida no teste, o desempenho é classificado em inadequado (0-59), limitado (60-74) ou adequado (75-100). As análises estatísticas compreenderam teste t de Student, correlação de Pearson e de Spearman e análise de variância.A amostra foi composta por 15 (48,4%) participantes residentes na zona urbana e 16 (51,6%) residentes em zona rural, com proporção sexual de 1,8 participantes do sexo masculino para cada participante do sexo feminino, sendo 9 (29%) autorreferidos brancos e 22 (71%), pretos ou pardos. A idade média na data de realização do teste foi de 44,5 anos (14-80 anos). Quanto à escolaridade, 7 participantes não eram alfabetizados e, dos 24 restantes, 8 (33,3%) estudaram até a 4ª série do ensino fundamental I, 8 (33,3%) concluíram o ensino fundamental II, 4 (16,7%) concluíram o ensino médio e 4 (16,7%) concluíram o ensino superior. A média do LS foi de 39,1 pontos (0-99 pontos). Vinte (64,5%) participantes tiveram desempenho inadequado, 7 (22,5%), limitado e 4 (13%), adequado. A pontuação no teste de LS aumentou com a elevação da escolaridade ($p<0,001$) e, da mesma maneira, foi mais elevada em participantes que residem na zona urbana ($p<0,05$). Por outro lado, não houve diferenças estatisticamente significativas em relação às variáveis sexo, idade e raça.Dos participantes, 87% não apresentavam habilidades básicas de leitura e compreensão necessárias para entender informações de saúde (LS inadequado ou limitado). Este resultado indica uma importante barreira no acesso de pessoas com SPHC a cuidados médicos, mesmo quando há disponibilidade de recursos tecnológicos avançados, uma vez que sua compreensão acerca do diagnóstico é crucial para a tomada de decisões reprodutivas e terapêuticas. Dessa maneira, ações de educação em saúde utilizando ferramentas pedagógicas que auxiliem no entendimento de informações complexas, desde a genética básica até as opções de tratamento, são importantes recursos para a promoção do empoderamento nos cuidados com a própria saúde.

TL-02 - ANÁLISE DAS VARIANTES GENÉTICAS GERMINATIVAS CAUSADORAS DE CÂNCER COLORRETAL HEREDITÁRIO NA BAHIA

DIEGO SANTANA CHAVES GERALDO MIGUEL (ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA), MARIA EDUARDA AMORIM VIEIRA ALVES (ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA), POLIANNA MASSA CERQUEIRA (ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA), LUÍZA CAJADO COSTA (ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA), RAFAEL NASCIMENTO DE CARVALHO (ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA), RODRIGO AMAZONAS SAMPAIO (ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA), DAVID BASTOS OLIVEIRA DINIZ CARVALHO (ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA), IZA CRISTINA SALLES DE CASTRO (ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA)

O Câncer Colorretal (CCR) é a terceira causa mais frequente de câncer e a segunda causa mais frequente de morte relacionada ao câncer no mundo. A maior parte dos casos é considerada esporádico e não acontece devido a fatores hereditários. No entanto, 10% dos diagnósticos de CCR ocorrem em indivíduos que carregam uma variante germinativa patogênica ou provavelmente patogênica que confere um risco aumentado de câncer. Nesse contexto, é fundamental a descrição de novas variantes patogênicas na linhagem germinativa associadas às síndromes com manifestações neoplásicas, classificadas como poliposas ou não poliposas.Descrever as variantes patogênicas nos genes relacionados às síndromes poliposas e não poliposas identificadas nos pacientes da Bahia.

Trata-se de um estudo de Corte transversal – observacional analítico, de caráter descritivo. A amostra utilizada trata-se dos dados genéticos de 3,100 probandos encaminhados para painel NGS de genes associados a cânceres hereditários. Selecionamos as variantes patogênicas ou provavelmente patogênicas encontradas em 10 genes de alta ou moderada penetrância associados a câncer colorretal hereditário poliposo ou não-poliposo.Foram encontradas 23 variantes patogênicas associadas aos genes APC, CDH1, MUTYH, STK1, PTEN, em ordem decrescente de prevalência, foram encontradas MUTYH (25 pacientes), APC (12 pacientes), PTEN (9 pacientes), CDH1 (2 pacientes) e STK11 (1 paciente). A variante patogênica mais frequente foi associada ao gene PTEN c. 802-2A>G, encontrada em 8 pacientes. Síndrome Não-Poliposa (HNPCC - Lynch): foram encontradas 27 variantes patogênicas associadas aos genes MLH1, MSH2, MSH6, PMS2. Em ordem decrescente de prevalência MSH2 (27 pacientes), MLH1(12 pacientes), PMS2 (9 pacientes). A variante patogênica mais frequentes foi c.187dupG, do gene MSH2, presente em 13 pacientes. Ademais foi identificada uma variante nova, ainda não descrita na literatura, c.1127_1130dup, associada ao gene MLH1 presente em um paciente.Dessa forma, de 3.100 probandos, 49 pacientes apresentaram variantes genéticas germinativas associadas às Síndromes Poliposas, enquanto 50 pacientes apresentaram variantes patogênicas germinativas associadas à Síndrome de Lynch. Esses achados são importantes na descrição do perfil epidemiológico de distribuição das variantes genéticas associadas ao CCR na população baiana.

TL-03 - ANÁLISE DE VARIANTES GENÉTICAS EM GENES RELACIONADOS AO CÂNCER DE MAMA HEREDITÁRIO EM UMA POPULAÇÃO DO CENTRO-OESTE BRASILEIRO: IMPLICAÇÕES PARA O DIAGNÓSTICO E MANEJO CLÍNICO NO SUS.

REBECA MOTA GOVEIA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS), PAULA FRANCINETE FAUSTINO DA SILVA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS), ADELAIDE FERNANDES COSTA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS), KÉSSILA MACEDO VEIGA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS), ANDREIA LUIZA PEREIRA DA SILVA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS), ELISÂNGELA DE PAULA SILVEIRA LACERDA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS)

O câncer de mama é o tipo de câncer mais frequente no mundo e a maior causa de óbitos femininos. Cerca de 10-15% dos casos são devidos a fatores hereditários. O perfil das variantes genéticas na população brasileira ainda é pouco conhecido e existem poucos dados de painéis multigênicos publicados para a região centro-oeste do país. Este estudo teve como objetivo analisar o perfil de variantes de significado clínico para 8 genes relacionados com o câncer de mama hereditário nesta população, os genes analisados foram: ATM, BARD1, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CHEK2, PALB2 e TP53.Duzentos de vinte e um pacientes que atendiam aos critérios da National Comprehensive Cancer Networking (NCCN) para a síndrome do câncer de mama e ovário hereditário foram encaminhados para realização do painel genético entre os anos de 2016 e 2024, sendo que não foram realizadas coletas entre o período de 2020 e 2022 devido á pandemia da Covid19. Foi realizada a coleta de 4mL 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) ou IonTorrent (Thermo Fisher). A chamada de variantes foi realizada utilizando os software Sophia DDM ou Ion Reporter e as variantes encontradas foram classificadas de acordo com os critérios do ACMG (2015).Entre os pacientes analisados, 56 (25,33%) apresentaram variantes patogênicas ou provavelmente patogênicas. As variantes foram observadas nos genes BRCA1 (21), BRCA2 (8), TP53 (14), ATM (2), PALB2 (2), BARD1 (1) e CHEK2 (3). Chamamos atenção para o fato de que apenas 51,78% dos pacientes com VP/LP possuíam essas variantes localizadas nos genes BRCA1 ou BRCA2, e 48,21% 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. 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. O Centro de Genética Humana – ICB/UFG possui estrutura para realização desses destes, desde o aconselhamento genético pré-teste e coleta de sangue até as análises moleculares e liberação dos laudos. 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.

TL-04 - DESENVOLVIMENTO DE ESCORE DE RISCO POLIGÊNICO PARA PREVENÇÃO DE PRECISÃO DO CÂNCER DE MAMA RH+/HER2- EM MULHERES BRASILEIRAS

MARINA CANDIDO VISONTAI CORMEDI (LABORATÓRIO DE ONCOLOGIA TRANSLACIONAL, FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO, UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), ÁLISON LUÍS EBURNÊO PEREIRA (LABORATÓRIO DE ONCOLOGIA TRANSLACIONAL, FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO, UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), FERNANDA BORCHERS COELI-LACCHINI (LABORATÓRIO TRANSLACIONAL DE ONCOLOGIA, DEPARTAMENTO DE ONCOLOGIA CLÍNICA, FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), SABRINA BARONI (LABORATÓRIO TRANSLACIONAL DE ONCOLOGIA, DEPARTAMENTO DE ONCOLOGIA CLÍNICA, FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), LÍVIA LUIZA PINASO (LABORATÓRIO TRANSLACIONAL DE ONCOLOGIA, DEPARTAMENTO DE ONCOLOGIA CLÍNICA, FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), TATIANA STRAVA CORREA (HOSPITAL SÍRIO-LIBANÊS), ALINE FUSCO FARES (HOSPITAL DE BASE DA FACULDADE DE MEDICINA DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO), TAISA MANUELA BONFIM MACHADO LOPES (INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DA UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA), FABIANA DE OLIVEIRA BUONO (DEPARTAMENTO DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA, FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), ROMUALDO BARROSO DE SOUZA (DASA ONCOLOGIA/HOSPITAL BRASÍLIA), IASMIN ALVES CHIRICHELA (DASA ONCOLOGIA/HOSPITAL BRASÍLIA), RODRIGO SANTA CRUZ GUINDALINI (INSTITUTO D´OR DE PESQUISA E ENSINO (IDOR)), MARIA APARECIDA AZEVEDO KOIKE FOLGUEIRA (INSTITUTO DO CÂNCER DO ESTADO DE SÃO PAULO, HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), LIANE RAPATONI (DEPARTAMENTO DE IMAGEM MÉDICA, HEMATOLOGIA E ONCOLOGIA CLÍNICA, FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO, UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), LEANDRO MACHADO COLLI (DEPARTAMENTO DE IMAGEM MÉDICA, HEMATOLOGIA E ONCOLOGIA CLÍNICA, FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO, UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO)

Escores de risco poligênico (PRS) quantificam o risco genético de doenças com base em alelos de risco em loci genômicos identificados em estudos de associação genômica ampla (GWAS). Como indivíduos de ascendência europeia representam a maior parte dos participantes dos GWAS, a acurácia dos PRS pode variar em indivíduos de diferentes ancestralidades, limitando sua aplicação em populações como a brasileira. O objetivo desse trabalho foi avaliar em mulheres brasileiras escores de risco poligênico para câncer de mama RH+/HER2- previamente publicados.Neste estudo multicêntrico caso-controle, foram incluídas 766 mulheres com idade igual ou superior a 18 anos com diagnóstico atual ou prévio de câncer de mama positivo para receptor hormonal e HER2 negativo (RH+/HER2-). Amostras de DNA germinativo foram genotipadas com chip Illumina Infinium Global Screening Array-24 v3.0. Os controles foram 1048 mulheres livres de câncer de mama previamente genotipadas com o chip Global Screening Array-24 v1.0. Foram selecionados para avaliação 120 PRS de câncer de mama depositados no banco PGS Catalog até dezembro de 2023. Controle de qualidade, imputação, cálculo dos PRS, estimativa de ancestralidade genética e análise estatística foram realizados em PLINK v1.9 e v2.0, Michigan server, GRAF POP e R, respectivamente. Apresentamos os resultados preliminares para 1814 mulheres incluídas até dezembro de 2023. Após controle de qualidade e imputação, calculamos os PRS para 1788 indivíduos (754 casos e 1043 controles). De 120 PRSs previamente publicados, 109 foram estatisticamente associados a câncer de mama em nossas amostras ($p<0,001$, ajustado por idade e duas distâncias genéticas informativas). Para o escore de melhor desempenho, que incluiu 1.120.410 SNPs (1.120.053 foram validados em nossas amostras), o odds ratio por DP foi de 2,086 (intervalo de confiança [IC] de 95%: 1,811-2,409). A área sob a curva ROC foi de 0,652 (IC 95% 0,627-0,678) e Nagelkerke R2 0,357. Quando comparados com indivíduos com ascendência genética predominantemente europeia (n=480), o desempenho do escore foi semelhante naqueles classificados como latino-americanos (n=985). Em comparação, um PRS de câncer de mama de 313 SNPs comumente usado teve um OR por DP de 1,73 (IC 95% 1,541-1,948), uma AUROC de 0,642 (IC 95% 0,616-0,667) e R2 de Nagelkerke de 0,345 em mulheres de ascendência europeia, mas mostrou um desempenho atenuado em indivíduos de ascendência latino-americana (AUROC 0,629 e OR por DP 1,589). Nossos resultados preliminares indicam que PRSs derivados de população de ancestralidade europeia se correlacionam com o risco de câncer de mama RH+/HER2- na população brasileira, mas podem ter desempenhos diferentes de acordo com a ancestralidade genética. Mais trabalhos são necessários para melhor caracterizar a estratificação de risco utilizando PRS em populações miscigenadas.

TL-05 - MAPA GENOMA BRASIL: MEDICINA DE PRECISÃO EM ONCOLOGIA NO SUS

GUSTAVO CARDOSO GUIMARÃES (A BENEFICÊNCIA PORTUGUESA DE SÃO PAULO), BENEDITO MAURO ROSSI (A BENEFICÊNCIA PORTUGUESA DE SÃO PAULO), FABIO OLIVEIRA FERREIRA (A BENEFICÊNCIA PORTUGUESA DE SÃO PAULO), EDENIR INEZ PALMEIRO (A BENEFICÊNCIA PORTUGUESA DE SÃO PAULO), PABLO DOMINGOS DE NICOLA (A BENEFICÊNCIA PORTUGUESA DE SÃO PAULO), ERIKA MARIA MONTEIRO DOS SANTOS (A BENEFICÊNCIA PORTUGUESA DE SÃO PAULO), MARIANA BERALDO DA COSTA SAAD (A BENEFICÊNCIA PORTUGUESA DE SÃO PAULO)

O câncer é responsável por 17% das mortes no Brasil, atingindo principalmente brasileiros com maior vulnerabilidade social e econômica. A diversidade étnica no país é notável, resultante de séculos de miscigenação entre diferentes povos, influenciando nos padrões de saúde, incluindo incidência e distribuição de câncer pelos estados. O estudo visa apoiar a implementação de estratégias de gestão populacional em câncer.1. Caracterizar o perfil clínico, epidemiológico e familiar e identificar variantes patogênicas em pacientes atendidos pelos serviços do SUS com câncer de mama, próstata e colorretal e seus familiares. 2. Determinar o espectro e a frequência de variantes germinativas e somáticas associadas a aumentado do risco para câncer. 3. Estabelecer e alimentar um banco de dados com informações clínicas, demográficas, epidemiológicas, familiares, patológicas e genéticas da população estudada e posteriormente transferir as informações para o banco de dados do Programa Genomas Brasil. 4. Fornecer aconselhamento genético para os casos-índices e seus familiares. Centros parceiros: 9 centros especializados em oncologia das 5 regiões brasileiras. Critério de inclusão: diagnóstico anatomopatológico de câncer de mama, próstata ou colorretal em pacientes maiores de 18 anos, sem tratamento prévio. População do estudo: 273 casos-índices e 2 familiares de 1º ou 2º grau. Banco de dados: estruturado em REDCap para coleta prospectiva e armazenamento de dados demográficos, epidemiológicos, clínicos, familiares, patológicos e moleculares. Coleta de amostras: amostras de sangue e tecido tumoral (casos-índices) para análise WGS e sangue (familiares) para análise por Sanger. Análise WGS: Cobertura-alvo de 8805,30× para a WGS germinativo e 8805,60× para WGS somático. Classificação de variantes por diretrizes internacionais: ACMG/AMP.304 pacientes. Coorte definitiva de 275 pacientes e 515 familiares: 140 casos de câncer de mama (50,9%), 65 de câncer de próstata (23,6%) e 70 de câncer colorretal (25,5%). Para 275 probandos realizado painel de 103 genes (54 genes relacionados a maior risco para câncer e 49 achados secundários). 32 probandos (11,6%) com variantes P/PP, sendo 25 (9,1%) com variantes em genes relacionados a risco para câncer e 7 (2,5%) em genes associados a achados secundários. Avaliados 48 familiares dos 25 probandos com variantes P/PP, 19 familiares (39,6%) apresentaram a variante previamente identificada no probando. Em 275 probandos, foram realizados 269 WGS somático (6 amostras insuficientes), com identificação de 90 variantes: 53 (59,9%) em tumores de mama, uma (1,1%) em tumor de próstata, e 36 (40,0%) em tumores colorretais.A análise WGS reforça a importância da classificação molecular para orientar tratamentos personalizados. O estudo ressalta a importância de entender as características demográficas, estilos de vida e histórias médicas nas diferentes regiões para direcionar efetivamente os recursos e estratégias de prevenção e tratamento do câncer.

TL-06 - CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA E INVESTIGAÇÃO DE VARIANTES NO GENE SMCHD1 EM INDIVÍDUOS COM ARRINIA/HEMIARRINIA E/OU HIPOPLASIA MAXILONASAL

VINÍCIUS CONTRUCCI DANTAS SEGARRA (HOSPITAL DE REABILITAÇÃO DE ANOMALIAS CRANIOFACIAIS (HRAC) - UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO (USP)), NANCY MIZUE KOKITSU-NAKATA (HOSPITAL DE REABILITAÇÃO DE ANOMALIAS CRANIOFACIAIS (HRAC) - UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO (USP)), SIULAN VENDRAMINI PAULOVICH PITTOLI (HOSPITAL DE REABILITAÇÃO DE ANOMALIAS CRANIOFACIAIS (HRAC) - UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO (USP)), CRISTIANO TONELLO (HOSPITAL DE REABILITAÇÃO DE ANOMALIAS CRANIOFACIAIS (HRAC) - UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO (USP)), NIVALDO ALONSO (HOSPITAL DE REABILITAÇÃO DE ANOMALIAS CRANIOFACIAIS (HRAC) - UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO (USP)), MICHELE MADEIRA BRANDÃO (HOSPITAL DE REABILITAÇÃO DE ANOMALIAS CRANIOFACIAIS (HRAC) - UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO (USP)), ADRIANO PORTO PEIXOTO (HOSPITAL DE REABILITAÇÃO DE ANOMALIAS CRANIOFACIAIS (HRAC) - UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO (USP)), NATALIE SHAW (NATIONAL INSTITUTE OF ENVIRONMENTAL HEALTH SCIENCES), ROSELI MARIA ZECHI-CEIDE (HOSPITAL DE REABILITAÇÃO DE ANOMALIAS CRANIOFACIAIS (HRAC) - UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO (USP))

Alterações nasais como arrinia (ausência nasal completa) e hemiarrinia (ausência nasal parcial) são anomalias craniofaciais extremamente raras, podendo ocorrer associadas a alterações oculares como ano/microftalmia, catarata e coloboma, fissura orofacial, atresia de coana, hipogonadismo hipogonadotrófico e probóscide, caracterizando diferentes quadros complexos. Dentre as condições, destaca-se a síndrome de Bosma arrinia microftalmia (SBAM, OMIM 603457), causada por variação patogênica no gene SMCHD1, o qual também pode causar a distrofia Fácio-Escápulo-Humeral tipo 2 (DFEH2, OMIM 158901).Investigar variantes no gene SMCHD1 em indivíduos com arrinia/hemiarrinia a fim de auxiliar no diagnóstico clínico e fornecer meios de melhoria no aconselhamento genético dos indivíduos e seus familiares.Avaliação genético-clínica de indivíduos com arrinia ou hemiarrinia atendidos no HRAC/USP e sequenciamento de Sanger dos exons 3, 5 a 13 do gene SMCHD1. Critério de exclusão incluiu presença de holoprosencefalia. As variantes foram classificadas de acordo com os critérios da ACMG.Foram incluídos 10 indivíduos (9 do sexo feminino e 1 do sexo masculino) com idade variando de 2 a 28 anos. Arrinia completa foi observada em 3 indivíduos (30%) e hemiarrinia em 7 (70%). Hipoplasia maxilar foi observada em todos os casos. Probóscide associada à hemiarrinia foi observada em 1 caso. Um dos casos com hemiarrinia foi anteriormente publicado com variante no gene GLI2 (c.3348G>A, (p.Met116Ile)), atualmente classificada com variante de significado incerto e, por essa razão, foi incluído nesse estudo. Ano/microftalmia foi a alteração ocular mais frequente (50% dos casos), seguida de coloboma (íris e/ou retina e/ou nervo óptico) em 30% dos casos e nistagmo em 20%. Atresia/obstrução do duto nasolacrimal foi observada em 6 indivíduos (60%) e alteração de palato foi observado em 4 casos (40%). Outros achados clínicos incluíram ptose palpebral (1 caso), microtia tipo III (1 caso), apêndices faciais ou auriculares (2 casos), atraso no desenvolvimento motor (1 caso) e transtorno do espectro autista (1 caso). Nenhum dos casos apresentou sinal clínico de DFEH2. Em 2 dos 10 casos foram identificadas variantes provavelmente patogênicas no gene SMCHD1 (c.404G>A, (p.Ser135Asn) e c.1043A>G, (p.His348Arg)), ambos com arrinia completa associada a ano/microftalmia caracterizando a SBAM. Em um caso com hemiarrinia aparentemente isolada foi identificada uma variante de significado incerto no gene SMCHD1 (c.1565G>A (p.Ser522Asn)).Alterações maxilonasais mostraram-se mandatórias em indivíduos com SBAM da presente casuística. Há possibilidade da VUS no gene SMCHD1 estar associada ao fenótipo e, nesse caso, a hemiarrinia, mesmo sem estar acompanhada de alterações oculares, pode representar a forma mais leve dentro do espectro da SBAM, o que implica na investigação de alteração no gene SMCHD1, bem como, em alterações hormonais e de sistema reprodutivo.

TL-07 - SEQUENCIAMENTO DO GENOMA COMPLETO EM FISSURAS OROFACIAIS SINDRÔMICAS: CARACTERIZAÇÃO CLÍNICO-MOLECULAR DOS CASOS DO PROJETO GENOMAS RAROS

LUIZA VIRMOND (HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN, HOSPITAL DE REABILITAÇÃO DE ANOMALIAS CRANIOFACIAIS (HRAC/USP)), JOANA ROSA MARQUES PROTA (HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN), ANTONIO VICTOR CAMPOS COELHO (HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN), EDUARDO PERRONE (HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN), MARINA DE FRANÇA (HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN), CAROLINA ARAÚJO MORENO (HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN), JOÃO BOSCO DE OLIVEIRA FILHO (HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN), CONSÓRCIO DO PROJETO GENOMAS RAROS (HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN)

As fissuras orofaciais estão entre as anomalias congênitas mais prevalentes em nascidos vivos e além de sua relevância clínico-epidemiológica, representam um grande impacto funcional e estético para os indivíduos afetados e suas famílias. As fissuras orofaciais mais frequentes são a fissura de lábio com ou sem palato (FL±P) e a fissura de palato (FP). Podem ser classificadas em sindrômicas (FS) e não sindrômicas (FNS), estando envolvidas em fatores genéticos e ambientais complexos. Mais de 500 condições já foram associadas às fissuras orofaciais, incluindo síndromes monogênicas e cromossômicas, no entanto muitos casos ainda se mantêm sem causa definida. Grandes esforços genômicos são realizados para a melhor compreensão frente às FNS, entretanto os estudos envolvendo grandes coortes com FS são limitados. O Projeto Genomas Raros (PGR) é uma iniciativa público-privada, envolvendo serviços do sistema público de saúde (SUS), que visa realizar o sequenciamento do genoma completo (WGS) em brasileiros com doenças raras, incluindo aqueles com FS. Descrever o rendimento diagnóstico do WGS e realizar o delineamento clínico-molecular de indivíduos incluídos no PGR com FS.Foram revisados retrospectivamente os casos de fissuras orofaciais incluídos no PGR, os quais tinham seu WGS analisado e seus respectivos laudos liberados. Foram avaliados os dados clínicos destes casos, bem como seus achados moleculares. Dentre um total de 5402 laudos de WGS liberados pelo PGR, 61 casos possuíam FS, sendo 55,7% do sexo masculino (n=34) e 44,3% do feminino (n=27). A faixa etária mais representada foi de 0 a 10 anos (55,7% - n=43). A resolutividade do WGS para FS foi de 54,1% (n=33). Dentro das coortes clínicas do PGR, a de doenças neurológicas e de síndromes estabelecidas foram as mais representadas (37,7% - n=23 e 27,9% - n=17, respectivamente). Dos tipos de fissuras observadas, 62,3% apresentavam FP (n=38), 29,5% FL+FP (n=18) e 8,2% fissura mediana (n=5). Dos sinais clínicos associados, o atraso de desenvolvimento neuropsicomotor, comprometimento esquelético e cardiovascular foram os mais frequentes (75% , 63,8% e 63,6%, respectivamente). Em 47,5% dos casos (n=29) uma hipótese inicial foi registrada e, destes, 44,8% (n=13) tiveram o diagnóstico confirmado. Dos achados moleculares nos casos positivos, 27 genes diferentes estiveram envolvidos, sendo quatro deles nunca associados às fissuras. Dentre os casos positivos, 10 apresentaram alterações cromossômicas, sendo três com síndrome da deleção 22q11.2, dois com a duplicação desta região e dois casos com trissomia e monossomia parciais. A recorrência familial esteve presente em 22% (n=13) dos casos. O WGS é uma ferramenta importante para o diagnóstico de doenças raras, incluindo as fissuras orofaciais, além disso este estudo contribuiu para validar e indicar novos genes associados às FS.

TL-08 - DADOS PRELIMINARES SOBRE O IMPACTO DA ANÁLISE DO GENOMA NA INVESTIGAÇÃO DE UMA COORTE DE PACIENTES COM QUADROS MALFORMATIVOS: CONTRIBUIÇÕES E LIMITAÇÕES DIAGNÓSTICAS

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

O desafio diagnóstico das doenças genéticas raras (DR), bem conhecido universalmente, tem sido minimizado pelo conjunto de métodos denominados New Generation Sequencing na clínica. No Brasil, a colaboração estabelecida entre vários Centros de referência em doenças raras (CRDR) e o projeto Genomas Raros (PGR) que visa ao sequenciamento do genoma (SG) de um grande número de pacientes em todo o país, tem contribuído com o atendimento de pacientes com DR atendidos pelo SUS. Apresentar os dados preliminares sobre uma coorte de um dos cinco subgrupos de investigação do CRDR do HC-UNICAMP.Entre os 130 pacientes do subgrupo DISESQ/DISMORF sob investigação no PGR, aqueles apresentando quadros malformativos (QMF) foram selecionados para essa apresentação. O SG foi realizado a partir da PCR livre no equipamento Novaseq 6000® (Illumina), com posterior processamento dos dados pela ferramenta DRAGEN® (Illumina) e métodos in-house. Os principais resultados relacionados aos 66 pacientes com QMF da coorte mostram uma razão de sexo de 1,1 e dois pacientes com intersexo, embora a maioria dos pacientes tenham sido nativivos (64), a mortalidade observada foi de 20% (13/66). Os 66 pacientes foram separados em dois grupos diagnósticos: GD1 – (28) com uma hipótese diagnóstica (HD) clínica e GD2 – (38) sem HD, sendo que 67% (44/66) dos pacientes já têm resultado do SG. Entre estes, o rendimento diagnóstico foi de 36% (16/44), sendo 50% (7/14) no GD1 e 30% (9/30) no GD2. O tempo para o diagnóstico final (T-diag), desde a 1ª avaliação até a definição etiológica, teve uma mediana de 6,6 anos (1,9 a 25,4 anos). A concordância diagnóstica no GD1 foi de 100%. Dos resultados inconclusivos (40,9% - 18/44), a correlação genótipo-fenótipo permitiu concluir o diagnóstico de seis indivíduos (33%), seja refinando o diagnóstico inicial (2/6) ou apontando para diagnóstico não considerado previamente (4/6). Dentre os resultados negativos (22,7% - 10/44), em três pacientes havia uma HD – síndrome de Adams-Oliver, rasopatia e síndrome cérebro-óculo-nasal, esta última ainda sem base molecular conhecida. A coorte selecionada incluiu pacientes com quadros muito graves, com elevada taxa de óbito (20%), o SG contribuiu para o diagnóstico final em 22 pacientes (50%), incluindo 13 (30%) sem HD inicial, o T-diag elevado reforça a falta de acesso a exames genéticos no SUS e a necessidade de políticas para encurtar a odisseia diagnóstica, os resultados negativos de dois indivíduos com HD clássicas (S. Adams-Oliver e Rasopatia) sugerem que as bases genéticas dessas síndromes ainda não foram totalmente estabelecidas. Finalmente, o significativo número de diagnósticos inconclusivos/negativos mostra a ainda baixa resolutividade do SG, reforçando a necessidade de reanálise futura do SG, além de evidenciar a necessidade de avanços no conhecimento da etiologia de um número considerável dos QMF.

TL-09 - LOW-PASS WHOLE GENOME SEQUENCING AS A COST-EFFECTIVE ALTERNATIVE TO CHROMOSOMAL MICROARRAY ANALYSIS FOR LOW- AND MIDDLE-INCOME COUNTRIES

PATRICIA C. MAZZONETTO (THE HUMAN GENOME AND STEM CELL RESEARCH CENTER, DEPARTMENT OF GENETICS AND EVOLUTIONARY BIOLOGY, INSTITUTE OF BIOSCIENCES, UNIVERSITY OF SÃO PAULO, DIAGNO769,STICOS DA AME769,RICA S.A., DASA), DARINE VILLELA (DIAGNO769,STICOS DA AME769,RICA S.A., DASA), THEREZA LOUREIRO (DIAGNO769,STICOS DA AME769,RICA S.A., DASA), ANA C. V. KREPISCHI (THE HUMAN GENOME AND STEM CELL RESEARCH CENTER, DEPARTMENT OF GENETICS AND EVOLUTIONARY BIOLOGY, INSTITUTE OF BIOSCIENCES, UNIVERSITY OF SÃO PAULO), FERNANDA MILANEZI (DIAGNO769,STICOS DA AME769,RICA S.A., DASA), PAULO M. PIERRY (DIAGNO769,STICOS DA AME769,RICA S.A., DASA), ADRIANO BONALDI (DIAGNO769,STICOS DA AME769,RICA S.A., DASA), LUIZ GUSTAVO D. ALMEIDA (DIAGNO769,STICOS DA AME769,RICA S.A., DASA), MARCELO G. PAULA (DIAGNO769,STICOS DA AME769,RICA S.A., DASA), CARLA ROSENBERG (THE HUMAN GENOME AND STEM CELL RESEARCH CENTER, DEPARTMENT OF GENETICS AND EVOLUTIONARY BIOLOGY, INSTITUTE OF BIOSCIENCES, UNIVERSITY OF SÃO PAULO, DIAGNO769,STICOS DA AME769,RICA S.A., DASA)

Low-pass whole genome sequencing (LP-WGS) has been applied as alternative method to detect copy number variants (CNVs) in the clinical setting. Compared with chromosomal microarray analysis (CMA), the sequencing-based approach provides a similar resolution of CNV detection at a lower cost. This study aimed to assess the efficiency and reliability of LP-WGS as a more affordable alternative to CMA. A total of 1363 patients with unexplained neurodevelopmental delay/intellectual disability, autism spectrum disorders, and/or multiple congenital anomalies were enrolled. Those patients were referred from fifteen nonprofit organizations and university centers located in different states in Brazil. The analysis of LP-WGS at 1x coverage (>50kb) revealed a positive testing result in 22% of the cases (304/1363), in which 219 and 85 correspond to pathogenic/likely pathogenic (P/LP) CNVs and variants of uncertain significance (VUS), respectively. The 16% (219/1363) diagnostic yield observed in our cohort is comparable to the 15-20% reported for CMA in the literature. The use of commercial software, as demonstrated in this study, simplifies the implementation of the test in clinical settings. Particularly for countries like Brazil, where the cost of CMA presents a substantial barrier to most of the population, LP-WGS emerges as a cost-effective alternative for investigating copy number changes in cytogenetics.

TL-10 - PICNODISOSTOSE: NOVOS CLUSTERS NO NORDESTE BRASILEIRO E UMA TENTATIVA DE MAPEAR ESSA CONDIÇÃO EM TODO O PAÍS

DENISE CAVALCANTI (UNICAMP), ERLANE RIBEIRO (HOSPITAL INFATIL A. SABIN), TEMIS FELIX (UFRGS), LOUISE CAMARGO PINTO (HOSPITAL INFANTIL JOANA GUSMÃO), JOANNA MEIRA (UFBA), HELENA PIMENTEL (SRDR-APAE), PAULA MEDEIROS (UFCG), MARIA DORA LACARRUBBA (UNICAMP)

A picnodisotose é uma displasia esquelética do grupo das osteopetroses, relacionada ao gene CTSK com papel na função dos osteoclastos. Variantes patogênicas bialélicas nesse gene inibem a reabsorção óssea, aumentam a densidade óssea tornando o osso mais vulnerável a fraturas, a menor crescimento esquelético, a acrosteólise e a alterações dentárias. Enquanto a picnodisoste é considerada uma condição muito rara com frequência de 1/1.000.000 de indivíduos, algum de nós apresentamos uma coorte de 33 indivíduos brasileiros com um cluster dessa condição no nordeste brasileiro, mais acentuado no estado do CE, onde predominaram quatro variantes patogênicas, sendo uma delas, c.[83dupT], inédita e com efeito fundador demonstrado (DOI 10.1186/s40001-016-0228-7). O objetivo dessa apresentação é mostrar novos dados sobre a picnodisostose no Brasil e conclamar a comunidade médico-científica a identificar novos pacientes de modo a mapear essa condição no território brasileiro. Utilização do sequenciamento Sanger, para a genotipagem de novos pacientes. Simultaneamente realizou-se a coleta de dados clínicos e familiares para aumentar a série de casos com picnodisostose que vem sendo estudada.Aos 33 pacientes já estudados e publicados, foram adicionados novos 15 pacientes oriundos sobretudo da região NE (11), do Sul (2) e do SE (2). Entre esses foram observadas as mesmas variantes no CTSK que na coorte publicada e uma alta taxa de genótipos em homozigose (80%), maior que a taxa de consanguinidade referida pelas famílias (66%). Tomando a série total de indivíduos avaliados, 48 sendo 33 previamente publicados e 15 novos pacientes, enquanto 42% das famílias relataram consanguinidade parental, homozigose foi observada em 71% dos genótipos. A principal variante patogênica encontrada foi a R241*, em homozigose em 15 pacientes e a segunda a c.83dupT, em homozigose em 6 pacientes, inclusive num paciente oriundo do RS. Chama a atenção que embora tenha sido demonstrado um efeito fundador dessa variante no trabalho previamente publicado, este paciente do RS não refere antecedentes oriundos do NE. O conjunto dos resultados também reforçam os clusters na região NE – 21 pacientes no CE, sete na PB, cinco na BA e quatro no MAO aumento da série de pacientes com picnodisostose estudados vem mostrando resultados semelhantes aos já previamente relatados, exceto pelo achado da variante c.83dupT que foi observada em homozigose em paciente do RS sem aparente ascendência do NE, merecendo um estudo futuro de ancestralidade. Entre os clusters dessa condição no NE ressaltamos os estados do CE, PB, e BA Esses resultados também ajudam a ampliar o conhecimento sobre a consanguinidade na nossa população, desconhecida por uma parcela importante das famílias. Por último, esperamos com essa apresentação, estimular a comunidade médico-científica a colaborar com essa iniciativa de seguir investigando a picnodisostose no país.

TL-11 - APLICAÇÃO DIAGNÓSTICA DO SEQUENCIAMENTO DO GENOMA COMPLETO EM ERROS INATOS DO METABOLISMO: EXPERIÊNCIA DO PROJETO GENOMAS RAROS

MARINA DE FRANÇA (HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN (HIAE)), CAROLINA ARAUJO MORENO (HIAE), ANTONIO VICTOR CAMPOS COELHO (HIAE), CONSÓRCIO GENOMAS RAROS (HIAE), JOÃO BOSCO DE OLIVEIRA FILHO (HIAE)

Os Erros Inatos do Metabolismo (EIMs) compreendem um grupo de patologias com ampla variabilidade fenotípica. A realização de provas bioquímicas pode contribuir para direcionamento e definição diagnóstica numa parcela de casos. Atualmente, o sequenciamento completo do genoma (WGS) é uma ferramenta complementar utilizada na investigação molecular das doenças metabólicas, com potencial para contribuir no diagnóstico, decisão terapêutica, correlação fenótipo-genótipo e aconselhamento genético. O Projeto Genomas Raros (GRAR) é uma iniciativa PROADI-SUS, com participação de 22 centros do Brasil. Caracterizar a amostra de pacientes com suspeita de EIMs participantes do GRAR e avaliar o rendimento diagnóstico (RD) geral e por subgrupo do WGS na investigação destes probandos. Foi realizada a análise de 212 indivíduos com suspeita de EIMs incluídos no GRAR, cujo laudo foi liberado entre jan/21 e dez/23. Os pacientes estavam distribuídos em 23 subgrupos de doenças com hipótese diagnóstica específica e um subgrupo com suspeita inespecífica de EIM. A caracterização do perfil destes indivíduos ocorreu a partir dos dados informados na plataforma Phenotips®. A análise do WGS foi realizada na plataforma Varstation®. O projeto tem aprovação do CEP e o consentimento foi obtido por meio do TCLE assinado pelo participante ou responsável legal.A análise etária dos pacientes evidenciou mediana de 6 anos. Foi observada idade mínima inferior a 1 ano e máxima de 71 anos. A distribuição por sexo foi correspondente a 47,6% (feminino) e 52,4% (masculino). Em 16% dos casos, foi informada consanguinidade parental e em 14,2%, recorrência familiar. Quanto ao RD geral, foi observado resultado positivo em 46,7% dos casos, sendo o restante distribuído entre inconclusivos (33,5%) e negativos (19,8%). Em 2 casos, a análise identificou variantes que não seriam usualmente identificadas por array ou painel/exoma. Dentre os positivos, houve predomínio de diagnóstico de doenças autossômicas recessivas (73%) e concordância entre o resultado e a hipótese diagnóstica clínica em 63% dos casos. Para os casos discordantes (n=32), destaca-se que em 19 probandos foi estabelecido diagnóstico molecular de doença não metabólica. Os 5 maiores subgrupos dos EIMs apresentaram o seguinte RD: doenças mitocondriais (18/61 - 29,5%), aminoacidopatias e acidemias orgânicas (20/24 - 83,3%), distúrbios do metabolismo da bilirrubina e do transporte biliar (7/24 - 29,2%), glicogenoses (13/19 - 68,4%) e EIMs sem hipótese específica (7/18 - 38,9%).Os resultados evidenciam que o WGS é uma ferramenta diagnóstica robusta frente à heterogeneidade etiológica e fenotípica em pacientes com suspeita de EIM. Entretanto, os laudos inconclusivos/negativos ressaltam o desafio para o diagnóstico de pacientes com quadro clínico sugestivo de doença metabólica, especialmente na ausência de provas bioquímicas específicas.

TL-12 - INVESTIGATION AND TREATMENT MONITORING OF POMPE DISEASE: QUANTIFICATION OF TETRASACCHARIDES BY TANDEM MASS SPECTROMETRY IN LIQUID URINE AND DRIED URINE SAMPLES

MARINA HENTSCHKE LOPES (LABORATÓRIO BIODISCOVERY , HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), LAYZON ANTONIO LEMOS DA SILVA (LABORATÓRIO BIODISCOVERY , HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), LARISSA FAQUETI (LABORATÓRIO BIODISCOVERY , HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), GABRIELLE DINECK IOP (LABORATÓRIO BIODISCOVERY , HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), HENRIQUE BORDIN LUCENA BORGES (LABORATÓRIO BIODISCOVERY , HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), ROBERTO GIUGLIANI (CASA DOS RAROS)

Pompe disease (PD) is a glycogen storage disease, which is characterized by a deficient activity of acid alpha-glucosidase. The elevation of the specific urinary tetrasaccharides (TSC) is a useful tool for disease screening, in addition to the enzymatic activity determination and molecular analysis, and treatment monitoring. However, the use of liquid urine samples (URN) poses some challenges related to sample logistics, including low temperature for transportation and storage, in addition to high shipment costs.To overcome the limitations of URN samples, the aim of this work is to report the adaptation of a method of liquid chromatography coupled to mass spectrometry (LC-MS/MS) for quantifying TSC in dried urine spots (DUS) in addition to the URN samples.TSC were quantified in samples of DUS (which were previously extracted with water) and URN by LC-MS/MS using calibration curves based on maltotetraose. Therefore, aliquots of samples were dried (normalized by 10 nmol of creatinine) and derivatized with 1-phenyl-3-methyl-5-pyrazolone (PMP) prior to the analyses. The levels of TSC obtained from samples of untreated PD patients were compared to levels from samples of PD patients receiving enzyme replacement therapy (ERT) and from controls, using the Student´s t-test.The mean levels of TSC in DUS samples from untreated PD patients were 65.6 mmol/mol of creatinine (range: 51.0-89.5, n=3), while the mean levels in PD patients on ERT and in controls were 23.9 mmol/mol of creatinine (range: 4.85-37.8, n=3) and 0.48 mmol/mol of creatinine (range: 0.10-0.91, n=12), respectively. For URN samples, levels were 57.5 mmol/mol of creatinine (range: 28.1-89.6, n=3), 37.0 mmol/mol of creatinine (range: 12.6-54.0, n=3), and 1.12 mmol/mol of creatinine (range: 0.46-2.32, n=8), respectively. When comparing untreated PD and control groups, statistical differences were observed in both DUS ($p<0.0001$) and URN ($p=0.00014$) samples. The comparison between untreated PD and ERT-treated groups revealed differences only for DUS ($p=0.01268$) samples.The suitability of the LC-MS/MS-based method was demonstrated for quantifying TSC in both DUS and URN samples viewing PD investigation, whereas DUS might represent a more favorable logistic alternative to URN samples for the screening and/or ERT treatment monitoring.

TL-13 - A DELPHI CONSENSUS APPROACH TO MONITORING AND INTEGRATED CARE COORDINATION OF PATIENTS WITH ALPHA-MANNOSIDOSIS

ROBERTO GIUGLIANI (UFRGS, HCPA, DASA GENÔMICA, CASA DOS RAROS), NICOLE MUSCHOL (INTERNATIONAL CENTER FOR LYSOSOMAL DISORDERS, UNIVERSITY MEDICAL CENTER HAMBURG-EPPENDORF), BARBARA BURTON (NORTHWESTERN UNIVERSITY AND ANN ROBERT H. LURIE CHILDREN´S HOSPITAL OF CHICAGO), CAN FICICIOGLU (CHILDREN´S HOSPITAL OF PHILADELPHIA), MARTIN MAGNER (DEPARTMENT OF PEDIATRICS AND INHERITED METABOLIC DISORDERS, FIRST FACULTY OF MEDICINE, CHARLES UNIVERSITY, GENERAL UNIVERSITY HOSPITAL), MERCEDES GIL-CAMPOS (REINA SOFÍA UNIVERSITY HOSPITAL, MAIMONIDES BIOMEDICAL RESEARCH INSTITUTE OF CORDOBA (IMIBIC), UNIVERSITY OF CORDOBA), MONICA RODRIGUEZ-LOPEZ (HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMÓN Y CAJAL, INSTITUTO RAMÓN Y CAJAL DE INVESTIGACIÓN SANITARIA (IRYCIS)), PARUL JAYAKAR (NICKLAUS CHILDREN´S HOSPITAL), ALLAN LUND (CENTRE FOR INHERITED METABOLIC DISEASES, COPENHAGEN UNIVERSITY HOSPITAL, RIGSHOSPITALET, AND DEPARTMENT OF CLINICAL MEDICINE, UNIVERSITY OF COPENHAGEN), GALIT TAL (METABOLIC CLINIC AND PEDIATRIC DEPARTMENT "B", RUTH RAPPAPORT CHILDREN´S HOSPITAL, RAMBAM HEALTH CARE CAMPUS, 10RAPPAPORT FACULTY OF MEDICINE, TECHNION-ISRAEL INSTITUTE OF TECHNOLOGY), JOSÉ ELIAS GARCIA-ORTIZ (DIVISION OF GENETICS, CENTRO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA DE OCCIDENTE (CIBO) DEL INSTITUTO MEXICANO DE SEGURO SOCIAL (IMSS)), KAROLINA STEPIEN (ADULT INHERITED METABOLIC DISEASES, NORTHERN CARE ALLIANCE NATIONAL HEALTH SERVICE (NHS) FOUNDATION TRUST, SALFORD ROYAL ORGANIZATION), CAROLYN ELLAWAY (SYDNEY CHILDREN´S HOSPITAL NETWORK), NATHALIE GUFFON (REFERENCE CENTRE FOR INHERITED METABOLIC DISEASES (CERLYMM), HOSPICES CIVILS OF LYON (HCL)), DELPHI AUTHOR GROUP (WALLA AL-HERTANI, ROBERTO GIUGLIANI, SARA S. CATHEY, JULIA B. HENNERMANN, CHRISTINA LAMPE, MARKEY MCNUTT, FLORIAN B. LAGLER, MAURIZIO SCARPA, V. REID SUTTON)

Current literature lacks consensus on initial assessments and routine follow-up care of patients with alpha-mannosidosis. This Delphi panel aimed to generate and validate recommendations on best practices for initial assessment of newly diagnosed patients, routine follow-up care, and integrated care coordination of patients with alpha-mannosidosis.A modified Delphi method was used, involving three rounds of online surveys. An independent administrator and two non-voting physician co-chairs (invited by the sponsor) designed and managed the surveys, anonymous data collection, and analysis. The co-chairs invited to participate a multidisciplinary panel of 20 physicians from 13 countries, with expertise in managing patients with alpha-mannosidosis. In the first survey, panelists provided free-text responses to 57 questions, subsequently used to develop 11 ranking questions and 44 consensus statements for voting in round 2. In round 3, panelists voted again to validate 60 consensus statements, the majority of which were developed or refined based on panelist and co-chair feedback from the previous round. A score of 8805,3 or 8805,4 on a 5-point Likert scale was used to indicate importance or agreement, respectively. Consensus was defined a priori as 8805,75% agreement with 8805,75% of panelists voting.Forty-three of 44 and 60/60 statements in rounds 2 and 3, respectively, achieved consensus. The panel response rate was 95% to 100% in all 3 rounds. This is the first Delphi process incorporating panelists´ clinical expertise to develop recommendations addressing genetic testing, what to monitor, and how frequently to evaluate affected body systems, biochemical measures, and treatment-related assessments for patients with alpha-mannosidosis. The Delphi methodology adds strength and credibility to these recommendations. The expert consensus emphasizes the importance of a multidisciplinary care approach for managing patients with alpha-mannosidosis. This Delphi study provides internationally applicable best practice recommendations for monitoring patients with alpha-mannosidosis that aim to improve patient care and quality of life.

TL-14 - MINI-COMET STUDY: SAFETY AND EFFICACY DATA AFTER AVALGLUCOSIDASE ALFA DOSING FOR GREATER THAN OR EQUAL TO 145W IN INFANTILE-ONSET POMPE DISEASE (IOPD) WHO HAD DEMONSTRATED CLINICAL DECLINE/SUB-OPTIMAL RESPONSE WHILST RECEIVING ALGLUCOSIDASE ALFA

PRIYA KISHNANI (DUKE UNIVERSITY MEDICAL CENTER), DAVID KRONN (DEPARTMENT OF PATHOLOGY AND PEDIATRICS, NEW YORK MEDICAL COLLEGE), JAMES DAVISON (GREAT ORMOND STREET HOSPITAL NHS FOUNDATION TRUST, LONDON AND NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH RESEARCH GREAT ORMOND STREET HOSPITAL BIOMEDICAL RESEARCH CENTRE), ALEXANDER BROOMFIELD (GREAT ORMOND STREET HOSPITAL NHS FOUNDATION TRUST, LONDON, AND NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH RESEARCH GREAT ORMOND STREET HOSPITAL BIOMEDICAL RESEARCH CENTRE), SI HOUN HAHN (DEPARTMENT OF PEDIATRICS, UNIVERSITY OF WASHINGTON SCHOOL OF MEDICINE, SEATTLE CHILDREN´S HOSPITAL,), SATOKO KUMADA (DEPARTMENT OF NEUROPEDIATRICS, TOKYO METROPOLITAN NEUROLOGICAL HOSPITAL,), FRANÇOIS LABARTHE (PEDIATRICS DEPARTMENT, CENTER FOR INBORN ERRORS OF METABOLISM TOTEM), HIROTAKA OHKI (DEPARTMENT OF CARDIOLOGY, TOKYO METROPOLITAN CHILDREN´S MEDICAL CENTER), KRISTINA AN HAACK (SANOFI), SUSAN SPARKS (SANOFI), SWATHI TAMMIREDDY (SANOFI), ATEF ZAHER (SANOFI), TIANYUE ZHOU (SANOFI), YIN-HSIU CHIEN (DEPARTMENT OF MEDICAL GENETICS AND PEDIATRICS, NATIONAL TAIWAN UNIVERSITY HOSPITAL,), MÁRCIA GONÇALVES RIBEIRO (DEPARTMENT OF PEDIATRICS, FEDERAL UNIVERSITY OF RIO DE JANEIRO)

Mini-COMET (NCT03019406, phase 2, open-label, ascending-dose, 3-cohort study) enrolled IOPD patients under 18y who had received alglucosidase alfa (ALG) for greater than or equal to 6mo and had clinical decline or sub-optimal response. To evaluate safety and efficacy data after avalglucosidase alfa (AVA) dosing for greater than or equal to 145 weeks in patients with infantile-onset Pompe disease who had demonstrated clinical decline or sub-optimal response whilst receiving alglucosidase alfa prior to the study.In the 25-wk primary analysis period (PAP), 22 patients received (AVA) 20 or 40mg/kg/qow (n 6 vs n 10) or their pre-enrollment ALG stable dose (range: 20mg/kg/qow to 40mg/kg/qw, n 6). All patients entered an extended treatment period (ETP) to receive AVA. At data cut-off (Sep 30, 2022), 22 patients had been on-study for greater than or equal to 145 wks, receiving AVA 40mg/kg/qow (n 20) or AVA 20mg/kg/qow (n 2, per-protocol). PAP data are published. Median AVA compliance equals 100%. PAP/ETP safety profiles were similar, with increased incidence of treatment-related treatment-emergent adverse event (TEAEs) and infusion-associated reactions during the ETP vs PAP, as expected due to increased exposure, no patient discontinued or died. Treatment-related serious/severe TEAEs occurred in 1 (5%) patient (hypotension, hypoxia). The higher AVA dose (40mg/kg/qow) was well-tolerated with no increased safety risk after switch from PAP to long-term treatment with AVA. Immune response in switched patients was modest, with IgG anti-drug antibody (ADA) peak titers and persistence to AVA no greater than expected with ALG long-term exposure. 2 patients developed neutralizing AVA ADA for uptake inhibition. At enrolment, most patients had motor decline while on ALG. At Wk145, effect on motor outcome measures was durable during long-term treatment as continuous net increase or stabilization in GMFM-88 and QMFT scores was seen. All patients retained a left ventricular mass Z-score less than 2. Mean disease biomarkers (CK and Hex4) improved over time.AVA less than or equal to 40mg/kg/qow was well-tolerated, with no safety risk seen in patients switched from ALG to AVA. The long-term data further support AVA´s durable impact in IOPD.

TL-15 - PHASE 3 APHENITY STUDY RESULTS: ORAL SEPIAPTERIN FOR THE TREATMENT OF PHENYLKETONURIA

IDA VANESSA D. SCHWARTZ (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), CAMILA MUNEMASSA (PTC THERAPEUTICS), ANDRESSA FEDERHEN (PTC THERAPEUTICS), LAURA GUILDER (THE HOSPITAL FOR SICK CHILDREN), ANIA C MUNTAU (UNIVERSITY CHILDREN´S HOSPITAL, UNIVERSITY MEDICAL CENTER HAMBURG EPPENDORF), NICOLA LONGO (DIVISION OF MEDICAL GENETICS, UNIVERSITY OF UTAH), MICHEL TCHAN (DEPARTMENT OF GENETIC MEDICINE, WESTMEAD HOSPITAL), LALI MARGVELASHVILI (PEDIATRIC SURGERY CENTER), DODO AGLADZE (PEDIATRIC SURGERY CENTER), MARIA AVANISE YUMI MINAMI (HOSPITAL DAS CLINICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRAO PRETO), ERTUGRUL KIYKIM (9ISTANBUL UNIVERSITESI CERRAHPASA T305,P FAKULTESI), HALISE MUNGAN (CUKUROVA UNIVERSITESI T305,P FAKULTESI BALCAL305, HASTANESI), ROBERTO ZORI (DEPARTMENT OF PEDIATRICS, UNIVERSITY OF FLORIDA COLLEGE OF MEDICINE), FATIH EZGU (GAZI UNIVERSITESI T305,P FAKULTESI), ARLINDO GUIMAS (13CENTRO HOSPITALAR UNIVERSITARIO DO PORTO)

Phenylketonuria (PKU) is caused by pathogenic variants in the PAH gene encoding for phenylalanine hydroxylase (PAH). PAH deficiency results in elevated phenylalanine (Phe) levels and is associated with cognitive, psychiatric, and behavioral impairments. Sepiapterin, a substrate for tetrahydrobiopterin (BH4) biosynthesis and an endogenous precursor of BH4, is an investigational oral treatment for PKU, it increases intracellular BH4 bioavailability and acts as a distinct pharmacologic chaperone, leading to increased PAH activity.Present the Phase 3 (APHENITY) clinical trial results, on oral sepiapterin for the treatment of phenylketonuria.Phase 3 APHENITY (NCT05099640) study evaluated the efficacy and safety of sepiapterin in reducing blood Phe in participants with PKU. Part 1 was a 14-day sepiapterin-responsiveness test. Participants 8805,2 years with 8805,15% reduction in blood Phe progressed to Part 2 (6-week, randomized, placebo-controlled, double-blind). Primary endpoint was mean change in blood Phe from baseline to Weeks 5 and 6. In Part 1 (n=156), 66.0% of participants had blood Phe reduction 8805,30% from baseline, with 65.3% decrease in mean blood Phe. Primary endpoint was met in Part 2 with a statistically significant ($p<0.0001$) reduction in blood Phe after 6-weeks of sepiapterin (62.8%) vs. placebo (+1.39%) in participants with 8805,30% reduction in blood Phe in Part 1. In Part 1, 45.7% of classical PKU (cPKU, Phe8805,1200µmol/L) participants had a blood Phe reduction 8805,30% from baseline. In Part 2, cPKU participants had a statistically significant ($p<0.0001$) reduction in blood Phe after 6-weeks of sepiapterin (68.95%) vs. placebo (3.45%). Treatment with sepiapterin was well tolerated. Results demonstrate sepiapterin as an effective oral treatment for children and adults with PKU, including cPKU.

TL-16 - PERSISTENT GROWTH-PROMOTING EFFECTS OF VOSORITIDE IN CHILDREN WITH ACHONDROPLASIA IS ACCOMPANIED BY IMPROVEMENT IN PHYSICAL ASPECTS OF QUALITY OF LIFE

RAVI SAVARIRAYAN (MURDOCH CHILDREN´S RESEARCH INSTITUTE, ROYAL CHILDREN´S HOSPITAL AND UNIVERSITY OF MELBOURNE, PARKVILLE, AUSTRALIA), LOUISE TOFTS (KIDS REHAB, THE CHILDREN´S HOSPITAL AT WESTMEAD, WESTMEAD, AUSTRALIA), MELITA IRVING (GUY´S AND ST. THOMAS´ NHS FOUNDATION TRUST, EVELINA CHILDREN´S HOSPITAL, LONDON, UNITED KINGDOM), WILLIAM WILCOX (EMORY UNIVERSITY, ATLANTA, GA, USA), CARLOS BACINO (BAYLOR COLLEGE OF MEDICINE, HOUSTON, TX, USA), JULIE HOOVER-FONG (JOHNS HOPKINS UNIVERSITY SCHOOL OF MEDICINE, BALTIMORE, MD, USA), PAUL HAMARTZ (UCSF BENIOFF CHILDREN´S HOSPITAL, OAKLAND, CA, USA), LYNDA POLGREEN (LUNDQUIST INSTITUTE FOR BIOMEDICAL INNOVATION AT HARBOR-UCLA MEDICAL CENTER, TORRANCE, CA, USA), KLAUS MOHNIKE (OTTO-VON-GEURICKE UNIVERSITAT, MAGDEBURG, GERMANY), KEIICHI OZONO (OSAKA UNIVERSITY HOSPITAL, OSAKA, JAPAN), ELENA FISHELEVA (BIOMARIN UK LIMITED, LONDON, UNITED KINGDOM), RICHARD ROWELL (BIOMARIN PHARMACEUTICAL INC, NOVATO, CA, USA), ALICE HUNTSMAN-LABED (BIOMARIN UK LIMITED, LONDON, UNITED KINGDOM), CAMILLA PATTI (BIOMARIN FARMACÊUTICA DO BRASIL, LTDA), JONATHAN DAY (BIOMARIN UK LIMITED, LONDON, UNITED KINGDOM)

Vosoritide is a potent stimulator of endochondral bone growth and is approved for use in children with achondroplasia (ACH) until closure of epiphyses.We report data from Quality of Life in Short Stature Youth (QoLISSY) questionnaires collected for treated children in study 111-301 and its ongoing open-label extension study (111-302).Children and/or their caregivers completed the QoLISSY questionnaire at baseline and at 6-month intervals. Longitudinal changes from baseline were assessed over time. As of February 2023, data collection was complete up to Year 3. Descriptive summaries assessed mean annual changes from baseline for each domain and total score (based on physical, social, and emotional domains) for caregiver and self-reported questionnaires for all children and for children with 8805,1 SD ACH height z-score improvement at Year 3. Untreated data from vosoritide clinical trials (observational data from completed study 111-901 and placebo data from study 111-301) were modelled to estimate expected yearly changes in each domain score in the untreated setting to facilitate interpretation of changes observed in the treated population.Data were available from 119 (100%) children (47% female, mean (SD) age 9.7 (2.6) years, range 5.6-16.4 years). Mean (SD) baseline QoLISSY total scores were 57.5 (19.0) as reported by caregivers (n=119) and 64.5 (18.4) as self-reported by children (n=73) (range: 0-100, higher score indicates better QoL). After 3 years, mean (SD) change in physical domain score was 6.0 (19.4) for caregiver-reported (n=99) and 6.3 (20.2) for self-reported (n=60), changes in other domains were less pronounced after 3 years (change in total scores were 3.3 (15.5) for caregivers and 5.4 (17.7) for self-reported). In children with 8805, 1 SD increase in ACH height z-score, mean changes in physical domain scores were 11.4 (19.5) for caregiver-reported score (n= 38) and 8.5 (21.8) for self-reported score (n=28). Mixed models with fixed effects for age and sex and random subject effect for the untreated population provided an estimated annual slope (SE) of 0.16 (0.55) (p=0.78) and 1.45 (0.77) (p =0.07) for caregiver-reported and self-reported physical domain scores, respectively. These data suggest that vosoritide improves health related quality of life among children with ACH by improving physical domains, particularly in children with a pronounced change in height z-score over time.

TL-17 - CARACTERIZAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA DOS PACIENTES COM OSTEOGÊNESE IMPERFEITA NO BRASIL: DADOS DA REDE NACIONAL DE DOENÇAS RARAS

ISADORA VIEGAS (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), CLAUDIA FERNANDES LOREA (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), JOÃO FRANCISCO BAIOCHI (LABORATÓRIO DE INTELIGÊNCIA EM SAÚDE, FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO), BIBIANA MELLO DE OLIVEIRA (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), ANGELINA XAVIER ACOSTA (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR EDGARD SANTOS), NEY CRISTIAN AMARAL BOA-SORTE (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR EDGARD SANTOS), VICTOR FERRAZ (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO), ERLANE MARQUES RIBEIRO (HOSPITAL INFANTIL ALBERT SABIN), JUAN CLINTON LLERENA JUNIOR (INSTITUTO NACIONAL DE SAÚDE DA MULHER, DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE FERNANDES FIGUEIRA (IFF/FIOCRUZ)), DOMINGOS ALVES (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO), TÊMIS MARIA FÉLIX (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE)

Osteogênese Imperfeita (OI) é uma doença rara (DR) genética causada por alterações no colágeno do tipo I. É caracterizada, principalmente, pela fragilidade óssea, resultando em uma grande variedade de sintomas clínicos, como baixa estatura, fraturas aos mínimos traumas, deformidades ósseas e perda auditiva. É classificada em tipos de acordo com os sintomas apresentados, variando de leve a grave e gene envolvido. O tratamento medicamentoso preconizado é o uso de bisfosfonatos, que aumentam a massa óssea, diminuem a probabilidade de fraturas e melhoram a qualidade de vida.Apresentar o perfil epidemiológico dos pacientes com Osteogênese Imperfeita atendidos no Brasil, através dos dados da Rede Nacional de Doenças Raras (RARAS).Neste trabalho foram incluídos os dados de indivíduos atendidos em centros participantes do inquérito retrospectivo (2018-2019) e inquéritos prospectivos (2022 e 2023 a maio de 2024), realizados pela RARAS, com diagnóstico confirmado de Osteogênese Imperfeita. Os indivíduos com diagnóstico suspeito (60) foram excluídos da análise. Os dados foram coletados e extraídos no banco de dados REDCap.Foram analisados 432 indivíduos, sendo a maioria nascidos na região Nordeste (48,15%), do sexo feminino (51,62%), de cor parda (47,69%) e com a média de idade de 18,78 (±15,75) anos. Quanto às formas de diagnóstico mais frequentes, 75,83% foram clínicos e 19,73% foram etiológicos (48,31% por exames moleculares e 8,99% por exames de diagnóstico por imagem). A maior fonte pagadora dos diagnósticos etiológicos foi o SUS (40,45%), seguido pela pesquisa (28,09%), em apenas 6,74% dos casos foi utilizado financiamento próprio. A média de idade de início dos sintomas foi 2,08 (±6,01) anos e a média de idade no momento do diagnóstico foi 8,89 (±13,23) anos, levando à média de tempo desde os primeiros sintomas até a data do diagnóstico de 6,78 (±10,26) anos. Quanto aos tipos de OI, 54,4% não tiveram a classificação de tipo atribuída, os demais, 22,22% foram classificados como tipo 1, 0,93% como tipo 2, 8,56% como tipo 3, 10,88% como tipo 4, 2,78% como tipo 5 e 0,23% como OI com com artrogripose congênita. A recorrência de OI entre outros membros da família foi de 44,68% e em 6,94% dos casos foi relatada consanguinidade entre os pais.A odisseia diagnóstica destes pacientes é um dado a ser monitorado, visto que, além de ser um marcador de acesso ao serviço de saúde especializado, o diagnóstico tardio pode levar a prejuízos, impactando na qualidade de vida. Além disso, os dados demonstram que as classificações de OI são pouco utilizadas, indicando que a diferenciação entre os tipos, importante para o manejo e acompanhamento dos sintomas, ainda é pouco explorada. Os resultados também reforçam a importância do SUS e da pesquisa no financiamento de consultas e exames para confirmação diagnóstica e acompanhamento de DR no Brasil.

TL-18 - ESPECIFICIDADE E ACURÁCIA DO FACE2GENE EM UMA AMOSTRA DA POPULAÇÃO BRASILEIRA

DÉBORA MICHELATTO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS), FERNANDA LIMA FERREIRA GAMA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS), JOYCEANE ALVES DE OLIVEIRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS), LUIS MIGUEL ECHEVERRY-QUICENO (UNIVERSITAT DE BARCELONA), NEUS MARTÍNEZ-ABADÍAS (UNIVERSITAT DE BARCELONA), ISABELLA MONLLEÓ (UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS)

As anomalias congênitas (AC) representam um grupo clínico e etiologicamente heterogêneo, com impacto sobre a vida de aproximadamente 5% da população. O grupo com acometimento predominantemente craniofacial compreende mais de 2 mil fenótipos, englobando tanto condições comuns, como a síndrome de Down (SD), quanto doenças raras (DR), de difícil diagnóstico. Ferramentas baseadas em reconhecimento facial têm sido desenvolvidas para apoiar a investigação clínica com o intuito de minimizar tempo e custos do processo diagnóstico. Entre as mais populares está o Face2Gene (F2G) (FDNAInc), um software de fácil manejo, acessível por smartphone. Diversos estudos têm abordado a sensibilidade do F2G, porém não sua especificidade e acurácia.Testar a especificidade e a acurácia do F2G em uma amostra da população brasileira.Estudo transversal e prospectivo (CAAE/UFAL/HUPAA: 85020018.8.3015.5013, 61877722.1.0000.015). Foram capturadas e submetidas ao F2G fotos frontais de 271 participantes, sendo 59 com AC e 212 sem AC. A especificidade foi calculada para os 212 participantes sem AC, já a sensibilidade para os com DR e SD, separadamente, sendo considerados os cinco primeiros diagnósticos sugeridos. A acurácia foi obtida através da média aritmética da especificidade e da sensibilidade.O grupo SD (n=26) apresentou idades entre 4 e 19 anos. O grupo DR (n=33), apresentou idades entre 2 e 47 anos, sendo composto por participantes com síndrome de Turner (ST) (n=18), síndrome de Marfan (n=8), neurofibromatose tipo 1 (n=2), síndrome de Kabuki (n=2), disgenesia gonadal mista (n=1), síndrome de Bardet-Biedl (n=1) e síndrome de Freeman-Sheldon (n=1). O grupo sem AC apresentou idades entre 2 e 72 anos. A especificidade do F2G foi de 45,8%, a sensibilidade para DRs foi de 36,4% com acurácia de 41,1%, já para SD, a sensibilidade foi 100% e a acurácia 72,9%.A especificidade do F2G foi baixa, embora estejam representadas todas as faixas etárias, da infância à senescência. Considerando as mudanças fenotípicas faciais próprias do avançar da idade, este é um ponto forte do estudo. A sensibilidade para SD foi elevada, possivelmente devido à multiplicidade de sinais dismórficos faciais e alta frequência da síndrome, o que facilita a aprendizagem do software. Chamou atenção a baixa sensibilidade para DR que, na maioria dos estudos, é superior a 80%. Destaca-se que, exceto ST, o F2G não foi capaz de sugerir o diagnóstico das demais DR. Este resultado pode estar relacionado à pequena representação individual das DR, o que indica a necessidade de ampliar a amostra. A baixa acurácia observada neste estudo indica que o F2G, apesar de promissor, precisa ser aprimorado.

TL-19 - AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DO ACONSELHAMENTO GENÉTICO NO BRASIL DO PONTO DE VISTA DO PROFISSIONAL GENETICISTA

MARIA VITORIA GOMES DA SILVA (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 MORFOLOGIA E GENÉTICA, ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA, UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO (UNIFESP))

Nos últimos anos houve aumento pela busca de serviços de Aconselhamento Genético (AG), o que suscitou o desenvolvimento de estudos para avaliar a qualidade deste procedimento, enfatizando-se principalmente a perspectiva de pacientes e familiares. Em 2018, buscando avaliar a qualidade do AG do ponto de vista do profissional, pesquisadores portugueses desenvolveram a “Escala de Avaliação da Qualidade do AG”, composta por 50 itens numa escala Likert de 5 pontos, compreendidos em 5 dimensões organizadas à luz do Modelo do Envolvimento Recíproco: (1) educação, (2) atributos individuais do consulente, (3) relação entre conselheiro e consulente, (4) resultados do AG e (5) funcionamento do serviço.Este trabalho objetivou avaliar a qualidade do AG no Brasil a partir da Escala portuguesa.Estudo descritivo, de metodologia quantitativa e corte transversal, composto por duas etapas. Na primeira etapa, realizou-se adaptação da Escala do português de Portugal para o português do Brasil. Para isso, as 50 assertivas do instrumento foram modificadas pelas autoras e submetidas à validação de conteúdo por 13 juízes especialistas em AG, selecionados por conveniência. Foi utilizada uma escala Likert de 5 pontos para avaliar a equivalência entre as versões, permitindo calcular o Coeficiente de Validade de Conteúdo (CVC). Na segunda etapa, a Escala adaptada foi aplicada em uma amostra de médicos e enfermeiros geneticistas, escolhidos por conveniência, procurando-se analisar a percepção do profissional sobre o AG realizado. A confiabilidade do instrumento foi avaliada pelo alfa de Cronbach e os resultados foram analisados por meio de estatística descritiva.Inicialmente, as assertivas adaptadas obtiveram CVC entre 0,831 e 1, ou seja, todos os itens foram considerados aceitáveis. Ainda assim, com base nas sugestões recebidas dos especialistas, o comitê consultivo da pesquisa realizou adequações em diversos itens da Escala original. Em seguida, a Escala adaptada foi aplicada numa amostra de 81 profissionais geneticistas, das 5 regiões do país, com predominância da região Sudeste (48,1%), sendo 70,4% dos participantes do gênero feminino, 95,1% médicos e 4,9% enfermeiros. O alfa de Cronbach da Escala total foi 0,9005, variando de 0,5737 (dimensão 5) à 0,7984 (dimensão 4). Melhores resultados foram alcançados na dimensão “resultados do AG” (4,42±0,48, mediana 4,38), seguida da dimensão “atributos individuais do consulente” (4,15±0,59, mediana 4,27). As dimensões “relação entre conselheiro e consulente” (3,96±0,57, mediana 3,91), “educação” (3,83±0,65, mediana 3,83) e “funcionamento do serviço” (3,22±0,77, mediana 3,13) foram piores avaliadas.Características do funcionamento dos serviços influenciaram negativamente na percepção da qualidade do AG. Apesar disso, os participantes consideraram que o AG permitiu alcançar os resultados desejados, observando-se questões emocionais e motivacionais, características individuais dos consulentes e suporte na tomada de decisões.

TL-20 - CARACTERIZAÇÃO DOS PACIENTES SEM DIAGNÓSTICO NO BRASIL: UM ESTUDO DA REDE NACIONAL DE DOENÇAS RARAS

JÚLIA CORDEIRO MILKE (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE, REDE NACIONAL DE DOENÇAS RARAS), BIBIANA MELLO DE OLIVEIRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE, REDE NACIONAL DE DOENÇAS RARAS, INSTITUTO NACIONAL DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA EM DOENÇAS RARAS (INRARAS)), JOÃO FRANSISCO BAIOCHI (UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO, REDE NACIONAL DE DOENÇAS RARAS), CLÁUDIA FERNANDES LOREA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE, REDE NACIONAL DE DOENÇAS RARAS), ISADORA VIEGAS (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE, REDE NACIONAL DE DOENÇAS RARAS), ANNANDA PINK HOLTZ (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE, REDE NACIONAL DE DOENÇAS RARAS), CARLOS STEINER (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS, REDE NACIONAL DE DOENÇAS RARAS), ANGELINA XAVIER ACOSTA (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR EDGARD SANTOS, REDE NACIONAL DE DOENÇAS RARAS), NEY BOA SORTE (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR EDGARD SANTOS, REDE NACIONAL DE DOENÇAS RARAS), ERLANE MARQUES RIBEIRO (HOSPITAL INFANTIL ALBERT SABIN, REDE NACIONAL DE DOENÇAS RARAS), VICTOR FERRAZ (UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO, REDE NACIONAL DE DOENÇAS RARAS), DOMINGOS ALVES (UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO, REDE NACIONAL DE DOENÇAS RARAS), TÊMIS MARIA FÉLIX (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE, REDE NACIONAL DE DOENÇAS RARAS, INSTITUTO NACIONAL DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA EM DOENÇAS RARAS (INRARAS)), REDE NACIONAL DE DOENÇAS RARAS ()

O diagnóstico preciso e precoce de uma doença rara é essencial para o manejo, identificação de possíveis tratamentos e redução de complicações, visando uma melhor qualidade de vida do paciente e de seus familiares. Esses indivíduos enfrentam uma longa odisseia diagnóstica (OD), muitas vezes sendo submetidos a extensas investigações com múltiplos especialistas. Apesar disso, muitos persistem sem diagnóstico, o que agrava o sofrimento emocional do paciente e de sua família.Caracterizar clinicamente os indivíduos sem diagnóstico atendidos nos centros participantes da Rede Nacional de Doenças Raras (RARAS).Este trabalho faz parte do inquérito epidemiológico realizado pela RARAS. Foram avaliados, em conjunto, dados retrospectivos referentes aos atendimentos realizados entre 2018-2019 nos centros participantes, e dados prospectivos de abril de 2022 a abril de 2024. Nesta análise, foram selecionados todos os indivíduos sem diagnóstico. Os dados foram coletados utilizando um formulário padrão na plataforma REDCap.Dos 19897 registros individuais da RARAS, 3238 (16,27%) representam casos sem diagnóstico. A maioria reside na região Nordeste (1284, 39,65%), é do sexo masculino (1782, 55,03%) e de cor parda (1371, 42,34%). A média de idade no momento da inclusão foi 13,64 anos (±14,98), enquanto a média de idade do início dos sintomas foi 3,35 anos (±9,15). O tempo médio entre o início dos sintomas e o momento da coleta de dados foi 7,45 anos (±7,62). Os sinais e sintomas mais frequentes, registrados por meio da Human Phenotype Ontology, foram: Atraso global do desenvolvimento (n=428), Convulsão (n=144), Deficiência intelectual (n=110) e Hipotonia (n=105). A taxa de recorrência familiar foi 22,21% e, de consanguinidade, 9,82%. O número médio de internações por participante foi 1,85 (±2,67), sendo pneumonia o principal motivo. O número médio de atendimentos em serviços de emergência foi 2,29 (±4,65) por participante da etapa prospectiva. A taxa de mortalidade para esta população no período estudado foi de 0,8%. 2,44% dos casos passaram a ter um diagnóstico suspeito ou confirmado nas etapas subsequentes. Este estudo apresenta os primeiros dados de abrangência nacional sobre os indivíduos com condições não diagnosticadas, os quais ainda enfrentam suas OD há 7,45 anos em média, período marcado por inúmeros desafios, incluindo sofrimento emocional, sentimentos de isolamento e incerteza. Ademais, essas pessoas muitas vezes apresentam condições médicas complexas que, sem uma confirmação diagnóstica, resultam em dificuldades no manejo correto pela equipe de saúde, podendo evoluir para um maior número de complicações. Portanto, este trabalho reforça a importância de políticas públicas que contemplem os pacientes não diagnosticados e que contribuam para a redução de suas OD. O projeto tem continuidade prospectiva e longitudinal em andamento, sendo possível a monitorização da evolução dos dados e a identificação de eventuais confirmações diagnósticas.

TL-21 - SEQUENCIAMENTO DO EXOMA COMPLETO NA ROTINA ASSISTENCIAL DO SERVIÇO DE REFERÊNCIA PARA DOENÇAS RARAS – SRDR/IFF/FIOCRUZ

NATANA RABELO (LABORATÓRIO DE BIOLOGIA MOLECULAR/MEDICINA GENÔMICA/SERVIÇO DE REFERÊNCIA PARA DOENÇAS RARAS/IFF/FIOCRUZ), MARIA EDUARDA GOMES (LABORATÓRIO DE BIOLOGIA MOLECULAR/MEDICINA GENÔMICA/SERVIÇO DE REFERÊNCIA PARA DOENÇAS RARAS/IFF/FIOCRUZ), BIANCA BARBOSA ABDALA (LABORATÓRIO DE BIOLOGIA MOLECULAR/MEDICINA GENÔMICA/SERVIÇO DE REFERÊNCIA PARA DOENÇAS RARAS/IFF/FIOCRUZ), ISABELLE MORAES (LABORATÓRIO DE BIOLOGIA MOLECULAR/MEDICINA GENÔMICA/SERVIÇO DE REFERÊNCIA PARA DOENÇAS RARAS/IFF/FIOCRUZ), DANIELLE FINS (LABORATÓRIO DE BIOLOGIA MOLECULAR/MEDICINA GENÔMICA/SERVIÇO DE REFERÊNCIA PARA DOENÇAS RARAS/IFF/FIOCRUZ), CARLOS FONSECA (SERVIÇO DE REFERÊNCIA PARA DOENÇAS RARAS/IFF/FIOCRUZ), ANNELISE BARTH (UNIDADE DE GENÉTICA CLÍNICA, CENTRO DE GENÉTICA MÉDICA DR. JOSÉ CARLOS CABRAL DE ALMEIDA - IFF/FIOCRUZ), PATRICIA CORREIA (UNIDADE DE GENÉTICA CLÍNICA, CENTRO DE GENÉTICA MÉDICA DR. JOSÉ CARLOS CABRAL DE ALMEIDA - IFF/FIOCRUZ), DAFNE HOROVITZ (UNIDADE DE GENÉTICA CLÍNICA, CENTRO DE GENÉTICA MÉDICA DR. JOSÉ CARLOS CABRAL DE ALMEIDA - IFF/FIOCRUZ), JUAN LLERENA JR (UNIDADE DE GENÉTICA CLÍNICA, CENTRO DE GENÉTICA MÉDICA DR. JOSÉ CARLOS CABRAL DE ALMEIDA - IFF/FIOCRUZ), SAYONARA GONZALEZ (LABORATÓRIO DE BIOLOGIA MOLECULAR/MEDICINA GENÔMICA/SERVIÇO DE REFERÊNCIA PARA DOENÇAS RARAS/IFF/FIOCRUZ)

Em 2018, o Laboratório de Biologia Molecular/Medicina Genômica (LBMMG/SRDR/IFF) implementou o sequenciamento de nova geração (NGS) no nível assistencial junto ao Serviço de Referência para Doenças Raras (SRDR/IFF/FIOCRUZ), estabelecendo protocolos e fluxos de trabalho para a aplicação desta técnica na rotina da assistência de um SRDR do SUS.O presente trabalho retrata os dados atualizados desta iniciativa.Atualmente, já foram realizados mais de 500 sequenciamentos do exoma clínico-CES (TruSight One Expanded – Illumina) e do exoma completo-WES (Illumina Exome 2.0) de pacientes encaminhados com uma doença rara (DR) relacionada ao eixo I da Portaria MS 199/14.Considerando o aumento gradativo das solicitações do NGS ao longo dos anos, observa-se uma maior participação de outras especialidades médicas do próprio IFF, bem como um crescimento nos encaminhamentos provenientes de outros serviços de Genética Médica do Rio de Janeiro. Estes dados ficam evidenciados quando comparados os registros de entrada de amostras para NGS dos anos de 2019/2023: Genética (65/143), Neurologia e Neurocirurgia (3/19), Pediatria (0/3), Pneumologia (0/4), outros serviços públicos de saúde (1/27). Apesar do serviço de Genética permanecer como o principal solicitante, outras especialidades também têm recorrido a este exame, visando a diminuição da odisseia diagnóstica e os benefícios clínicos inerentes à definição da etiologia molecular. No que se refere ao rendimento diagnóstico, os exames encaminhados pelas diversas áreas médicas ao SRDR/IFF têm apresentado uma taxa de positividade em torno de 50%. Do total de casos analisados até o momento, foram identificadas 95 variantes patogênicas/provavelmente patogênicas (P/PP) previamente descritas na literatura e 24 novas variantes que foram classificadas internamente pelo LBMMG/SRDR/IFF como P/PP, seguindo os critérios do American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG).Diante da experiência adquirida, o LBMMG/SRDR/IFF participa atualmente do InRaras, um Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia (INCT) que conta com a participação de outras seis instituições pioneiras no campo das DR, UFRGS (instituição sede), HCPA, UnB, Instituto René Rachou/FIOCRUZ, UFBA, UFPA. Desta forma, pretende-se ampliar a oferta do WES e acelerar o acesso ao diagnóstico genômico para os pacientes com DR. Esta e outras iniciativas reforçam a importância de investimentos na genômica e a necessidade de estruturação de redes que promovam a articulação entre grupos de pesquisa que atuam em serviços de apoio às DR no SUS.

TL-22 - GENETIC RECLASSIFICATION OF CARDIOMYOPATHIES: INSIGHTS FROM THE MAPA GENOMA BRASIL COHORT STUDY

BIANCA DOMIT WERNER LINNENKAMP (INCOR), LUCAS VIEIRA LACERDA PIRES (INCOR), GIOVANNA PEREIRA NAPOLITANO (INCOR), BRUNO DE OLIVEIRA STEPHAN, (INCOR), VITÓRIA PELEGRINO DO VAL (INCOR), MARIANA LOMBARDI PERES DE CARVALHO (INCOR), EMANUELLE LEONÍLIA MARQUES (INCOR), FERNANDA ALMEIDA ANDRADE (INCOR, UNIFESP), SILAS RAMOS FURQUIM (INCOR), VINICIUS CORREIA (INCOR), FÁBIO FERNANDES (INCOR), JOSÉ EDUARDO KRIEGER (INCOR)

Cardiomyopathies are alterations in myocardial function or structure in the absence of other causes, such as hypertension and valvular disease. They can be subdivided into hypertrophic (HCM), dilated (DCM), arrhythmogenic (ACM), restrictive (RCM), and non-compacted (NCCM) based on morphological and functional findings. Precision medicine in cardiology plays a fundamental role in the accurate diagnosis of individuals and the differentiation of possible genocopies.To determine the prevalence of genocopies in patients with presumed diagnosis of cardiomyopathies from the MAPA Genoma Brazil cohort of cardiac genetic diseases.We analyzed 1592 individuals with cardiomyopathies through Whole Exome Sequencing, of whom 623 had a presumed diagnostic of DCM, 740 of HCM, 85 of NCCM, 30 of RCM, 74 of ACM, 32 of amyloidosis, and 8 of unspecified cardiomyopathy. Genetic variants were classified according to ACMG criteria. Only individuals with pathogenic (P) or likely pathogenic (LP) variants in ClinGen-curated genes were considered in the review. The molecular result was compared with the patient´s clinical suspicion.We identified a P/LP variant in 33% (n=541) of individuals. In about 16% of these (n=89), the molecular diagnosis differed from the group in which the patient had been clinically classified. Among individuals with suspected DCM, another diagnosis was confirmed in 35 cases, including 8 neuromuscular diseases, 2 RASopathies, 1 Marfan syndrome, 9 in ACM-related genes, 7 storage diseases (PRKAG2 and TTR), 4 other syndromes, and 4 in the ALPK3 gene related to HCM. In the HCM group, 50 cases confirmed another diagnosis: 3 variants in ACM-related genes, 4 in DCM-related genes, 14 RASopathies, 21 storage diseases (GLA, TTR, PRKAG2, and KLHL24), and 8 other syndromes, such as McArdle, Carnitine Deficiency, and Char. Among suspected ACM cases, 1 had a molecular diagnosis of TTR amyloidosis, while among suspected amyloidosis cases, 3 had ventricular thickening due to variants in MYBPC3 and RBM20. In the unspecified subgroup, one diagnosis of Fabry and one of amyloidosis were confirmed. The co-occurrence of P/LP genetic variants was observed in 17 probands, including the presence of two sarcomeric variants (e.g., MYH7 and MYBPC3), Williams syndrome and HCM due to MYBPC3, McArdle and HCM due to MYH7, Marfan and HCM due to TNNT2. Individuals with biallelic variants in DSP, MYH7, MYBPC3, and TTR with more severe phenotypes were also identified.We uncovered 16% of genocopies in 541 patients with presumed diagnosis of cardiomyopathy. Accurate diagnosis allows for genetic counseling, family screening, and can modify the indication of specific therapies, reducing the risk of future events such as sudden cardiac death for the proband and family members.

TL-23 - REINTERPRETATION OF VARIANTS OF UNCERTAIN SIGNIFICANCE FROM A LARGE COHORT OF BRAZILIAN PATIENTS

THEREZA LOUREIRO (DIAGNO769,STICOS DA AME769,RICA S.A., DASA), MARCELO SZEREMETA (DIAGNO769,STICOS DA AME769,RICA S.A., DASA), DAYSE ALENCAR (DIAGNO769,STICOS DA AME769,RICA S.A., DASA), DIANA BERMEO (DIAGNO769,STICOS DA AME769,RICA S.A., DASA), JOSELITO SOBREIRA (DIAGNO769,STICOS DA AME769,RICA S.A., DASA), MIREILLE GOMES (DIAGNO769,STICOS DA AME769,RICA S.A., DASA), LUCIANA SANTOS SERRAO DE CASTRO (DIAGNO769,STICOS DA AME769,RICA S.A., DASA), EDENIR INEZ PALMERO (DIAGNO769,STICOS DA AME769,RICA S.A., DASA), DARINE VILLELA (DIAGNO769,STICOS DA AME769,RICA S.A., DASA), CLARISSA TORRESAN (DIAGNO769,STICOS DA AME769,RICA S.A., DASA), HENRIQUE GALVÃO (DIAGNO769,STICOS DA AME769,RICA S.A., DASA), CRISTOVAM SCAPULATEMPO-NETO (DIAGNO769,STICOS DA AME769,RICA S.A., DASA), NARA SOBREIRA (DIAGNO769,STICOS DA AME769,RICA S.A., DASA, MCKUSICK-NATHANS DEPARTMENT OF GENETIC MEDICINE, JOHNS HOPKINS UNIVERSITY SCHOOL OF MEDICINE)

Variants of uncertain significance (VUS) represent a significant challenge in genetic testing and interpretation. Test results that identify VUS cannot support clinical decision-making, and the ambiguous results may increase anxiety in patients and their families. Previous reports have demonstrated that the frequency of VUS varies among different populations and ethnicities. In particular, it is known that the frequency of VUS in the Brazilian population is slighlty higher compared to other groups because of its underrepresantation in public genomic databases. One strategy for managing patients with identified VUS is to periodically reanalyze the variant using updated and more recent genomic data. As genomic data expands over time, there is always a possibility that a given variant may ultimately be reclassified into another category.In this study, we aimed to reanalyze the identified VUS in patients investigated in a diagnostic routine to assess the possibility of VUS reinterpretation to another variant category, using a cross-analysis of phenotypic information retrieved from public databases.We retrospectively analyzed test results from 3,025 patients referred for molecular investigation to a private laboratory in Brazil (Diagnósticos da América S.A., DASA) between 2018 and 2021. Out of the 2,302 reported variants retrieved from our database, 1,679 were classified as VUS. We then categorized the VUS based on their presence in gnomAD (gnomad.broadinstitute.org): 1,137 variants were found in gnomAD, while 542 were not. Of these, 468 were listed in Beacon (beacon-network.org), including 80 that were present in VariantMatcher (variantmatcher.org). After uploading these 80 variants to VariantMatcher, a total of 63 variants were found to have phenotypic overlap and proceeded to further analysis. VariantMatcher is a platform that enables researchers to find genomic and phenotypic matches among patients worldwide, while Beacon is a network that allows scientists to globally search for specific genetic variants across multiple databases.Of the 63 selected variants classified as VUS by the DASA laboratory, 23 are related to genes that cause autosomal or X-linked diseases with a dominant inheritance pattern. Among these 23 VUS, after evaluating the phenotypes of other individuals in which each of the variants identified on VariantMatcher and the respective evidences, 4 variants were reinterpreted as “benign” and 14 as “likely benign”, 4 remained classified as VUS.Considering that the clinical significance of VUS is expected to change as we have more access to updated data, reinterpretation of VUS is an important task in both research and clinical settings. Data sharing is essential to reclassify these variants over time and provide clearer guidance for clinical decision-making.

TL-24 - INCONCLUSIVE FINDINGS IN WGS RESULTS IN PATIENTS WITH BREAST AND OVARIAN CANCER: IMPLICATIONS FOR GENOTYPE-PHENOTYPE ASSOCIATIONS

ANA CAMILA MENDES ANDRADE (SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR EDGARD SANTOS HUPES/UFBA/EBSERH), TAÍSA MANUELA BONFIM MACHADO LOPES (LABORATÓRIO DE IMUNOLOGIA E BIOLOGIA MOLECULAR DO INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA), IVANA LUCIA DE OLIVEIRA NASCIMENTO (LABORATÓRIO DE IMUNOLOGIA E BIOLOGIA MOLECULAR DO INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA), THAIS FERREIRA BOMFIM PALMA (LABORATÓRIO DE IMUNOLOGIA E BIOLOGIA MOLECULAR DO INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA), MARIA BETANIA PEREIRA TORALLES (LABORATÓRIO DE IMUNOLOGIA E BIOLOGIA MOLECULAR DO INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA), MARCELE FONTENELLE BASTOS (SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR EDGARD SANTOS HUPES/UFBA/EBSERH), PAULA BRITO CORREA (SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR EDGARD SANTOS HUPES/UFBA/EBSERH), ANGELINA XAVIER ACOSTA (SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR EDGARD SANTOS HUPES/UFBA/EBSERH), RICARDO KHOURI CUNHA (LABORATORIO DE ENFERMIDADES INFECCIOSAS TRANSMITIDAS POR VETORES - LEITV INSTITUTO GONÇALO MONIZ - FIOCRUZ)

Hereditary cancer syndromes, resulting from inherited genetic alterations, pose significant health risks and challenges worldwide. The identification of pathogenic variants through genetic testing, including panels, exome, and whole-genome sequencing, for various cancer-associated syndromes exhibits significant variability, with positivity rates ranging from 6% to 27%. Despite identifying pathogenic/likely pathogenic (P/LP) variants, some cases remain with uncertain genetic etiology due to the lack of established associations between reported genes and cancer types. These findings suggest potential new genotype-phenotype associations, enhancing understanding of tumor spectrum for different hereditary cancer syndromes.This study aims to investigate inconclusive whole-genome sequencing (WGS) results with reported P/LP variants in breast and ovarian cancer patients from Salvador, Bahia, Brazil, enrolled in the Brazilian Rare Genomes Project. A total of 434 individuals meeting hereditary cancer risk criteria underwent WGS. Data were processed to detect single nucleotide variants (SNVs), copy number variants (CNVs), and structural variants (SVs). Cases with P/LP variants but inconclusive test results were further analyzed. Clinical and genetic findings were evaluated to investigate associations between the reported WGS variants and patients´ personal and family cancer histories. Of the 400 cases with available WGS results, 92 (23%) exhibited P/LP variants associated with hereditary cancer syndromes. Among these, 13 (14%) patients had inconclusive WGS test results despite harboring P/LP variants. Of these patients, ten had breast cancer and three had ovarian cancer. All presented variants in genes with uncertain associations with these cancer types. Among the breast cancer patients, two had pathogenic variants in MUTYH, two had the same pathogenic variant in POLH, one had a pathogenic variant and a variant of uncertain significance (VUS) in NHTL, and the remaining four had a P/LP variant in one of the following genes: RAD50, XRCC2, MSH3, and FANCA. Additionally, one patient with breast cancer had a structural variant in SDHB. For the ovarian cancer patients, two had pathogenic variants in MUTYH and one had a likely pathogenic variant in LZTR1. Only two patients did not have a family history of cancer, while the remaining had a family history of various cancer types. Our findings highlight the complexities of diagnosing hereditary cancer syndromes, particularly when the genetic etiology remains uncertain despite known pathogenic or likely pathogenic variants. Continued efforts could reveal new genotype-phenotype associations, enhancing our understanding of the tumor spectrum in different hereditary cancer syndromes.

TL-25 - RNASEQ-ALVO PARA AUXILIAR A RECLASSIFICAÇÃO DE VARIANTES DE SIGNIFICADO CLÍNICO INCERTO PREDITAS DE IMPACTAR O 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)

Variantes de significado clínico desconhecido (VUS) ainda representam uma parcela significativa das variantes identificadas em testes genéticos para investigação de síndromes de predisposição ao câncer. Dentre todas as VUS identificadas em sequenciamento de NGS, as VUS de splice são as mais encontradas após as variantes missenses. 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 (spliceogênicas), validar um painel de captura de RNA de 27 genes de predisposição ao câncer. 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, dbscSNV e SpliceAI) e de impacto na 5´ UTR (UTRannotator). O sequenciamento alvo de RNA (RNAcap) está sendo realizado em pacientes com variantes previstas de alterar splicing, utilizando RNA de leucócitos ou tecido normal. Os padrões de splicing estão sendo analisados pelos softwares rMATS e LeafCutter.Realizamos a revisão e avaliação in silico dos VCFs de 2.082 pacientes, dos quais 1.956 tiveram pelo menos uma variante rara selecionada, correspondendo a 4.725 variantes únicas. Destas, 148 variantes únicas são previstas de afetar splice em pelo menos um preditor e 32 de impactar a função da região 5´UTR. Para a validação do painel RNAcap de 27 genes, 35 pacientes foram identificados com 29 variantes P/PP spliceogênicas únicas, e 48 pacientes com 31 VUS únicas. Foi realizado o sequenciamento de RNAcap em 37 pacientes (14 com variantes P/PP, 11 com VUS e 12 controles). Obteu-se um enriquecimento médio de 34% para as regiões alvo, e a média de cobertura por base >50X foi de 96,9%. Eventos de splice patogênico foram identificados em 09/14 variantes P/PP (08 pelo rMATS e 01 por inspeção visual). A maior parte das VUS avaliadas até o momento não apresentaram defeitos em splice e estão propensas a serem reclassificadas para B/PB.Estabelecemos critérios e um pipeline automatizado para a seleção de variantes raras codificantes e não codificantes previstas de alterar splice e padronização para análise de splicing diferencial. RT-PCR seguido de sequenciamento será realizado em todas as VUS para validar seu efeito ou não em splice. Esperamos que os dados obtidos auxiliem na reclassificação de parte das variantes avaliadas, aprimorando a interpretação clínica de variantes relacionadas ao câncer hereditário.

PÔSTERES

P-001 - VALIDAÇÃO DE BIOMARCADORES OVARIANTAG PARA CONFIRMAÇÃO DE TUMOR DE KRUKENBERG.

ANA BEATRIZ RAMOS DO NASCIMENTO (INSTITUTO MÁRIO PENNA - LABORATÓRIO DE PESQUISA TRANSLACIONAL), EDUARDHA SANTOS TEMPONI BARROSO (DEPARTAMENTO DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA DA FACULDADE DE MEDICINA - UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS (UFMG)), STEPHANIE BRAGA GONÇALVES DA SILVA (INSTITUTO MÁRIO PENNA - LABORATÓRIO DE ANATOMIA PATOLÓGICA DO HOSPITAL LUXEMBURGO), RAFAELA LOPES FIGUEIREDO DE ANDRADE (PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MORFOFUNCIONAIS - UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO JOÃO DEL (UFSJ)), RAMON ALENCAR PEREIRA (INSTITUTO MÁRIO PENNA - LABORATÓRIO DE PESQUISA TRANSLACIONAL), NARA ROSANA ANDRADE SANTOS (ONCOTAG), EDUARDO BATISTA CÂNDIDO (DEPARTAMENTO DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA DA FACULDADE DE MEDICINA - UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS (UFMG)), PAULO GUILHERME OLIVEIRA SALLES (INSTITUTO MÁRIO PENNA - LABORATÓRIO DE ANATOMIA PATOLÓGICA DO HOSPITAL LUXEMBURGO), JORGE GOULART GOMES FERREIRA (INSTITUTO MÁRIO PENNA - LABORATÓRIO DE PESQUISA TRANSLACIONAL), LETÍCIA CONCEIÇÃO BRAGA (ONCOTAG)

O tumor de Krukenberg (TK) é um carcinoma metastático originado no trato gastrointestinal, destacando-se por células secretoras de mucina em anel de sinete. Representando 10% dos tumores ovarianos metastáticos, com 50% correspondendo a TK, sua incidência é de 0,16 a cada 100.000 habitantes por ano, associada a uma sobrevida inferior a 2 anos. A confusão macroscópica com neoplasias ovarianas primárias demanda múltiplos exames adicionais, gerando desconforto, prolongando o tempo de diagnóstico e aumentando custos para o Sistema Único de Saúde (SUS). Um diagnóstico mais eficiente poderia ser alcançado utilizando ferramentas complementares como por exemplo, um exame molecular direcionado.Nesse sentido, o presente projeto tem como objetivo validar um painel genético capaz de identificar tumores ovarianos como uma ferramenta auxiliar no diagnóstico de pacientes portadoras de Tumor de Krukenberg. O presente estudo foi aprovado pelo comitê de ética do Instituto Mário Penna (CAAE: 70737223.0.0000.5121). A captação das pacientes ocorreu por meio da aplicação do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). Tumores foram coletados cirurgicamente, processados em blocos parafinados, cortados e corados com hematoxilina e eosina (HE) para identificar células em anel de sinete. A imunohistoquímica (IHQ) foi realizada utilizando anticorpo primário anti-citoqueratina (CK20) e a detecção foi realizada utilizando sistema HRP/DAB para a revelação e hematoxilina para a contra-coloração. O RNA das amostras foi extraído a partir de tecido tumoral fixado em formalina e embebido em parafina (FFPE) e a quantificação do DNA da amostra extraída foi obtida no equipamento Qubit™ 4 Fluorometer. A análise molecular foi realizada através de qPCR utilizando o sistema de sondas Taqman visando a análise de expressão de quatro alvos. Dados clínicos foram correlacionados com resultados IHQ e moleculares.A positividade para CK20 indicou tumores ovarianos metastáticos, enquanto a presença de células em anel de sinete confirmou a origem gastrointestinal. A análise molecular enfocando as vias Trail, Caspase 8 e BCL complementou a caracterização dos tumores.A combinação de dados clínicos, IHQ e análises moleculares confirmou o diagnóstico de Tumor de Krukenberg, sugerindo o painel molecular OvarianTag como uma ferramenta complementar importante para diagnóstico rápido e eficiente dessa neoplasia.

PÔSTER DESTAQUE

P-002 - BEYOND CLASSIC GENES: A NOVEL DELETION IN RANBP2 GENE IDENTIFIED IN HIGH GRADE SEROUS OVARIAN CARCINOMA

CAROLINA PEREIRA DE SOUZA MELO (INSTITUTO MÁRIO PENNA), THALÍA RODRIGUES DE SOUZA ZÓZIMO (INSTITUTO MÁRIO PENNA), TELMA MARIA ROSSI DE FIGUEIREDO FRANCO (INSTITUTO MÁRIO PENNA), PAULO GUILHERME DE OLIVEIRA SALLES (INSTITUTO MÁRIO PENNA), LETÍCIA DA CONCEIÇÃO BRAGA (INSTITUTO MÁRIO PENNA)

Ovarian cancer (OC) is the most lethal gynecological cancer, besides being the most difficult to be diagnosed. Rates of OC patients´ chemoresistance to the conventional platinum-based chemotherapy (Pt-C) are quite high, and the disease recurrence remains incurable. Studies have shown that sequencing of ovarian tumors using multigene panels can detect druggable genes variants in approximately 40% of the cases. Although for some cancers NGS is routinely used for precision medicine, for OC this practice is still emerging.This study aims to identify and evaluate somatic variants with potential to become new druggable targets in high-grade serous subtype OC (HGSOC) patients.DNA and RNA from 24 HGSOC patients were extracted from formalin-fixed paraffin-embedded (FFPE) tissue, amplified using the Qiaseq Pan-cancer Multimodal Panel (QIAGEN), and sequenced with the Illumina NextSeq 550 system. For raw reads processing and variant calling the QIAGEN CLC Genomics Server was used. Filters were applied to retain only somatic variants and the occurrence of non-synonymous DNA mutations were evaluated. We identified 1186 somatic variants distributed in the 523 target genes sequenced. Approximately 26% of this were non-synonymous variants. In particular, we found a 189 bp deletion in RANBP2 gene (RANBP2:p.T1531_K1593del) present in almost 30% (7/24) of HGSOC patients. From the total of patients carrying this deletion, three (43%) were Pt-C resistant, when the disease return less than six months after the end of treatment. Although in frame, this 189 bp deletion encompass exons 20 to 29, probably resulting in a nonfunctional protein. This variant is new and has not been reported in ClinVar or Varsome databases. In this study, we report a new somatic 189bp in frame deletion in RANBP2 gene identified in nearly one third of HGSOC patients. Because this deletion covers nine exons, the resulting protein function is, possibly, compromised. Ranbp2, also known as Nup358 is a nucleoporin component of the nucleocytoplasmic transport machinery that, besides mediate trafficking between the cytoplasm and nucleoplasm also plays key roles in other nuclear processes, such as chromatin silencing, transcriptional regulation, and DNA damage repair. Absence or suppression of Ranbp2 have been linked to different cancers through generation of fusion proteins, changes in protein expression levels, and single point mutations. Thus, we can hypothesize that the deletion RANBP2:p.T1531_K1593del, here described, has the potential to contribute for HGSOC patient´s tumor progression. RANBP2 is not one of the classic genes screened by the genetic tests for ovarian cancer risk, and its contribution to HGSOC tumorigenesis may be underestimated. Subsequent functional studies will help elucidate its influence on oncogenic process of tumor cells confirming or not our hypothesis. Although limited by the small sample size, our results highlight a novel RANBP2 deletion detected in HGSOC patients.

P-003 - NOVAS FUSÕES GÊNICAS IDENTIFICADAS EM PACIENTES COM CÂNCER EPITELIAL DE OVÁRIO

GABRIELLE DE FREITAS MAPA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS), CAROLINA PEREIRA DE SOUZA MELO (INSTITUTO MÁRIO PENNA - LABORATÓRIO DE PESQUISA TRANSLACIONAL), FÁBIO RIBEIRO QUEIROZ (INSTITUTO MÁRIO PENNA - LABORATÓRIO DE PESQUISA TRANSLACIONAL), PAULO GUILHERME DE OLIVEIRA SALLES (INSTITUTO MÁRIO PENNA - HOSPITAL LUXEMBURGO), MARIA RAQUEL SANTOS CARVALHO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS), LETÍCIA DA CONCEIÇÃO BRAGA (INSTITUTO MÁRIO PENNA - LABORATÓRIO DE PESQUISA TRANSLACIONAL)

A nível mundial, o câncer de ovário é a oitava neoplasia com maior incidência entre as mulheres e a segunda maior causa de morte por tumor ginecológico. Segundo a Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer, no ano de 2020 cerca de 314.000 novos casos e 207.000 óbitos em decorrência da doença foram reportados. Em sua maioria (~95% dos casos) o câncer de ovário deriva de células epiteliais. Consequentemente, estudos nesta área fazem-se necessários para melhor compreensão dos aspectos clínicos e biológicos da doença, contribuindo com processos de diagnóstico e manejo dos pacientes. Neste contexto, pesquisas voltadas para análise de fusões gênicas em pacientes com câncer de ovário possuem grande relevância, uma vez que, recentemente, eventos de fusão têm sido apontados como precursores, biomarcadores e alvos terápicos em diversos tipos de tumores.Deste modo, o presente trabalho busca detectar e caracterizar fusões gênicas em amostras de pacientes com câncer epitelial de ovário atendidos no Hospital Luxemburgo, Instituto Mário Penna, Belo Horizonte - MG, buscando compreender os impactos funcionais relacionados à carcinogênese ovariana e aos aspectos clínico-patológicos dos pacientes. Este estudo iniciou-se a partir da análise das sequências de RNA obtidas de tecido de câncer de ovário fixadas em formaldeído e incluídas em parafina (FFPE) de 24 pacientes. Utilizando o sistema computacional QIAGEN CLC Genomics Workbench 23 para detecção das fusões gênicas com a workflow Perform QIAseq Multimodal Analysis with TMB and MSI Illumina da extensão Biomedical Genomics Analysis. Ao todo, cinco fusões foram reportadas para cinco pacientes, KDM7A-BRAF, BRAF-TMEM178B, BRCA1-VAT, NOTCH2NLB-NOTCH2 e NOTCH2-NOTCH2NLB, sendo a última a única recorrente, presente em 3/5 pacientes. Além disso, somente as fusões entre os genes NOTCH2 e NOTCH2NLB mantiveram a matriz de leitura aberta, indicando síntese de um produto proteico. Posteriormente, todos os eventos serão validados por RT-qPCR. Nenhuma fusão reportada foi encontrada na literatura, contudo, em todos os eventos ao menos um dos genes envolvidos possuem alguma relação com câncer. O gene KDM7A tem sido associado com manutenção de células-tronco cancerosas e inibição da apoptose em câncer de mama. O Proto-oncogene BRAF atua na via de sinalização MAP quinase/ERK perturbando divisão, diferenciação e secreção celular. BRCA1 é conhecidamente um gene supressor tumoral que opera na recombinação e reparo do DNA. Como também, a desregulação da via NOTCH tem sido associada a proliferação de células-tronco cancerosas.Portanto, alterações nos genes descritos são capazes de promover danos substanciais para as células podendo contribuir com a carcinogênese, tornando relevante uma investigação detalhada.

P-004 - AVALIAÇÃO DE VARIANTES GENÉTICAS SOMÁTICAS EM GENES ENVOLVIDOS NA VIA TRAIL DE APOPTOSE COM ASSOCIAÇÃO DE CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE PACIENTES COM CARCINOMA SEROSO DE ALTO GRAU DE OVÁRIO

RAFAELA LOPES FIGUEIREDO DE ANDRADE (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO JOÃO DEL-REI), THALIA SOUZA RODRIGUES ZÓZIMO (INSTITUTO MÁRIO PENNA), DÉBORA CRISTINA DE FREITAS BATISTA (INSTITUTO MÁRIO PENNA), PAULO GUILHERME DE OLIVEIRA SALLES (INSTITUTO MÁRIO PENNA), CAROLINA PEREIRA DE SOUZA MELO (INSTITUTO MÁRIO PENNA), JORGE GOULART GOMES FERREIRA (INSTITUTO MÁRIO PENNA), LETÍCIA DA CONCEIÇÃO BRAGA (INSTITUTO MARIO PENNA)

O Câncer de Ovário (CO) é a mais letal doença maligna que afeta o trato reprodutivo feminino, sendo o carcinoma seroso de alto grau (CSAG) o subtipo mais comum. A alta letalidade da doença está associada com as dificuldades no diagnóstico e com casos de resistência ao tratamento à base de platina. O ligante indutor de apoptose relacionado ao fator de necrose tumoral (TRAIL) vem chamando atenção por sua capacidade de induzir a apoptose de células malignas sem afetar células normais. Além disso, sua participação em mecanismos como proliferação, migração, invasão celular e, também, na modulação de células imunes no microambiente tumoral, indicam a importância de um melhor esclarecimento do papel da via TRAIL de apoptose no desenvolvimento, progressão e tratamento do câncer.Avaliar variantes genéticas somáticas em genes envolvidos na via TRAIL de apoptose e associá-las a diferentes características clínicas de pacientes com CSAG.Neste estudo, foi realizada a triagem de variantes somáticas em alvos envolvidos na via TRAIL de apoptose (BCL2, BCL2L11, CASP8, MCL1, NFKBIA e XIAP), baseado em dados de sequenciamento gerados previamente pelo grupo de pesquisa. Posteriormente, foi realizada a busca da classificação destas variantes no banco ClinVar e os achados, por meio de uma análise descritiva, foram associados a diferentes aspectos clínicos das pacientes com CSAG.Um total de 102 variantes genéticas somáticas foram encontradas nos genes BCL2 (n=4), BCL2L11 (n=49), CASP8 (n=31), MCL1 (n=5), NFKBIA (n=8) e XIAP (n=3). Das variantes encontradas, 78 são intrônicas, 9 são de sentido trocado, 10 são sinônimas, 3 são indels e 1 é sem sentido. Embora a maioria delas ainda não foi relatada no ClinVar, 12 foram reportadas e classificadas como benignas. Nenhuma variante oncogênica foi identificada nesta análise. Entre as cinco pacientes resistentes ao tratamento baseado em platina e com idade acima de 50 anos, três apresentaram exclusivamente as variantes somáticas BCL2L11 c.394+6033T>A (NM_138621.5), CASP8 c.802+800_802+802delinsATG (NM_033355.3), CASP8 c.802+829T>C (NM_033355.3), CASP8 c.853+829T>C (NM_001228.4), NFKBIA c.548-3C>T (NM_020529.2), todas classificadas como variantes intrônicas profundas. Com exceção da variante presente no gene NFKBIA, todas são consideradas raras nos bancos de dados populacionais.Este achado sugere uma possível associação entre essas variantes específicas e a resistência à platina em pacientes com mais de 50 anos, oferecendo insights importantes para futuras investigações clínicas.

P-005 - RECOMBINANT EXPRESSION OF GENETIC VARIANT OF RAD51B GENE FOUND IN PATIENTS WITH EPITHELIAL OVARIAN CANCER FOR FUNCTIONAL STUDIES

JULIA GUERRA VIEIRA DE SOUSA (FUNDAÇÃO EZEQUIEL DIAS), BIANCA NATALIENE CARVALHO DECAMARGOS (FUNDAÇÃO EZEQUIEL DIAS), THALÍA RODRIGUES DE SOUZA ZÓZIMO (INSTITUTO MARIO PENNA), IAGO OLIVEIRA PEIXOTO (FUNDAÇÃO EZEQUIEL DIAS), SILVIA LIGÓRIO FIALHO (FUNDAÇÃO EZEQUIEL DIAS), LETÍCIA CONCEIÇÃO BRAGA (INSTITUTO MARIO PENNA), CAROLINA PEREIRA DE SOUZA MELO (INSTITUTO MARIO PENNA), LUCIANA MARIA SILVA (FUNDAÇÃO EZEQUIEL DIAS)

Recombinant expression of genetic variant of RAD51B gene found in patients with Epithelial Ovarian Cancer for functional studies. This project aims to characterize the RAD51B:c.295delGinsTT variant in silico (NCBI, Expasy, UniProt, etc.) for genomic and proteomic analyses and recombinant protein expression for in vitro functional assays to elucidate its pathogenic significance.In silico investigation of the RAD51B:c.295delGinsTT mutation showed alterations at the transcript and protein levels, indicating significant functional differences and suggesting probable pathogenicity, to be validated in subsequent in vitro assays. Mutant and wild-type expression vectors were constructed using an e-GFP tag, and transfection was confirmed by confocal laser microscopy in the TOV-21G ovarian adenocarcinoma cell line. Transfection efficiency will be compared for validation using nanoparticles developed by the NANOGENE Research Network (FAPEMIG).Understanding the role of mutations in HGSC tumorigenesis is essential for the development of diagnostic techniques and personalized treatments for HGSC.

P-006 - THE ATF4 AS BIOMARKER TO THE DIAGNOSIS AND PROGNOSIS OF CERVICAL CANCER

ANGELO BORGES DE MELO NETO (LABORATÓRIO DE BIOINFORMÁTICA E ANÁLISES MOLECULARES, INSTITUTO DE BIOTECNOLOGIA (IBTEC) – UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA, PATOS DE MINAS - MG), FÁBIO RIBEIRO QUEIROZ (LABORATÓRIO DE PESQUISA TRANSLACIONAL – NÚCLEO DE PESQUISA E ENSINO – INSTITUTO MARIO PENNA, BELO HORIZONTE - MG), LAURENCE RODRIGUES DO AMARAL (LABORATÓRIO DE BIOINFORMÁTICA E ANÁLISES MOLECULARES, INSTITUTO DE BIOTECNOLOGIA (IBTEC) – UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA, PATOS DE MINAS - MG), LETÍCIA DA CONCEIÇÃO BRAGA (LABORATÓRIO DE PESQUISA TRANSLACIONAL – NÚCLEO DE PESQUISA E ENSINO – INSTITUTO MARIO PENNA, BELO HORIZONTE - MG), PAULO GUILHERME O. SALLES (LABORATÓRIO DE PESQUISA TRANSLACIONAL – NÚCLEO DE PESQUISA E ENSINO – INSTITUTO MARIO PENNA, BELO HORIZONTE - MG), MATHEUS DE SOUZA GOMES (LABORATÓRIO DE BIOINFORMÁTICA E ANÁLISES MOLECULARES, INSTITUTO DE BIOTECNOLOGIA (IBTEC) – UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA, PATOS DE MINAS - MG), BRUNA CUSTÓDIO DIAS DUARTE (LABORATÓRIO DE BIOINFORMÁTICA E ANÁLISES MOLECULARES, INSTITUTO DE BIOTECNOLOGIA (IBTEC) – UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA, PATOS DE MINAS - MG)

The World Health Organization (WHO) announced the strategy 90-70-90 to eliminate cervical cancer (CC) in a few years through vaccination against HPV, screening and treatment of women globally. For this, the RNA Sequencing analyses as the differential gene expression (DGE) ensures the finding thousands of transcripts as potential biomarkers to the diagnosis, prognosis and treatment.Therefore, the aims of study was to identify differentially expressed genes (DEGs) related to metastasis and epithelial mesenchymal transition (EMT) in CC.Thus, sequences from RNA-Seq of cervical non-stem cancer cells (CNSCCs) previously selected by our group were aligned to the human genome and quantified in this recent study using STAR. The DGE analysis was performed using DESeq2, being only DEGs with padj value < 0.05 and log2FC <= -1 or >= 1 considered relevant to gene ontology, survival and, decision tree analyses.2519 DEGs were found comparing 21 Responder (R) to 10 Non-responder (NR) patients to chemoradiotherapy and, of these 117 DEGs were related to apoptosis. Then, only ATF4 and IFT57 were validated in decision tree analysis and, 6 others DEGs were considered significant in statiscal analysis. Finally, of this total of 8 DEGs found as relevant, only ATF4 significantly had protective effect in the overall survival of the patients with hazard ratio of 0.11. Furthermore, ATF4 was downregulated in all NR and metastatic patients and, upregulated in R patients of this studyBecoming this gene a potencial biomarker to CC diagnosis and prognosis, being also related to EMT and metastasis according literature.

P-007 - CHARACTERIZATION OF THE CANCER STEM CELL SUBPOPULATION IN A THREE-DIMENSIONAL IN VITRO MODEL OF TRIPLE-NEGATIVE BREAST CANCER

BÁRBARA AVELAR FERREIRA BARROS (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS / FUNDAÇÃO EZEQUIEL DIAS / INSTITUTO MARIO PENNA), MILENE PEREIRA MOREIRA (FUNDAÇÃO EZEQUIEL DIAS), FABIO RIBEIRO QUEIROZ DIAS (INSTITUTO MARIO PENNA), LUCIANA MARIA SILVA (FUNDAÇÃO EZEQUIEL DIAS)

Triple-negative breast cancer (TNBC) accounts for 10-20% of all breast cancer diagnoses worldwide. It is highly heterogenic and more aggressive than other invasive breast tumors, offering patients few treatment alternatives and poor prognosis. Cancer stem cells (CSCs) are a small subpopulation of the Tumor Microenvironment (TME), involved in differentiation, migration, self-renewal and proliferation. They are resistant to chemotherapy and expand after treatment, leading to recurrence, metastasis and a more aggressive tumor phenotype.The objective of this project is to understand the mechanisms by which CSCs regulate biological processes and cause chemoresistance.Cultivation of TNBC lines MDA-MB-231, BT-549 and Hs 578T in three-dimensional culture for the formation of CSC-enriched tumor spheroids and analysis by PCR, microRNA sequencing and Confocal Laser Microscopy. RT-qPCR was conducted in BT-549, MDA-MB-231 and Hs 578T spheroids treated with Doxorubicin (DOX), with targets related to pluripotency and tumor development such as OCT4, KLF4, MYC, NANOG, SOX2, SOX4, AKT1, AKT2 and AKT3. Results indicate that DOX-based chemotherapy display the ability to increase tumor progression in vitro, positively regulating genes related to cell proliferation, perpetuation of pluripotency and impairment of P53, mostly through the activation of NOTCH and WNT pathways depending on the lineage tested, which could be explained by the different subtypes of TNBC. A PCR Array with 52 genes related to Human Ephitelial to Mesenchymal Transition profiling was performed on DOX-treated Hs 578T spheroids and indicated a tendency to transition to a mesenchymal state after treatment, mainly through the activation of PI3K-Akt-mTOR, TGF-946, and pluripotency pathways such as NOTCH, WNT, NF-kB and Hedgehog. Sequencing of MDA-MB-231 monolayer and spheroids denotes the upregulation of miRNAs such as miR-202-3p, miR-33b-3p, miR-372-3p, miR-6749-5p, miR-6805-3p, miR-6809-3p and miR-6816-5p with influence on pluripotency genes and pathways. Structural analysis by Confocal Laser Microscopy shows that only periferic cells were marked with WGA, lectins that bind sialic acid and N-acetylglucosamine, demonstrating the different glycosylation profiles of spheroids´ subpopulations, as external cells presented a epithelial profile while inner cells, which did not bind to WGA, ehxibited a mesenchymal profile. Structural analysis has also shown CSCs´ tendency to cluster in innermost regions of spheroids, as well as the abundance of intracellular vesicles, which can act as a means of extracellular communication and modulation within the TME. Results obtained demonstrate this tumor´s heterogeneity as well as the importance of pluripotent CSCs in their control and progression, which makes it essential to understand their mechanisms of action in order to improve treatment and develop alternative therapies.

P-008 - IDENTIFICATION AND CHARACTERIZATION OF LNCRNAS IN CERVICAL CANCER AND THEIR IMPLICATIONS FOR THERAPEUTIC RESPONSE

BRUNA CUSTÓDIO DIAS DUARTE (UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA), FÁBIO RIBEIRO QUEIROZ (INSTITUTO MÁRIO PENNA), ANGELO BORGES DE MELO NETO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA), CAROLINA PEREIRA DE SOUZA MELO (INSTITUTO MÁRIO PENNA), PAULO GUILHERME DE OLIVEIRA SALLES (INSTITUTO MÁRIO PENNA), WANDER DE JESUS JEREMIAS (UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO), PEDRO LUIZ LIMA BERTARINI (UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA), LAURENCE RODRIGUES DO AMARAL (UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA), LETÍCIA DA CONCEIÇÃO BRAGA (INSTITUTO MÁRIO PENNA), MATHEUS DE SOUZA GOMES (UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA)

Cervical cancer (CC), caused mainly by persistent infection with oncogenic types of the human papillomavirus, represents a global public health challenge. Despite challenges in the worldwide implementation of the HPV vaccine and prevention, screening, and treatment practices, the World Health Organization aims to eliminate CC by 2100. The limitation of known biomarkers for CC drives the search for more sensitive, specific, and accurate markers. In this context, long non-coding RNAs (lncRNAs) have emerged as promising diagnostic markers for CC, playing crucial roles in cell signaling pathways associated with cancer initiation, progression, and dissemination. They can act as oncogenes or tumor suppressors, easily detectable and offering a less-invasive diagnostic method. This study aims to identify and characterize lncRNAs as potential biomarkers for CC.Samples from 31 patients diagnosed with CC who signed a consent form to participate in the study were used. The study was approved by the Institutional Review Board (CAEE 82703418.8.0000.5121). Non-stem cells were selected using a fluorescence-activated cell sorting technique. RNA-seq libraries were prepared using the Illumina library preparation kit and sequenced on NextSeq 550. A total of 417 lncRNAs were identified with differential expression between samples from patients who responded or did not respond to treatment. When underexpressed, three lncRNAs, MIR205HG, NORAD, and PITPNA-AS1, were associated with an unfavorable prognosis in CC. They act as competitive endogenous RNAs, influencing proliferative, apoptotic, and cell cycle functions. In conclusion, these lncRNAs have great potential as biomarkers for CC due to their expression profile, molecular interactions, and roles in carcinogenesis.

P-009 - CARACTERIZAÇÃO DO PERFIL DE EXPRESSÃO DE GENES RELACIONADOS AO PROCESSO DE CARCINOGÊNESE EM AMOSTRAS DE CÂNCER DE PÊNIS HPV-DEPENDENTE E NÃO DEPENDENTE.

ANNA CAROLINA ALMEIDA DE PAULA (INSTITUTO MÁRIO PENNA), RAFAELA LOPES FIGUEIREDO DE ANDRADE (INSTITUTO MÁRIO PENNA, PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MORFOFUNCIONAIS - UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO JOÃO DEL (UFSJ), SÃO JOÃO DEL-REY, BRASIL), RICHARD JUNIOR DOS SANTOS BARBOSA (INSTITUTO MÁRIO PENNA - LABORATÓRIO DE PESQUISA TRANSLACIONAL), PAULO GUILHERME OLIVEIRA SALLES (INSTITUTO MÁRIO PENNA - LABORATÓRIO DE PESQUISA TRANSLACIONAL, INSTITUTO MÁRIO PENNA – LABORATÓRIO DE ANATOMIA PATOLÓGICA DO HOSPITAL LUXEMBURGO), JORGE GOULART GOMES FERREIRA (INSTITUTO MÁRIO PENNA - LABORATÓRIO DE PESQUISA TRANSLACIONAL), MARIA GABRIELLE LIMA ROCHA (DEPARTAMENTO DE ANÁLISES CLÍNICAS E TOXICOLÓGICAS DA FACULDADE DE FARMÁCIA - UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS (UFMG).), LETÍCIA CONCEIÇÃO BRAGA (INSTITUTO MÁRIO PENNA - LABORATÓRIO DE PESQUISA TRANSLACIONAL)

O câncer de pênis é uma neoplasia rara, com maior incidência em países em desenvolvimento como o Brasil, principalmente nas regiões Norte e Nordeste. Fatores como hábitos higiênicos inadequados, infecção pelo HPV, diagnósticos tardios e condições socioeconômicas desfavoráveis contribuem para esse cenário. O carcinoma de células escamosas (CCE) é o tipo mais comum, dividindo-se em CCEs não dependentes do HPV e CCEs HPV dependentes. O diagnóstico tardio, estigmas sociais e dificuldade de acesso aos serviços de saúde levam a tratamentos invasivos, resultando em pior prognóstico e alta mortalidade. A compreensão dos mecanismos moleculares envolvidos no desenvolvimento e progressão do câncer de pênis são extremamente importantes para o desenvolvimento de novas estratégias de diagnóstico precoce, prognóstico e monitoramento de resposta ao tratamento.Este projeto tem como objetivo caracterizar o perfil de expressão de 14 genes envolvidos com o processo de carcinogênese em amostras de câncer de pênis HPV-dependente e não dependente. O projeto, aprovado pelo comitê de ética do Instituto Mário Penna (CAAE: 70737323.7.0000.5121), envolveu a extração de RNA e DNA de amostras de tecido tumoral de pacientes com câncer peniano, provenientes de cirurgias primárias e fixadas em formalina e embebidas em parafina (FFPE) pelo Laboratório de Anatomia Patológica do Hospital Luxemburgo. Utilizando o AllPrep DNA/RNA FFPE Kit® (Qiagen), seguindo as instruções do fabricante, o RNA e o DNA extraídos foram quantificados em espectrofotômetro. O rastreio de HPV de alto risco foi realizado nas amostras de DNA através de ensaio de PCR em tempo real, utilizando o 13 High-risk HPV Real-time PCR Kit (Hybribio). Para avaliação da expressão gênica, amostras de RNA foram usadas para a síntese do cDNA, empregando kit para transcrição reversa. A quantificação relativa da expressão de um painel de 14 genes relacionados ao processo carcinogênico foi conduzida por meio da tecnologia de arranjos de sondas lineares marcadas com fluorocromos. Controles endógenos foram incluídos para normalização, e a expressão gênica relativa foi calculada utilizando a fórmula 28722,916,916,CT.Embora ainda não disponhamos de resultados confirmatórios, foi possível identificar a presença do HPV nas amostras de tecido tumoral de pacientes com câncer de pênis. Além disso, observou-se diferenças significativas na expressão de alguns genes do painel relacionado ao processo carcinogênico. Achados preliminares destacam a importância desses marcadores moleculares na caracterização do perfil de expressão gênica em pacientes com câncer de pênis HPV-dependente e não dependente.

P-010 - MYH9_DT E SUA EXPRESSÃO GÊNICA DIFERENCIAL EM CÂNCER DE COLO UTERINO: RUMO A AVANÇOS NA TERAPÊUTICA DE PRECISÃO.

CARLOS ARAÚJO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA), ANGELO NETO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA), MATHEUS GOMES (UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA), FABIO QUEIROZ (INSTITUTO MARIO PENNA, BELO HORIZONTE), LETÍCIA BRAGA (INSTITUTO MARIO PENNA, BELO HORIZONTE), CAROLINA MELO (INSTITUTO MARIO PENNA, BELO HORIZONTE)

O Câncer de Colo do Útero (CCU) é o quarto em termos de causas de morte em mulheres em todo o mundo. CCU está entre os 20% dos casos de câncer relacionados à infecção pelo vírus do HPV. Frente aos desafios e necessidades, a utilização de ferramentas que buscam possíveis marcadores para diagnóstico e prognóstico tem sido cada vez mais exploradas, inclusive a expressão diferencial de genes (DEGs), que visa dar um panorama geral dos genes expressos pela célula tumoral, possibilitando foco nos genes que tenham maior impacto nesse cenário. MYH9 é um gene que codifica para a cadeia pesada da Miosina não-muscular de classe II. Devido a sua ação reorganizando o citoesqueleto, MYH9 vem sendo correlacionada a migração de células cancerígenas, invasão e metástase. Os mecanismos de ação de MYH9 ainda são desconhecidos, e sua atuação no desenvolvimento do câncer é por vezes contraditória, pois em certos tipos de câncer está relacionado a um pior prognóstico, mas em outros tipos ele vêm sendo descrito como um supressor de gene tumoral.Utilizar dados de resultados da expressão gênica diferencial de células cancerígenas de 15 pacientes diagnosticadas com CCU e em acompanhamento no Hospital Mario Penna, com o intuito de selecionar um candidato a possível marcador molecular com impacto no prognóstico da doença.Amostras de 15 pacientes com CCU foram coletadas do Instituto Mario Penna. As mesmas foram sequenciadas e uma biblioteca de amostras foi construída. Os resultados do RNAseq passaram pelo controle de qualidade e então filtradas por trimmagem. Essas sequências foram alinhadas ao genoma de referência Homo sapiens versão GRCh38, e então quantificadas quanto a expressão. As counts brutas foram filtradas pelo HTSFilter e normalizadas usando o DESeq2. Os genes que se apresentaram com maior impacto foram submetidos a análise estatística de sobrevida pelo método de Kaplan-Meier. Por fim, Machine learning foi utilizado com as counts normalizadas através do software WEKA.Dentre DEGs obtidas, o gene MYH9_DT se destacou em meio aos DEGs, tendo uma análise aprofundada de sua funcionalidade através de uma revisão bibliográfica. Trata-se de um gene muito pouco descrito, com a maior parte das informações o descrevendo como um enhancer do gene MYH9 (Myosin Heavy Chain 9). Existe em alguns casos uma dualidade de funções, em células escamosas de cabeça e pescoço por exemplo, MYH9 em sua função normal age como supressor tumoral, enquanto cerca de 5% dos pacientes podem apresentar mutação neste gene, resultando em um pior prognóstico para a doença. Em nosso trabalho, MYH9_DT se apresentou super expresso, estando relacionado ao melhor prognóstico nas pacientes, tendo uma ação protetiva quanto ao retorno da doença.Temos em mãos dados inéditos da correlação da expressão gênica e prognóstico de CCU, com alguns genes em destaque e que merecem investigação e validação quanto ao seu potencial como marcador molecular.

P-011 - AVALIAÇÃO IN SILICO DA ONCOGENICIDADE DE VARIANTES SOMÁTICAS EM BRCA1 E RAD51B IDENTIFICADAS EM PACIENTES DIAGNOSTICADAS COM CÂNCER DE OVÁRIO SEROSO DE ALTO GRAU

THALIA SOUZA RODRIGUES ZÓZIMO (INSTITUTO MÁRIO PENNA), CAROLINA PEREIRA DE SOUZA MELO (INSTITUTO MÁRIO PENNA), PAULO GUILHERME DE OLIVEIRA SALLES (INSTITUTO MÁRIO PENNA), KASSYANE AMANDA RODRIGUES FURTADO (INSTITUTO MÁRIO PENNA), FÁBIO RIBEIRO QUEIROZ (INSTITUTO MÁRIO PENNA), LETÍCIA DA CONCEIÇÃO BRAGA (INSTITUTO MÁRIO PENNA)

O câncer de ovário é o oitavo tipo mais comum globalmente entre as mulheres. Apesar dos avanços recentes em detecção e tratamento, as taxas de sobrevivência continuam a representar um desafio global. O tratamento padrão inclui cirurgia e quimioterapia, mas a obtenção de remissão completa e superação da quimiorresistência ainda são desafios persistentes na ginecologia oncológica. Em casos de resistência à platina, alterações moleculares em genes da via de recombinação homóloga (HRD) estão associadas, destacando a necessidade de estudar essas alterações para identificar biomarcadores tumorais potenciais.Interpretar a oncogenicidade de variantes somáticas identificadas em pacientes com carcinoma seroso de alto grau (CSAG).Utilizou-se dados de sequenciamento NGS do DNA de amostras tumorais de 24 pacientes com CSAG. Para a avaliação do nível de oncogenicidade das variantes realizou-se as seguintes etapas: (i) buscou-se em bancos de dados públicos informações sobre dados de sequência, frequência populacional e dados fenotípicos, (ii) utilizou-se algoritmos para predição de alterações nos sítios de splicing e efeitos da substituição de aminoácidos, (iii) realizou-se a modelagem da estrutura tridimensional alterada através do programa AlphaFold, (iv) por fim, aplicou-se os critérios ASCO/AMP/ACMG para classificação das variantes.Este estudo analisou 24 pacientes com CSAG, tratadas com quimioterapia à base de platina. Enquanto 19 responderam positivamente ao tratamento, cinco demonstraram resistência à terapia. A análise genômica identificou 151 variantes somáticas, sendo duas exclusivas em pacientes resistentes à platina: BRCA1c.5467+3A>C e RAD51B c.295delGinsTT,p.(Ala99PhefsTer44). Ambas foram consideradas raras em bancos de dados populacionais e classificadas como provavelmente oncogênicas.Os genes supressores tumorais BRCA1 e RAD51B, ligados à via de recombinação homóloga, apresentam associações significativas com o câncer e a resistência à platina. Nossos resultados indicam que essas variantes podem desencadear um mecanismo de resistência relacionado à degradação do mRNA, inibindo a síntese de proteínas tóxicas ou, possivelmente, aprimorando o reparo de lesões pela via HRD. A ênfase na classificação contínua de variantes genéticas destaca-se como uma ferramenta adicional essencial para um manejo clínico mais preciso e eficaz do CSAG, quando integrada aos dados clínicos.

P-012 - HIGH EXPRESSION OF HSA-MIR-16-5P IS RELATED TO SENSIBILITY TO TREATMENT IN OVARIAN CANCER

FÁBIO RIBEIRO QUEIROZ (INSTITUTO MÁRIO PENNA), WANDER DE JESUS JEREMIAS (UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO), KASSYANE AMANDA RODRIGUES FURTADO (INSTITUTO MÁRIO PENNA), MATHEUS DE SOUZA GOMES (UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA), LAURENCE RODRIGUES DO AMARAL (UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA), PAULO GUILHERME DE OLIVEIRA SALLES (INSTITUTO MÁRIO PENNA), LETÍCIA DA CONCEIÇÃO BRAGA (INSTITUTO MÁRIO PENNA)

Ovarian cancer (OC) is one of the most fatal gynecologic malignancies. Despite countless efforts to treat OC, approximately 14,000 women die annually from this disease worldwide. Chemotherapy is the primary approach to ovarian cancer treatment, but the development of drug resistance is a significant obstacle to successful treatment. The main objective of this study is to identify the profile of miRNAs derived from extracellular vesicles that can act as predictive biomarkers in OC. A group of 32 patients with OC was evaluated.The study was approved by the Institutional Review Board (CAEE 82703418.8.0000.5121). Peripheral blood samples were collected in EDTA tubes and processed to obtain red blood cell-free plasm. Microvesicles were purified from the plasm using the microRNeasy kit (Qiagen) with posterior small RNA precipitation, and the small RNA obtained was used for library construction using the QIAseq miRNA Library kit (Qiagen), according to manufacturer instructions. The high throughput sequencing was performed using Illumina NextSeq 550. The sequences obtained were filtered according to their quality and size, the adapters were removed, and small RNA profiles were evaluated using Unitas (version 1.7.8).Preliminary results show that patients who responded to chemotherapy treatment had a high and significant expression of hsa-mir-16-5p. This miRNA is related to an antitumor role. However, aberrant expression of this miRNA may be associated with cell proliferation, invasion, metastasis, angiogenesis, and resistance to treatment. The high expression of miR-16-5p has already been directly related to the decrease in PDK4, favoring cellular sensitivity to chemotherapy.These findings suggest that this miRNA is a robust biomarker candidate in OC.

P-013 - O PAPEL DA PTX3 NA MODULAÇÃO DO PERFIL DE EXPRESSÃO DE MIRNAS E NA LIBERAÇÃO DE VESÍCULAS EXTRACELULARES EM MODELO DE CÂNCER DE MAMA TRIPLO NEGATIVO

DIOGO GOMES DA COSTA (UFMG), FÁBIO RIBEIRO QUEIROZ (INSTITUTO MARIO PENNA), LETÍCIA DA CONCEIÇÃO BRAGA (INSTITUTO MARIO PENNA), ADRIANA ABALEN MARTINS DIAS (UFMG)

De acordo com as estimativas do Globocan, o número de novos casos de câncer está em constante crescimento em todo o mundo. Entre os tipos de câncer, o câncer de mama destaca-se como o mais prevalente entre as mulheres, sendo o subtipo triplo negativo (CMTN) o mais agressivo e menos responsivo aos tratamentos disponíveis. A Pentraxina 3 (PTX3) é uma proteína de fase aguda cuja expressão ocorre predominantemente em resposta a estímulos inflamatórios, tais como as citocinas TNFA e IL1B. Alterações nos níveis de PTX3 têm sido associadas à gravidade de diversas doenças. Em relação aos cânceres, dependendo do contexto, a PTX3 pode desempenhar tanto um papel supressor de tumores quanto um papel oncogênico. Estudos na literatura têm relatado que a PTX3 apresenta uma função dual no câncer de mama, atuando como supressora e, ao mesmo tempo, como oncogênica.Avaliar o papel da proteína recombinante humana PTX3 na modulação do perfil de expressão de miRNAs e na liberação de vesículas extracelulares em células de adenocarcinoma mamário triplo negativo humano MDA-MB-231.Inicialmente, investigamos a expressão gênica basal do PTX3 na linhagem celular de adenocarcinoma de mama humano MDA-MB-231. Posteriormente, examinamos o efeito do tratamento com rhPTX3 sobre o padrão de expressão gênica do PTX3 nessa linhagem. Em seguida, avaliamos o impacto do tratamento com a proteína rhPTX3 sobre o perfil de expressão dos miRNAs na linhagem celular MDA-MB-231 utilizando Sequenciamento de Nova Geração e, in silico, analisamos as redes de interações. Por último, investigamos o efeito do tratamento com a proteína rhPTX3 sobre o padrão de liberação e o tamanho de vesículas extracelulares (VEs) na linhagem celular.Os resultados revelaram que a linhagem MDA-MB-231 apresentou expressão gênica constitutiva para PTX3, e foi observado que o tratamento com rhPTX3 aumentou a expressão gênica de PTX3 na própria linhagem. Posteriormente, constatou-se que o tratamento com rhPTX3 modulou a expressão gênica de 142 miRNAs, os quais apresentaram 12.894 alvos em nossas análises in silico. Além disso, nossas análises in silico revelaram que 29 vias canônicas foram enriquecidas com os miRNAs diferencialmente expressos (DEMs), os quais apresentaram funções biológicas como sinalização e interação célula a célula, movimento celular, sobrevivência celular, lesões e anormalidades orgânicas, e morfologia celular. Por fim, o tratamento com rhPTX3 promoveu um aumento na liberação de VEs pela linhagem MDA-MB-231, enquanto reduziu a representatividade de VEs CD44+. Nossas descobertas iniciais destacaram o papel supressor de tumores da PTX3 através da via dos miRNAs e sua capacidade de modular a liberação de VEs. Considerando o conhecimento limitado das vias moleculares do CMTN, nossos resultados posicionam a PTX3 e suas atividades subsequentes como alvos terapêuticos promissores.

P-014 - AVALIAÇÃO DO PERFIL DE CITOCINAS SÉRICAS COMO ALTERNATIVA COMPLEMENTAR PARA O DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ENTRE TUMORES OVARIANOS BENIGNOS E MALIGNOS

JORGE GOMES GOULART FERREIRA (INSTITUTO MÁRIO PENNA), RAFAELA LOPES FIGUEIREDO ANDRADE (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO JOÃO DEL (UFSJ)), BRENDA MARTINS CAVALCANTE (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS (UFMG)), ALINE LUIZA COSTA E SILVA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS (UFMG)), PAULO GUILHERME DE OLIVEIRA SALLES (INSTITUTO MÁRIO PENNA), ANDRÉA TEIXEIRA DE CARVALHO (INSTITUTO RENÉ RACHOU (FIOCRUZ MINAS)), LETÍCIA DA CONCEIÇÃO BRAGA (INSTITUTO MÁRIO PENNA)

Entre os cânceres ginecológicos, o câncer de ovário se destaca pelo pior prognóstico e maior taxa de letalidade, representando um importante desafio em saúde no Brasil. A classificação dos tumores ovarianos em benignos ou malignos desempenha um papel crucial na determinação do tratamento e prognóstico. No entanto, esta distinção continua sendo um obstáculo, muitas vezes exigindo métodos diagnósticos adicionais além de exames de imagem. Nesse contexto, torna-se necessário identificar biomarcadores adicionais para diferenciação de tumores ovarianos benignos de malignos.Este estudo objetivou avaliar o potencial dos níveis plasmáticos de citocinas como biomarcadores na diferenciação entre tumores ovarianos benignos e malignos. O estudo envolveu a análise de 58 voluntários que foram divididos em três grupos: 17 pacientes com tumores ovarianos supostamente benignos (PBOT), 31 com tumores malignos (MT) e 10 pacientes controle sem condições malignas ou benignas. Amostras de plasma foram obtidas por meio de coleta de sangue periférico. 48 citocinas foram quantificadas pela metodologia Luminex. A análise estatística utilizou os testes Kolmogorov-Smirnoff e Mann-Whitney para comparações entre grupos e Curvas ROC foram utilizadas para avaliar o desempenho diagnóstico, determinando valores de corte, sensibilidade, especificidade e área sob a curva (AUC). Pacientes com PBOT e MT mostraram aumento significativo nas concentrações de FGF-Basic e SCF, além de uma redução na concentração de SCGF-946, em comparação com o grupo controle. Os pacientes com MT também apresentaram aumento significativo nas concentrações de MIG e IL-2R945,, e uma redução nos níveis de GRO-945,. Comparando os grupos PBOT e MT, observou-se níveis elevados de IL-13 e TNF-946, no grupo PBOT. Além disso, houve um aumento significativo de IL-6 nos pacientes com MT em comparação com o grupo controle. A análise da curva ROC revelou que GRO-945,, IL-2R945,, TNF-946,, IL-13 e MIG têm potencial como biomarcadores para diferenciação entre os grupos PBOT e MT.Este estudo proporcionou informações importantes acerca dos perfis séricos de citocinas em pacientes com tumores ovarianos, evidenciando seus prováveis papéis na progressão da doença. Além disso, análise das curvas ROC destaca a potencial aplicabilidade clínica dessas citocinas como biomarcadores adicionais na distinção entre tumores benignos e malignos.

P-015 - ASSOCIATION BETWEEN COVID-19 INFECTION DURING PREGNANCY AND CONGENITAL LIMB DEFECTS: RESULTS OF A STUDY IN SOUTHERN BRAZIL

SIMONE DE M. KARAM (FACULDADE DE MEDICINA-FURG), RAQUEL KUNZLER (FACULDADE DE MEDICINA-FURG), ISABEL CRISTINA SPIES (FACULDADE DE MEDICINA-FURG), ARTHUR DE OLIVEIRA WITIUK (FACULDADE DE MEDICINA-FURG), ANA LETÍCIA SOUSA REZENDE (FACULDADE DE MEDICINA FURG), JULIANA JHOSAKIAN (HOSPITAL DE CLÍNICAS-UNIVERSIDADE FEDERAL DO TRIÂNGULO MINEIRO), CLÁUDIA FERNANDES LOREA (PPG EM GENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR-UFRGS), LAÉRCIO MOREIRA CARDOSO JR (PPG EM GENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR-UFRGS), OSVALDO ARTIGALÁS (SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA-HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE-UFRGS), SAMUEL DUMITH (PPG EM CIÊNCIAS DA SAÚDE-FACULDADE DE MEDICINA-FURG), LAVÍNIA SCHÜLER-FACCINI (DEPARTAMENTO DE GENÉTICA-UFRGS/SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA-HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE)

The complex and prolonged process of limb formation, combined with their high exposure to the uterine wall, are contributing factors to development of limb congenital anomalies. These can be classified as reduction anomalies, congenital clubfoot, polydactylies, and arthrogryposes. Prevalence varies, reaching up to 8-9/10,000 live births for foot anomalies and polydactylies (BRAZIL, 2021). In addition to genetic and inherent factors, it is essential to highlight external factors that may be directly responsible for malformation, including teratogens. In this context, viral infections can play an important role. Regarding SARS-CoV-2, however, no data have been found associating infection during pregnancy with congenital anomalies (AURITI, 2021).To assess the association of SARS-CoV-2 infection during pregnancy with limb malformations and the profile of newborns with this type of anomaly .This study is nested in the Pilot-Project based on National Birth Registration System: Surveillance and Care for Congenital Anomalies in Rio Grande do Sul - Brazil, conducted since 2021. This pilot study follows, by active surveillance, eight groups of congenital anomalies. Data collection was done through a questionnaire administered to mothers of children with congenital anomalies, including questions related to the newborn, mother, pregnancy and delivery. and infections. We analyzed the risk for congenital anomalies according to COVID-19 during pregnancy. The statistics analyses were performed in the software Stata, version 18.0. We described the sample by means of absolute and relative frequencies., then a bivariate analyses through Fisher exact test and we conducted the crude and adjusted analysis using logistic regression. The significance level was set at 5% for two-tailed tests.Three hundred and eighty newborns were identified . We e obtained information about infection from 303 mothers. Seventy one children were born with limb anomalies , 56% were male, 35% were low birth weight, 36% premature, 18% of mothers had 11 years of schooling, 65% attended 7 or more prenatal consultations, 23% had a family history of congenital anomaly, and 10% had abnormal results for the pulse oximetry screening. Among women exposed to COVID-19, prevalence of newborns with limb congenital anomalies was 89% higher. When we analyze limb defects, excluding those limb anomalies associated to other malformations, the association measures become even stronger. Adjusting for potential confounders, odds ratio also increased.An association was observed between maternal infection by Sars-Cov-2 during pregnancy and limb defects, contrasting from other four studies found in literature. Further studies are needed to elucidate the relationship between COVID and limb congenital anomalies.

P-016 - KRAS-G12C: UM BIOMARCADOR NEGLIGENCIADO PARA DETECTAR INDIVÍDUOS COM POLIPOSE ASSOCIADA AO MUTYH

ANA BEATRIZ DELEAME MEDEIROS (A.C.CAMARGO CANCER CENTER), GABRIEL OLIVEIRA DOS SANTOS (A.C.CAMARGO CANCER CENTER), JOSÉ CLAUDIO CASALI DA ROCHA (A.C.CAMARGO CANCER CENTER), SAMUEL AGUIAR JUNIOR (A.C.CAMARGO CANCER CENTER), VANESSA NASCIMENTO KOZAK (HOSPITAL ERASTO GAERTNER), GUSTAVO NÓRIZ BERARDINELLI (HOSPITAL DE AMOR), AUGUSTO ANTUNIAZZI (HOSPITAL DE AMOR), RUI MANUEL REIS (HOSPITAL DE AMOR), DIRCE MARIA CARRARO (A.C.CAMARGO CANCER CENTER), GIOVANA TARDIN TORREZAN (A.C.CAMARGO CANCER CENTER)

A Polipose Associada ao MUTYH (MAP) é responsável por 0,7% de todos os cânceres colorretais (CCR) e 13% de todas as poliposes colorretais. O gene MUTYH desempenha um papel no sistema de reparo por excisão de bases do DNA e, quando mutado, leva a transversões G:C-T:A em múltiplos genes, incluindo KRAS e PIK3CA. A mutação somática rara KRAS c.34G>T, G12C ocorre em menos de 4% dos CCR esporádicos e em mais de 80% dos pacientes MAP, PIK3CA c.1636C>A p.Q546K, por sua vez, ocorre em 0,7% e 37%, respectivamente. Estudos anteriores demonstraram que a presença de qualquer uma dessas duas mutações detecta pacientes MAP com uma sensibilidade de cerca de 90%.Os objetivos do estudo são: avaliar a taxa de detecção de variantes germinativas patogênicas/provavelmente patogênicas (VGPs) em MUTYH em pacientes com câncer colorretal e mutação somática KRAS-G12C, avaliar a utilidade de se investigar KRAS-G12C e PIK3CA-Q546K em adenomas e tecidos de CCR para reclassificar variantes de significado incerto (VUS) em MUTYH.Para o primeiro objetivo, estamos avaliando as cinco variantes mais comuns de MUTYH na população brasileira (p.Tyr151Cys, p.Gly368Asp, p.Arg213Trp, p.Ala357fs e deleção dos éxons 4 a 16) por meio de PCR multiplex seguida por sequenciamento de nova geração (NGS) de amplicons. Pacientes com apenas 1 variante em heterozigose estão sendo avaliados por sequenciamento completo do MUTYH e os resultados serão descritos por estatística descritiva. Para o segundo objetivo, estamos avaliando a frequência de detecção das mutações somáticas KRAS-G12C e PIK3CA-Q546K em tecidos de CCR e adenomas de pacientes diagnosticados com MAP (bialélicos) e pacientes com suspeita de MAP (apresentando VUS em MUTYH).Dos 224 pacientes KRAS-G12C avaliados até o momento, 25 (11%) apresentaram VGPs em MUTYH e 8 (7,3%) foram classificados como MAP. A taxa de detecção de MAP em pacientes com menos de 60 anos foi de 18,5%, e as VGPs foram associadas a uma idade mais precoce de início do CCR ($p<0,04$). Em relação ao segundo objetivo, dos 17 pacientes MAP utilizados como controles positivos para avaliação de KRAS-G12C e PIK3CA-Q546K, 12 (75%) foram positivos para KRAS-G12C e 3 (18,7%) foram positivos para PIK3CA-Q546K. Nos adenocarcinomas, especificamente, 91,6% foram positivos para KRAS-G12C e 27,2% foram positivos para PIK3CA-Q546K. Adenomas / CCR de dois pacientes suspeitos de MAP portadores de VUS em MUTYH (p.Pro273Arg e p.Lys422Met) revelaram a presença de KRAS-G12C no portador de p.Pro273Arg, apoiando sua reclassificação como provavelmente patogênica (PP3_strong, PM2_supp, PP4).Concluindo, a alta taxa de detecção de VGPs em MUTYH em pacientes com CCR e KRAS-G12C indica seu potencial uso como biomarcador para expandir a detecção de pacientes MAP.

P-017 - ALPHA-MANNOSIDOSIS INTERNATIONAL CAREGIVER AND PATIENT SURVEY: CHANGES IN MOBILITY, PAIN OR DISCOMFORT, AND PATIENTS´ SELF-CARE OVER TIME

ANNELIESE BARTH (IFF/FIOCRUZ), NATHALIE GUFFON (REFERENCE CENTER FOR INHERITED METABOLIC DISEASE), CHRISTINA LAMPE (CENTRE FOR RARE DISEASES), NICOLE MUSCHOL (UNIVERSITY MEDICAL CENTER HAMBURG-EPPENDORF), FRANCESCA DONÀ (CHIESI FARMACEUTICI S.P.A), HEATHER MORGAN (CHIESI USA INC.), MONICA LOPEZ-RODRIGUEZ (HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMÓN Y CAJAL, MADRID, IRYCIS), KAROLINA STEPIEN (ADULT INHERITED METABOLIC DISORDERS, SALFORD ROYAL ORGANISATION, NORTHERN CARE ALLIANCE NHS FOUNDATION TRUST)

Alpha-mannosidosis is an ultra-rare inherited progressive lysosomal storage disorder. In the absence of standard medical care and monitoring, there is insufficient understanding of disease progression over time. This study aimed to assess the evolution of alpha-mannosidosis and its impact on patients´ functional ability and quality of life (QoL) via an international survey of caregivers and patients.The online survey was distributed by clinicians and patient organisations to adult patients/caregivers of patients 8805,10 years old (Nov22–Feb23). It included Visual Analogue Scales (VAS), multiple-choice and open-text questions. VAS scores were recorded for the timepoints 5 years ago and now. We report a subset of functional and QoL data: mobility (walking ability/moving around), pain/discomfort and ability to self-care.Fifty-one responses from 18 countries were received. Median age of patients was 22.3 years (range 10.3–45.7). The sample included patients treated with velmanase alfa enzyme replacement therapy (ERT, n=26, median 5.3 years on treatment), those who received a hematopoietic stem-cell transplant (HSCT, n=7, median 10.4 years since transplant) and untreated patients (UP, n=18). Over 5 years, VAS mobility scores showed less deterioration in ERT (+0.7±1.2, n=26) and HSCT (+0.1±1.9, n=7) patients compared with UP (+1.8±2.0, n=18). For ERT patients, VAS scores improved for pain (–0.2±2.0, n=24) and self-care (–0.3±1.5, n=23). HSCT patients´ scores worsened for pain (+0.9±1.2, n=7) and improved for self-care (–1.0±1.8, n=7). Scores for UP worsened for pain (+1.0±2.7, n=16) and self-care (+0.6±0.9, n=16). Pain in the legs was reported by >40% (21/51) of patients.Patients on ERT and those who had received HSCT showed less disease progression in mobility compared to UP. Although recall bias needs to be considered, this patient/caregiver-reported dataset could inform the natural course of the disease and its characterization to better recognise caregivers and patients´ needs and the most appropriate course of care.

P-018 - QUANDO O EXOMA NÃO BASTA

RICARDO VITORINO (CLÍNICA EVIVA MEDSEL)

A deficiência de AADC (AADCD, OMIM 608643) é um distúrbio neurometabólico autossômico recessivo raro (gene DDC) caracterizado por síntese prejudicada das catecolaminas (dopamina, epinefrina e norepinefrina) e serotonina. Sua incidência é estimada em 1/1.374.129 mundialmente. Pacientes tipicamente apresentam atraso do neurodesenvolvimento, hipotonia, distonia, crises oculógiras, distúrbios do sono e disfunção autonômica nos primeiros 3 meses de vida, com idade média de 3,5 anos ao diagnóstico. Masculino, 2 anos de idade, procedente do Vale do Paraíba, nascido a termo, sem histórico familiar conhecido (ambos os pais adotados). Apresentou convulsão não febril associada a cianose 2 dias após nascimento, seguido de espasmos musculares diários e crises oculógiras com duração média de 1 hora, com gatilho de sono. Recebeu diagnóstico neurológico de encefalopatia epiléptica refratária a medicações anticrise, a despeito de diversos EEGs normais e RNM com achados inespecíficos. Foi encaminhado ao geneticista que solicitou sequenciamento completo do exoma identificando uma variante provavelmente patogênica em heterozigose no gene DDC (Gln190Pro*13) e outras variantes em heterozigose nos genes BTD, CABP2, RP1 relacionadas a condições com herança autossômica recessiva. Devido clínica compatível, foi realizado dosagem da AADC em plasma pela Rede EIM 0,87nmol/L/min (ref.8,87-85,21) e dosagem de 3-OMD em sangue impregnado em papel filtro 418ng/ml (ref.< 331). Realizou dosagem de metabólitos de neurotransmissores no líquido cefalorraquidiano (LCR) e nova dosagem enzimática no laboratório Medical Neurogenetics (MNG): concentrações de ácido 5-hidroxiindolacético 18nmol/L (ref.129-520) e ácido homovanílico 44nmol/L (ref.294-1115) estavam reduzidos, e a concentração de 3-OMD 401nmol/L (ref.<300) estava elevado, além da dosagem enzimática 2,49pmol/min/ml (ref.36-129) reduzida, confirmando o diagnóstico de AADCD. Todo paciente com atraso neuromotor, hipotonia, sintomas autonômicos e crises oculógiras deve ser investigado para distúrbios de neurotransmissores, sendo o mais frequente a AADCD. Segundo consenso internacional, o diagnóstico da AADCD é confirmado quando pelo menos 2 de 3 exames são positivos, sendo eles: Dosagem de metabólitos de neurotransmissores no LCR (níveis baixos de 5-HIAA, HVA e nível aumentado de 3-OMD). Dosagem da atividade da enzima AADC plasmática (reduzida). Sequenciamento genético do gene DDC (identificação de variantes patogênicas em homozigose ou heterozigose composta). Sempre devemos lembrar que a clínica é soberana e conhecer métodos de análise bioquímica é fundamental, pois nem sempre o “exoma” trará todas as respostas. A investigação seguirá com o sequenciamento completo do genoma. Conseguimos confirmar um caso raro de AADCD, para a qual foi desenvolvida a terapia gênica Eladocagene Exuparvovec de aplicação intraputaminal, atualmente disponível na Europa e em avaliação pela ANVISA, cuja a família busca acesso.

P-019 - SÍNDROME DA MICRODELEÇÃO DO CROMOSSOMO 16P.11.2: UM RELADO DE CASO

JOSIANE DE SOUZA (HOSPITAL PEQUENO PRÍNCIPE), AMANDA ALIF VILLA MAIOR (PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ (PUCPR)), CAROLINA RODRIGUES DOS SANTOS (PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ (PUCPR)), GIOVANNA PEREIRA GIARDINI (PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ (PUCPR)), ISADORA POLTL (PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ (PUCPR)), LIVIA SANCHEZ MACHADO (PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ (PUCPR)), SYLVIO JACYR PAROLIN MELZER PALÚ (PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ (PUCPR)), DANIEL ALMEIDA DO VALLE (HOSPITAL PEQUENO PRINCIPE)

A síndrome da microdeleção 16p11.2 é uma doença genética rara, com origem na perda de tamanho variável de material genético na entre as regiões de quebra BP4 e BP5 do braço curto do cromossomo 16. Segundo o estudo de Wang Y et al., 2022, o fenótipo típico da doença inclui o transtorno do espectro autista, déficit intelectual variável, macrocefalia e obesidade. O objetivo deste trabalho é relatar a evolução e o diagnóstico de um paciente com a microdeleção 16p11.2.Paciente do sexo feminino, 9 anos, branca, filha única de pais não cosanguíneos e saudáveis, sem outros casos semelhantes na família. Paciente nasceu de parto cesárea e foi relatado hipotonia, com Apgar de 9/10. Foi encaminhada para avaliação por queixa de obesidade e dificuldade de aprendizagem. Durante a investigação, foram realizados o cariótipo e o estudo de metilação para região 15q11, os quais não acusaram alterações. No sequenciamento completo do exoma foi identificada uma deleção intersticial, considerada uma variante patogênica, de aproximadamente 702.1 Kb na região cromossômica 16p11.2, englobando a região chr16:29.486.987-30.189.080. Paciente apresenta um valor de QI limítrofe, obesidade (IMC: 33,5), macrocrania (acima de p97), malformação em coluna torácica, com deformidades nas vértebras dorsais T12, T11, T10, T8, T7 hemivértebra, T5 vértebra borboleta e T4, e alta hipermetropia. A microdeleção do cromossomo 16p.11.2, apesar de rara, deve ser diagnosticada precocemente para que se possa instituir a melhor conduta possível, que inclui diversas especialidades médicas, como oftalmologia, ortopedia, neurologia e nutrologia, devido a complexidade do quadro. Em estudo de Shinawi et al., 2010, foram avaliados 16 portadores da síndrome e desses 18,7% apresentaram anomalias visuais. Ademais, no trabalho de Biljsma et al., 2009, dos 24 pacientes avaliados, 79,1% apresentaram deficiência intelectual, 100% macrocefalia e 42,8% tinham sobrepeso, ressaltando que apenas 21 dos 24 participantes foram avaliados para essa variável. Considerando a baixa incidência dessa patologia, torna-se relevante a apresentação e discussão de tais casos, objetivando a elucidação diagnóstica, terapêutica e prognóstica.

PÔSTER DESTAQUE

P-020 - ELADOCAGENE EXUPARVOVEC GENE THERAPY IMPROVES MOTOR DEVELOPMENT IN PATIENTS WITH AROMATIC L-AMINO ACID DECARBOXYLASE DEFICIENCY

ANDRESSA FEDERHEN (PTC FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA), PAUL W-L HWU (NATIONAL TAIWAN UNIVERSITY HOSPITAL), CHRISTIAN WERNER (PTC THERAPEUTICS GERMANY GMBH), YIN-HSIU CHIEN (NATIONAL TAIWAN UNIVERSITY HOSPITAL), NI-CHUNG LEE (NATIONAL TAIWAN UNIVERSITY HOSPITAL), ANTONIA WANG (PTC THERAPEUTICS, SOUTH PLAINFIELD), JASMINE TURNA (PTC THERAPEUTICS, SOUTH PLAINFIELD), VINAY PENEMATSA (PTC THERAPEUTICS, SOUTH PLAINFIELD), LEE GOLDEN (PTC THERAPEUTICS, SOUTH PLAINFIELD), PEDRO EUGENIO PACHELLI (PTC FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA), LUCIANA GIUGLIANI (PTC FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA), CHUN-HWEI TAI (NATIONAL TAIWAN UNIVERSITY HOSPITAL)

Aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency (AADCd) is caused by pathogenic variants in the DOPA decarboxylase gene and is characterized by delayed or failed motor development.We report long-term efficacy and safety of eladocagene exuparvovec gene therapy in three open-label, single-arm trials (AADC-CU/1601 [n=8], AADC-010 [n=10], and AADC-011 [n=12], data cut-off: June 16, 2023).Thirty children with AADCd aged 19–102 months received eladocagene exuparvovec via bilateral intraputaminal infusion. The primary efficacy analysis assessed motor milestones using the Peabody Developmental Motor Scale 2nd edition, and included head control (partial/full), sitting (assisted/unassisted), standing (with/without support) and walking (with assistance, to toy and up stairs). Motor milestones were measured every 3 months for 1 year following gene therapy and every 6–12 months thereafter. Safety was also assessed.Patients were followed up for up to 127 months. At baseline, no patients had mastered head control or more advanced milestones. At Year 1, patients were developing the following skills (n): partial head control (26), full head control (15), sitting unassisted (7) and standing with support (2). By Year 5, patients were developing more advanced milestones (n): full head control (24), sitting unassisted (21), walking with assistance (8), walking to toy (7) and walking up stairs with support (4). The most common treatment-emergent adverse events (>50% patients) were pyrexia (100%), dyskinesia (86.7%), upper respiratory tract infection (70.0%), pneumonia (63.3%), gastroenteritis (60.0%) and upper gastrointestinal hemorrhage (53.3%).Eladocagene exuparvovec had a durable, positive impact on motor development in patients with AADCd, with an acceptable safety profile.

P-021 - EVALUATION OF THE BENEFITS OF A GRAPE SEED EXTRACT STANDARDIZED IN OLIGOMERIC PROANTHOCYANIDINS IN FARMERS EXPOSED TO PESTICIDES IN SOUTHERN BRAZIL

MELISSA MANCINI (FEDERAL UNIVERSITY OF SANTA CATARINA), NATALI CARDOSO (FEDERAL UNIVERSITY OF SANTA CATARINA), SHARBEL MALUF (FEDERAL UNIVERSITY OF SANTA CATARINA)

People can be exposed to xenobiotics both through environmental contamination and intentional use, including occupational exposure. The accumulation of free radicals in the body, due to exposure to xenobiotics and other stressors, leads to a state of oxidative stress and inflammation, favouring the development of diseases with an inflammatory profile, including cancer. The objective of this double-blind randomized placebo-controlled clinical study is to evaluate the effects of supplementation with MASQUELIER® grape seed extract, rich in oligomeric proanthocyanidins, on markers of DNA damage, and on immunological, toxicological and oxidative stress, in addition to the activity of miRNAs, from the collection of peripheral blood from farmers exposed to pesticides, these parameters were compared before and after using the extract. To evaluate DNA damage and genomic instability, the comet assay and the micronucleus technique with cellular cytokinesis block (CBMN - cytome) were performed, to evaluate oxidative stress, the sandwich-type immunoenzymatic assay was performed, for immunological changes, flow cytometry was performed, for toxicological changes, the activities of acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase were determined, and finally for the analysis of miRNAs, microarray was performed.Grape seed extract, supplemented by 77 farmers at a dosage of 200 mg per day, for 8 weeks: reduced structural changes in DNA and the rate of single-strand breaks with the FPG enzyme in the comet assay, and double-strand breaks in the micronucleus test with cell cytokinesis block, reducing the frequency of micronuclei, nucleoplasmic bridges and apoptosis, improved immune system activity, increasing CD4+ T cells and the CD4+ T/CD8+ T ratio, reduced butyrylcholinesterase activity. Therefore, the standardized grape seed extract, in the dosage and period used, was capable of modulating: oxidative damage to DNA and genomic stability, pesticide-induced toxicity, and immunological response, even in individuals subject to constant exposure to pesticides. Future clinical interventions could evaluate dosages and longer periods of time of this supplementation in farmers, in order to reevaluate the parameters that did not give significant differences (such as the total damage index in the comet assay and the mitotic index in the CBMN), or that gave differences that conflict with what was expected in this study (such as miR-4516).

P-022 - ACIDÚRIA GLUTÁRICA TIPO 1 – RELATO DE CASO.

IZABEL NAZIRA NADAF (MÉDICA RESIDENTE DE PEDIATRIA/HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DR. MIGUEL RIET CORRÊA JR./EBSERH/FURG), CRISTIE CICHELLERO (MÉDICA RESIDENTE DE PEDIATRIA/HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DR. MIGUEL RIET CORRÊA JR./EBSERH/FURG), MARLON LUIZ MADERS (MÉDICO RESIDENTE DE NEUROPEDIATRIA/HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), ALDILÁ BATISTA SANTOS DE MATTOS (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DR. MIGUEL RIET CORRÊA JR./EBSERH/FURG), LILIA FARRET REFOSCO (SERVIÇO DE NUTRIÇÃO/HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), VÂNIA PEREIRA OLIVEIRA (SERVIÇO DE NUTRIÇÃO/EBSERH/FURG), GRACE KELLY PESTANA DOS SANTOS (SERVIÇO DE NUTRIÇÃO/EBSERH/FURG), SIMONE DE MENEZES KARAM (FACULDADE DE MEDICINA/HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DR. MIGUEL RIET CORRÊA JR./EBSERH/FURG)

A acidúria glutárica tipo 1 (AG1), é causada por mutações no gene GCDH no cromossomo 19p13.13 que codifica enzima mitocondrial glutaril-CoA desidrogenase, chave nas vias catabólicas dos aminoácidos triptofano, lisina e hidroxilisina, catalisando a conversão de glutaril-CoA em crotonil-CoA. A frequência é 1:30.000 a 1:100.000 nascimentos. É herdada de modo autossômico recessivo. A AG1 ocasiona crises encefalopáticas caracterizadas por injúria aguda e bilateral dos núcleos da base seguida de distúrbios complexos do movimento. Pode haver hipotonia, perda de habilidades motoras, dificuldade alimentar e, às vezes, convulsões. Relatar um caso de acidúria glutárica tipo 1.Revisão de prontuário.Relato do Caso: Menino, DN: 12/02/2020, pais não consanguíneos. Internou aos 5 meses de idade para investigação irritabilidade e choro persistente. Foi retirada dieta, recebeu hidratação e glicose com TIG elevada e foram colhidos exames bioquímicos. Apresentava ADNPM, distonia e macrocefalia. Várias internações posteriores por febre.O diagnóstico foi confirmado por exame molecular, que identificou duas variantes em heterozigose no gene GCDH e caracterizado como forma infantil precoce.Discussão: Crianças afetadas por AG1 são suscetíveis à descompensação metabólica durante episódios de aumento do catabolismo (infecções, trauma ou cirurgia, febre após vacinação). Os pais/cuidadores devem ser informados sobre os sinais iniciais de descompensação e os médicos treinados na aplicação de um regime de emergência: administração parenteral de alta quantidade de calorias na forma de carboidratos e lipídeos, administração parenteral ou por sonda de proteínas, correção de acidose metabólica, L-carnitina. As características laboratoriais da acidemia orgânica incluem acidose metabólica grave com aumento do hiato aniônico, cetose e hiperamonemia. Podem ocorrer hipoglicemia e outras anormalidades associadas à desidratação e evidência de supressão da medula óssea (pancitopenia). A terapia dietética é um ponto importante no manejo da doença, as crianças podem desenvolver normalmente com uma dieta pobre em lisina com administração de uma mistura de aminoácidos fortificada com arginina, livre de lisina, reduzida em triptofano e suplementação oral de carnitina, até os seis anos de idade. Comentários finais: A AG1 ainda não faz parte do Programa de Triagem Neonatal do Brasil, mas está disponível nos laboratórios privados. Sua inclusão possibilitaria o diagnóstico e intervenção terapêutica precoce, reduzindo significativamente o risco de sequelas neurológicas. O tratamento após o início dos sintomas não reverte a disfunção motora existente. O tratamento dietético pode ser relaxado após o período vulnerável ao dano estriatal, ou seja, aos 6 anos. Necessita de avaliação periódica por pediatra, geneticista, nutricionista, neurologista e devido sequelas, necessita fisioterapia motora, terapia ocupacional e fonoterapia.

P-023 - PERFIL CLÍNICO DE GRUPO DE PACIENTES COM POLINEUROPATIA AMILOIDÓTICA FAMILIAR

IZABEL NAZIRA NADAF (MÉDICA RESIDENTE DE PEDIATRIA/HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DR. MIGUEL RIET CORRÊA JR./EBSERH/FURG), LETÍCIA MOURÃO (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DR. MIGUEL RIET CORRÊA JR./EBSERH/FURG), RUBENS CAURIO LOBATTO (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DR. MIGUEL RIET CORRÊA JR./EBSERH/FURG), ANA MARIA HOPPE (MÉDICA NEUROLOGISTA NA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE PORTO ALEGRE), SIMONE DE MENEZES KARAM (FACULDADE DE MEDICINA/HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DR. MIGUEL RIET CORRÊA JR./EBSERH/FURG)

A polineuropatia amiloidótica familiar (PAF) é uma doença hereditária autossômica dominante, caracterizada pela deposição de fibras amiloides nos tecidos, decorrente principalmente de mutações na transtirretina. A mutação mais comum é a p.Val30Met, com início em média na terceira década de vida. Os comprometimentos mais comuns são neuropatia periférica, cardiopatia, nefropatia, alterações gastrointestinais e perda de peso.Descrever o perfil clínico de uma série de casos de pacientes brasileiros diagnosticados com PAF acompanhados no ambulatório de genética médica de um hospital universitário.Trata-se de estudo descritivo e observacional, tipo série de casos, através da revisão de prontuários. Cinco pacientes são sintomáticos, sendo 3 mulheres e 2 homens, em diferentes estágios da doença. Todos os 5 realizam ou já realizaram tratamento com Tafamidis, fármaco indicado para o tratamento de amiloidose associada à transtirretina em pacientes adultos. Os 5 apresentam neuropatia periférica, mas 2 tiveram estagnação da progressão com tratamento. Nenhum deles apresenta cardiopatia. Nos 3 pacientes, que estão em estágio mais avançado verificou-se: alteração gastrointestinal, com alternância de desinteria e constipação, queixas urinárias, com quadros de incontinência e retenção urinária, perda de peso significativa e comprometimento de marcha com necessidade de bengala. Entre esses, 2 pacientes realizam hemodiálise e 1 apresenta disfunção erétil. Além dos pacientes sintomáticos, também foram investigados seus familiares, devido ao caráter hereditário da doença. Foi solicitado teste preditivo para 7 familiares, 3 apresentam a variante p.Val30Met e 4 não. O estudo permitiu traçar o perfil dos pacientes afetados por PAF acompanhados de um hospital universitário no Rio Grande do Sul. Cerca de 40% estagnaram a doença no estágio inicial, devido ao tratamento e 60% estão em estágios mais avançados com comprometimento multissistêmico. Como todos apresentam a mesma variante e possuem ancestrais portugueses, é possível pensar em efeito fundador. Além disso, a investigação possibilitou adequado aconselhamento genético e orientação para as famílias, as quais seguirão em acompanhamento.

P-024 - SÍNDROME DE KABUKI COM HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO E IMUNODEFICIÊNCIA COMUM VARIÁVEL

MARIA ISABEL VALDOMIR NADAF (HUJM-EBSERH-DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA/FM/UFMT), SILEYDE CRISTIANE BERNARDINO MATOS PÓVOAS JUCÁ (HUJM-EBSERH-DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA/FM/UFMT, FACULDADE DE MEDICINA/UNIC), JULIANO COELHO PHILIPPI (HUJM-EBSERH-DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA/FM/UFMT), IZABEL NAZIRA NADAF (MÉDICA RESIDENTE DE PEDIATRIA/HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DR. MIGUEL RIET CORRÊA JR./EBSERH/FURG), BIANCA YUMI TAKANO (FACULDADE DE MEDICINA/UNIC), JULIANA HARUMI TAKANO PEREIRA (FACULDADE DE MEDICINA SÃO LEOPOLDO MANDIC), LÍLLIAN SANCHEZ LACERDA MORAES (FACULDADE DE MEDICINA/CENTRO UNIVERSITÁRIO DE VÁRZEA GRANDE UNIVAG), MARCIAL FRANCIS GALERA (HUJM-EBSERH-DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA/FM/UFMT), OLGA AKIKO TAKANO (HUJM-EBSERH-DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA/FM/UFMT)

A Síndrome de Kabuki (SK) é uma doença multissistêmica, rara, descrita inicialmente no Japão em 1981, foi relatada posteriormente em outros grupos étnicos. A maioria dos casos é SK tipo 1, as mutações ocorrem no gene KMT2D (12q13.12), autossômica dominante (AD). A SK tipo 2 é causada por mutações no gene KDM6A (Xp11.3), herdada em um padrão dominante ligado ao X (XLD).Relatar um caso de Síndrome de Kabuki.Revisão de prontuário.Relato do Caso: Masculino, diagnóstico aos 14 anos, pais não consanguíneos, nasceu a termo, com 3.550g, Apgar 10 no 5º minuto, atraso DNPM. Infecções de repetição desde o nascimento: monilíase oral e perineal, otites, amigdalites, sinusites, diarreias, pneumonia, mastoidite, dermatite, abscessos cutâneos, conjuntivite com celulite periorbitária, cáries dentárias, Covid19 (2021). Outras afecções: hipotireoidismo congênito em tratamento desde 2 meses de vida, rubéola, caxumba, mastoidectomia bilateral, surdez, adenoidectomia, fraturas (braço 1x, mão esquerda 1x), enurese noturna, erupção de dentes permanentes no palato duro, purpura trombocitopênica idiopática (13 anos), glaucoma. Apresenta características dismórficas típicas: face com sobrancelhas arqueadas, fendas palpebrais longas, eversão da pálpebra inferior, ptose palpebral, estrabismo convergente, columela curta, com depressão da ponta nasal, orelhas grandes e displásicas, micrognatia, palato alto, braquidactilia do 5º dedo, almofadas digitais, cifoescoliose e luxação de patela em ambos os joelhos, deficiência mental moderada, cursou com baixa estatura na infância com recuperação na adolescência. Ecocardiograma: distúrbio de condução de ramo direito, extrassístoles supraventriculares. A investigação imunológica diagnosticou Imunodeficiência Comum Variável (8595, IgG, 8595,IgM e 8595,IgA) e CD19 baixos, sendo iniciada reposição endovenosa com imunoglobulina humana. Evolução: melhora das infecções, necessidade intermitente de antibioticoterapia, esplenomegalia grave com plaquetopenia desde 18 anos. Painel genético com apoio da Fundação Jeffrey Modell Foundation) identificou uma variante provavelmente patogênica em heterozigose no gene KMT2D, c.1112+1G>C (Splice donor). Também identificou uma variante patogênica no gene DUOX2, associado ao defeito parcial de organificação do iodeto (AD) e à disormonogênese tireoidiana (AR).Segundo um consenso internacional, o diagnóstico definitivo pode ser feito em um indivíduo de qualquer idade com hipotonia infantil, atraso no desenvolvimento e/ou deficiência intelectual, e um ou ambos dos critérios principais: (1)variante patogênica ou provavelmente patogênica em KMT2D ou KDM6A, e (2)características dismórficas típicas em algum momento da vida. Apesar de apresentar infecções de repetição desde o primeiro ano de vida, somente aos 14 anos foi diagnosticado erro inato de imunidade. Com terapia de reposição com imunoglobulina vem se mantendo estável, com melhora da qualidade de vida.

P-025 - ATAXIA-TELANGIECTASIA POR DELEÇÃO DOS ÉXONS 62-63 DO GENE ATM

MARIA ISABEL VALDOMIR NADAF (HUJM-EBSERH-DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA/FM/UFMT), SILEYDE CRISTIANE BERNARDINO MATOS PÓVOAS JUCÁ (HUJM-EBSERH-DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA/FM/UFMT, FACULDADE DE MEDICINA/UNIC), JULIANO COELHO PHILIPPI (HUJM-EBSERH-DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA/FM/UFMT), IZABEL NAZIRA NADAF (MÉDICA RESIDENTE DE PEDIATRIA/HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DR. MIGUEL RIET CORRÊA JR./EBSERH/FURG), BIANCA YUMI TAKANO (FACULDADE DE MEDICINA/UNIC), JULIANA HARUMI TAKANO PEREIRA (FACULDADE DE MEDICINA SÃO LEOPOLDO MANDIC), LÍLLIAN SANCHEZ LACERDA MORAES (FACULDADE DE MEDICINA/CENTRO UNIVERSITÁRIO DE VÁRZEA GRANDE UNIVAG), MARCIAL FRANCIS GALERA (HUJM-EBSERH-DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA/FM/UFMT), OLGA AKIKO TAKANO (HUJM-EBSERH-DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA/FM/UFMT)

A Ataxia-Telangiectasia (AT) é uma doença autossômica recessiva, causada por uma mutação homozigótica ou heterozigótica composta no gene ATM no cromossomo 11q22. É um gene extenso no cromossomo 11 que contém mais de 150.000 bases do DNA e é organizado em 66 segmentos (éxons) que contêm a codificação da estrutura de seu produto, a proteína ATM (proteína quinase ataxia-telangiectasia-mutada), uma das enzimas envolvidas na resposta de reparo aos danos no DNA. É uma doença rara com prevalência de 1-9/1.000.000 (site https://www.orpha.net/). Clinicamente apresenta ataxia cerebelar, telangiectasias, defeitos imunológicos, predisposição à neoplasias e sensibilidade à radiação ionizante.Relatar um caso de Ataxia-Telangiectasia.Revisão de prontuário.Relato do Caso: Menino, primeira consulta em 11/06/2019 (7 anos 3 meses), filho de pais consanguíneos de 1º grau, nasceu bem com 2.975g, Apgar 9 (5º minuto). Apresenta história de infecções de repetição desde o primeiro ano de vida (otites, diarreias, infecções cutâneas), atraso de desenvolvimento, evoluindo com progressão do quadro clínico neurológico (dificuldade para andar, comer e falar, perda do equilíbrio necessitando de cadeira de rodas), aumento da alfafetoproteína, cariótipo 46,XY e leve comprometimento imunológico celular e humoral (IgA, IgM e IgG sérica normais) sem necessidade de reposição de imunoglobulina. Exame físico: telangiectasias oculares bilaterais, ataxia, disartria, apraxia, dificuldade de falar e engolir, sialorreia. Painel genético realizado no Laboratório Invitae (financiado pela Fundação Jeffrey Modell Foundation) identificou uma variante patogênica em homozigose: ATM Deletion (Exons 62-63). Discussão: Neste caso, a suspeita diagnóstica foi feita pela outra mãe que tinha um filho com AT e que era acompanhado no ambulatório de Erro Inato da Imunidade. Essa mãe que pediu para atendermos este caso. Este caso foi diagnosticado com base nos sintomas e detecção da mutação genética. Na ausência de exame genético, os critérios diagnósticos, segundo ESID (Sociedade Europeia de Imunodeficiência, www.esid.org), o diagnóstico é possível em paciente do sexo masculino ou feminino com ataxia cerebelar progressiva, que apresentem pelo menos 1 dos 4 sintomas: 1) telangiectasia facial ou ocular, 2) IgA pelo menos 2DP abaixo do normal para a idade, 3) alfafetoproteína pelo menos 2DP acima do normal para a idade, 4) aumento de quebra cromossômica após exposição à radiação. Comentários finais: Como não existe tratamento curativo, o envolvimento multiprofissional é importante para proporcionar uma melhor qualidade de vida física, escolar e familiar. É importante a orientação familiar para evitar exames radiológicos desnecessários devido maior facilidade à quebra de cromossomos e defeito no reparo do DNA. Há necessidade de aconselhamento genético pois o risco de ter outro filho ou filha com doença recessiva é de 25%.

P-026 - IMPACT OF EXPOSURE TO PESTICIDES IN GENE EXPRESSION: AN IN-SILICO APPROACH ON CANCER SUSCEPTIBILITY, ENVIRONMENT, AND RISKS FOR FARMERS

MILLER CALDAS BARRADAS (LABORATORY OF MUTAGENESIS, INSTITUTE OF BIOLOGICAL SCIENCES, FEDERAL UNIVERSITY OF GOIAS), ALINE ARANTES DE OLIVEIRA (LABORATORY OF MUTAGENESIS, INSTITUTE OF BIOLOGICAL SCIENCES, FEDERAL UNIVERSITY OF GOIAS), LAURA DE SOUSA LOPES (LABORATORY OF MUTAGENESIS, INSTITUTE OF BIOLOGICAL SCIENCES, FEDERAL UNIVERSITY OF GOIAS), THAYS MILLENA ALVES PEDROSO (LABORATORY OF MUTAGENESIS, INSTITUTE OF BIOLOGICAL SCIENCES, FEDERAL UNIVERSITY OF GOIAS), IANE DE OLIVEIRA PIRES PORTO (RIO VERDE UNIVERSITY (UNIRV, CAMPUS GOIANIA)), DANIELA DE MELO E SILVA (LABORATORY OF MUTAGENESIS, INSTITUTE OF BIOLOGICAL SCIENCES, FEDERAL UNIVERSITY OF GOIAS)

Pesticides have been widely used in Brazilian agriculture since the advent of the Green Revolution, becoming ubiquitous across various crops. However, their extensive application has indirect impacts on non-target organisms, such as humans, resulting in significant risks to public health and the environment. Various studies have connected the exposure to pesticides to human health disorders such as neurological and behavioural alterations, endocrine disorders and even multiple types of cancer. This study aims to evaluate the alterations in biological pathways related to human homeostasis due to pesticide exposure and the associated risks of disease development, particularly cancer. The research was conducted in silico, using data from ongoing studies by the Mutagenesis Laboratory group at the Federal University of Goiás on the pesticide consumption profile of farmers from Goiás, Central Brazil, and the Comparative Toxicogenomics Database (CTD), to identify genes with altered expression due to exposure to the most commonly used pesticides in the state. Subsequently, the lists of genes with increased and decreased expression were analyzed using the Metascape platform to map the molecular pathways potentially affected by pesticides.The results of the statistical analysis of enriched terms, based on the active ingredients of the pesticides, indicated altered expression of several genes, resulting in changes in various molecular pathways essential for cell homeostasis. The active ingredients most correlated with these alterations were atrazine, glyphosate, and paraquat. The molecular pathways affected by gene underexpression include modulation and signaling of apoptosis, regulation of apoptotic signaling by TP53, DNA metabolic processes, and cellular responses to stress. These pathways play a crucial role in maintaining cellular integrity and preventing damage to genetic material. Downregulation of these pathways may result in increased survival of damaged cells and genomic instability, which are key factors in cancer development. When we evaluated genes with increased expression due to exposure to the same active ingredients, we observed the overrepresentation of genes associated with cancer-related pathways, hormonal response, interleukin signaling, and cytokine signaling in the immune system. Anomalous activation of these pathways can promote uncontrolled cell proliferation, immune system evasion, and resistance to apoptosis, contributing to tumor development and progression. Taken together, these alterations suggest a potential mechanism by which exposure to these pesticides may transform a healthy phenotype into a tumoral phenotype, highlighting the importance of stricter pesticide policies to protect public health.

P-027 - ATENDIMENTO A PESSOAS COM DOENÇAS RARAS EM UM SERVIÇO DE GENÉTICA DO SUS: QUEM BUSCA E POR QUÊ?

MARIA YONÁ SILVA CABRAL (PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE, INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE, UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS, MACEIÓ - ALAGOAS), CHRYSTENISE VÁLERIA FERREIRA PAES (SERVIÇO DE GENÉTICA CLÍNICA, HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR ALBERTO ANTUNES, MACEIÓ - ALAGOAS), MARSHALL ÍTALO BARROS FONTES (SERVIÇO DE GENÉTICA CLÍNICA, HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR ALBERTO ANTUNES, MACEIÓ - ALAGOAS), ANA KAROLINA MAIA DE ANDRADE (SERVIÇO DE GENÉTICA CLÍNICA, HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR ALBERTO ANTUNES, MACEIÓ - ALAGOAS), DÉBORA DE PAULA MICHELATTO (SETOR DE GENÉTICA MÉDICA, FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS, MACEIÓ - ALAGOAS), ISABELLA LOPES MONLLEÓ (SETOR DE GENÉTICA MÉDICA, FACULDADE DE MEDICINA, HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR ALBERTO ANTUNES, UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS, MACEIÓ - ALAGOAS)

As doenças raras (DR), consideradas em seu conjunto, acometem cerca de 10% da população mundial. Devido a sua complexidade, representam um grande desafio diagnóstico e de manejo para a saúde pública. No estado de Alagoas, o Hospital Universitário Professor Alberto Antunes vinculado à Universidade Federal de Alagoas, é membro da Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (HUPAA/EBSERH/UFAL). O HUPAA oferece atendimento especializado em genética desde 2004 e conta com uma equipe de três médicos geneticistas e uma enfermeira. Com projeto de centro de referência em DR desde 2016, a instituição ainda não foi habilitada. Em dezembro de 2023, o HUPAA passou a integrar a Rede nAcional de Doenças raRAS (RARAS). Embora nunca habilitado, seu Serviço de Genética Clínica (SGC) é a principal porta de entrada do Sistema Único de Saúde (SUS) para pessoas com DR em Alagoas, tornando-se a maior fonte de informações epidemiológicas sobre essas condições no estado e, por isso, integra a rede RARAS.Caracterizar quem busca e por que busca o atendimento no SGC/HUPAA.Estudo transversal, com análise ambispectiva de usuários do SGC/HUPAA no período de fevereiro de 2021 a março de 2024. Os dados foram compilados e submetidos a análise descritiva. CAAE: 33970820.0.3113.0155Foram atendidos 1.175 indivíduos no período. Destes 16 foram equivocadamente agendados e dois não tinham prontuários acessíveis. Entre os 1.157 indivíduos que compuseram a amostra, 51,6% (n=362) eram do sexo feminino e a idade no primeiro atendimento no SGC variou entre 1 mês e 77 anos. Sobre o motivo da consulta, 92% (n=1.081) buscavam elucidação diagnóstica, 2,8% (n=33) compareceram para investigação de doença genética já diagnosticada na família ou para realização de teste de co-segregação de variante patogênica germinativa ou variante de significado incerto identificada na prole, 1,9% (n=22) para investigação de infertilidade ou abortamento de repetição, e 1,8% (n=21) para aconselhamento genético. Dentre os que buscavam elucidação diagnóstica, 60,2% (n=650) foram diagnosticados com uma doença ou fenótipo raro, 25,2% (n=273) apresentavam doença não rara, 13,8% (n=149) tiveram consulta única na qual não foi possível classificar o fenótipo e 0,8% (n=9) eram hígidos.Dos 1.081 indivíduos que buscaram elucidação diagnóstica, 86,2% (n=932) a obtiveram, os demais necessitam de consultas adicionais para classificação de seu fenótipo. Os dados aqui apresentados poderão subsidiar o desenvolvimento de políticas públicas voltadas para esta população, sendo de extrema importância para a produção de indicadores de saúde, avaliação do impacto dessas doenças no estado. O perfil da demanda do SGC/HUPAA é compatível com um serviço de referência em DR no SUS e sua não habilitação impacta negativamente a jornada assistencial dos pacientes, especialmente quanto ao financiamento de testes diagnósticos e implementação do tratamento.

P-028 - ACESSO A DIAGNÓSTICO NO SERVIÇO DE GENÉTICA CLÍNICA DA UNICAMP (2023-2024)

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 (DEPARTAMENTO DE MEDICINA TRANSLACIONAL – ÁREA DE GENÉTICA MÉDICA E MEDICINA GENÔMICA, FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS,), LUISE LONGO ANGELONI (DEPARTAMENTO DE MEDICINA TRANSLACIONAL – ÁREA DE GENÉTICA MÉDICA E MEDICINA GENÔMICA, FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS,), JÚLIA LÔNDERO HELENO (DEPARTAMENTO DE MEDICINA TRANSLACIONAL – ÁREA DE GENÉTICA MÉDICA E MEDICINA GENÔMICA, FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS,), CARLOS EDUARDO STEINER (DEPARTAMENTO DE MEDICINA TRANSLACIONAL – ÁREA DE GENÉTICA MÉDICA E MEDICINA GENÔMICA, FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS,), 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,)

O Serviço de Genética Clínica (SGC) do Hospital de Clínicas da Unicamp oferece atendimento exclusivamente pelo Sistema Único de Saúde (SUS) e é referência para mais de quatro milhões de habitantes. Este foi habilitado em dezembro de 2019 como Serviço de Referência para Doenças Raras. Portanto, é o momento ideal para reconhecer as necessidades regionais de saúde para diagnóstico e seguimento clínico das doenças genéticas.Caracterizar as necessidades de saúde na população atendida pelo SGC.Estudo descritivo, prospectivo e exploratório. aprovado pelo CEP institucional (CAAE 67851423.7.0000.5404). Foram incluídos indivíduos maiores de idade sem déficit intelectual e responsáveis por indivíduos com déficit intelectual e/ou menores de idade atendidos no SGC. Foi aplicado por meio de entrevista padronizada e previamente validada, efetuada via chamada telefônica ou durante as consultas presenciais com duração média de 34 min.Foram entrevistados 200 participantes entre junho de 2023 e abril de 2024. A média de espera para consulta foi de 12,49 meses. Diagnóstico concluído ocorreu em 87 (43,5%), sendo 23 (26,4%) condições gênicas sem confirmação laboratorial, 19 (21,8%) cromossômicas, 13 (14,9%) outros diagnósticos clínicos e 3 (3,5%) afecções confirmadas por testes moleculares. Dos casos com diagnóstico, 29 (33,4%) dos participantes precisaram de teste genético para conclusão mas não sabiam informar qual. Em relação aos 113 (51,5%) participantes que não possuem diagnóstico, 74 (65,5%) precisam de testes complementares, 46 (40,7%) de exames da rede de atenção à saúde (laboratoriais, radiografias e ressonância magnética), 40 (35,4%) informaram a necessidade de acompanhamento clínico e reavaliação para conclusão diagnóstica, enquanto 21 (18,6%), referiram precisar da avaliação de outros especialistas, especialmente neurologista, com média de espera de 11,78 meses.Discussão: A caracterização do acesso diagnóstico é uma das etapas para desenvolver estratégias visando linhas de cuidados eficientes. Há limitação de diagnósticos confirmados laboratorialmente, o que impacta o aconselhamento genético. A falta de compreensão sobre o quadro clínico e suas implicações pode refletir desconhecimento do processo de investigação ou aconselhamento genético em curso. Existe dificuldade de acesso a exames complementares e especialistas, mostrando falhas no acesso atenção à saúde pública de modo geral. Esta pode não ser particularmente relacionada às doenças genéticas e sim às demandas de saúde dos cerca de 71% da população brasileira que utiliza o SUS. Conclusão: As dificuldades de acesso ao diagnóstico no SGC incluem oferta reduzida de vagas, testes genéticos, outros exames complementares e avaliações especializadas. Há limitação na compreensão de parte dos participantes sobre o teste genético realizado e suas consequências. Os achados podem contribuir para subsidiar propostas para acessibilidade para doenças genéticas na região.

P-029 - DADOS PRELIMINARES DE ESTUDO EXPLORATÓRIO SOBRE ABORDAGEM DA TEMÁTICA DAS DOENÇAS RARAS NA GRADUAÇÃO, E AVALIAÇÃO DO CONHECIMENTO ENTRE ESTUDANTES DE MEDICINA

SANDRA OBIKAWA KYOSEN (DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA, ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA (EPM), UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO (UNIFESP)), FABÍOLA ISABEL SUANO DE SOUZA (DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA, ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA (EPM), UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO (UNIFESP)), ANA MARIA MARTINS (DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA, ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA (EPM), UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO (UNIFESP)), MARIA WANY LOUZADA STRUFALDI (DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA, ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA (EPM), UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO (UNIFESP))

No Brasil define-se como doença rara (DR) aquela que acomete até 65 pessoas para cada 100.000 habitantes. Quase 80% das DR têm causas genéticas, as demais ocorrem por fatores ligados a causas ambientais, infecciosas e imunológicas. Muitos pacientes demoram até 28 anos para ter o diagnóstico de alguma DR desde o aparecimento dos sintomas iniciais, um fator frequentemente citado como decisivo para a demora do diagnóstico, é a falta de conhecimento sobre esse grupo de doenças entre os médicos das diversas especialidades, uma vez que elas não costumam ser abordadas durante o curso de graduação. Portanto, é importante conhecermos como a temática das DR é abordada nos cursos de medicina.Descrever o ensino e o conhecimento sobre DR dos graduandos de medicina do Estado de São Paulo.Estudo exploratório transversal da avaliação do ensino por meio da análise dos projetos pedagógicos do curso (PPC), matriz curricular (MC) ou ementas disponíveis nas páginas oficiais das instituições de ensino superior (IES) na internet, e da avaliação do conhecimento dos estudantes do internato (quinto ou sexto ano da graduação) por meio de um questionário com 32 perguntas sobre o tema, que já foi utilizado em estudos anteriores em outros países. Aprovação no CEP-UNIFESP CAAEE: 67701623.8.0000.5505.Sessenta e cinco IES com graduação em medicina no Estado de São Paulo, distribuídas em 42 municípios, foram incluídas no estudo, com cursos em atividade na época da aprovação pelo comitê de ética. Nenhum PPC, MC ou ementa analisada citava a temática das DR. Trinta e nove internos de IES localizadas em sete diferentes municípios responderam o questionário, Todos responderam que já ouviram falar no termo DR, 30,8% acertaram a sua definição, mas apenas 5,1% acertou qual o número estimado de DR e 28,2% respondeu corretamente qual a faixa etária em que as DR se manifestam com mais frequência. Apenas 28,9% têm conhecimento sobre a Política Nacional de Atenção às Doenças Raras e 23,7% sobre a linha de cuidados às pessoas com DR, ambas do Ministério da Saúde. A maioria dos internos (64%) respondeu que conhece algum paciente com DR, 85,1% considera importante que esse tema seja abordado durante a graduação e 100% respondeu que não se sente ou definitivamente não se sente preparado para atender um paciente com DR.Não há até o presente momento, dados publicados sobre como o tema DR é abordado durante a graduação, e nem sobre o conhecimento acerca das DR entre os estudantes de medicina no Estado de São Paulo, ou no Brasil. Chama a atenção o desconhecimento sobre as políticas públicas para as DR pelos graduandos. Nossos dados reforçam o que já foi declarado por outros pesquisadores, que há a necessidade de agir para modificar a educação sobre DR, principalmente para o médico generalista que na grande maioria das vezes será o primeiro profissional a ser procurado por esse grupo de pacientes, para garantir um diagnóstico de maneira eficiente e no tempo adequado.

P-030 - SÍNDROME DO X FRÁGIL: PREVALÊNCIA DA EXPANSÃO DA REPETIÇÃO CGG DO GENE FMR1 DURANTE O ANO DE 2023 EM UM LABORATÓRIO DE GRANDE CAPILARIDADE NO BRASIL

DÉBORA GREGÓRIO (DB MOLECULAR), PATRÍCIA NISHIMURA (DB MOLECULAR), PRISCILA MACEDO (DB MOLECULAR), LUIZ JANINI (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO), LILIANE VILA NOVA (DB MOLECULAR), KRISTINY IGARI (DB MOLECULAR), ANDREA GOMES (DB MOLECULAR), CARLA SANTOS (DB MOLECULAR)

A síndrome do X frágil (SXF) é causada pela expansão da repetição CGG na região 5´ não traduzida (UTR) do gene do Retardo Mental Frágil 1 (FMR1) localizado no cromossomo X. A variante genética determina o status de portador dos indivíduos pelo comprimento do CGG, sendo classificados como intermediário (45-54 cópias de CGG), pré-mutado (55-199) e mutação completa (>200 cópias de CGG). A mutação é instável, sendo capaz de progredir de um pré-mutação para mutação completa pela transmissão da mãe para o filho. Com o grande avanço na medicina, o uso dos testes moleculares para diagnóstico da SXF está aumentando gradualmente e auxilia também nos estudos epidemiológicos para o entendimento da frequência e a distribuição da SXF no Brasil.Avaliar a prevalência e distribuição da expansão CGG no gene FMR1 em um laboratório de grande porte no Brasil.Avaliamos a prevalência e da expansão CGG no gene FMR1 em 5254 laudos no período de 01/2023 a 12/2023 e sua distribuição geográfica no laboratório de apoio. As sequências obtidas foram analisadas pelo software GeneMapper™ Software 5, versão 5.0. Os resultados foram analisados respeitando a Lei nº 13.709/2018 e garantindo a confidencialidade dos dados dos pacientes. Foram analisados um total de 5254 laudos no período de 01/2023 a 12/2023 no laboratório de apoio de grande capilaridade. Destes laudos, uma maior frequência foi observada em adultos e idosos, apesar que os maiores demandantes de testes foram crianças e recém-nascidos. Houve uma maior frequência das variantes genéticas no sexo feminino, apesar da maior demanda dos testes serem em sexo masculino dos laudos analisados. Além disso, a maior frequência da mutação completa foi encontrada na região centro-oeste (3,86% dos casos) seguido pela região sul (2,45% dos casos). Entre os 5254 laudos analisados no período de 01/2023 a 12/2023 no laboratório de apoio de grande capilaridade, observamos uma maior frequência das variantes genéticas no sexo feminino que discorda das estatísticas atuais, onde a frequência no sexo masculino era 4 vezes maior que no sexo feminino quando se trata de mutação completa. Esses números podem estar se igualando devido ao aumento da pesquisa da variante genética por mulheres grávidas, mulheres que planejam a gestação ou mulheres que buscam a causa da infertilidade ou menopausa prematura. A maior frequência da mutação completa foi encontrada na região centro-oeste (3,86% dos casos) seguido pela região sul (2,45% dos casos). Os achados mutado completo deste estudo, diferem da maioria dos estudos de prevalência pois foram baseados em diferentes populações, tratando-se de dados compilados a partir de um laboratório clínico. Há poucos estudos na literatura sobre a distribuição e frequência da SXF na população brasileira, neste caso são necessários mais estudos para um melhor entendimento.

P-031 - ESTUDO DE FREQUÊNCIA DE TRIALELIAS NA ROTINA DE VÍNCULO GENÉTICO EM UM LABORÁTORIO DE GRANDE PORTE

CAROLINE MITIHE HOSOYA OMENA (DB MOLECULAR), PATRICIA YOSHIE NISHIMURA (DB MOLECULAR), CARLA ADRIANA DOS SANTOS (DB MOLECULAR), LILIANE GONCALVES VILA NOVA (DB MOLECULAR), KRISTINY TOMI IGARI (DB MOLECULAR), LUIZ MARIO RAMOS JANINI (DB MOLECULAR), ANDREA ALFIERI GOMES DA SILVA (DB MOLECULAR)

A presença de trialelias nas análises de perfis genéticos por eletroforese capilar nos exames de investigação de paternidade tem se tornado um cenário presente na rotina do laboratório. Os alelos representados por um indivíduo diploide têm sua origem um alelo materno e o outro alelo paterno. Em alguns casos, é possível visualizar a presença de um terceiro alelo, após análise do eletroferograma. Onde em um único locus pode ser evidenciado os três picos de fluorescência, caracterizando uma trialelia. A presença de três alelos nestes marcadores pode ser causada por duplicações genéticas em tandem ou não em uma região especifica, caracterizando uma trissomia parcial, ou erros de segregação mitóticas ou meióticas resultando em trissomia completa e até mesmo pela presença destes fenômenos em apenas alguns grupos celulares, caracterizando mosaicismos e/ou quimerismosAvaliar as trialelias na rotina de um laboratório de grande porte no teste de vínculo genético, correlacionando com achados em literatura. Para realização do estudo realizou-se o levantamento de resultados de Janeiro de 2023 até Maio de 2024 pelo software de gerenciamento de dados da rotina de vínculo genético. Foram avaliados 22 marcadores voltados para regiões repetitivas do genoma humano utilizados para a aplicação de identificação humana. Do total de 44976 perícias (108.797 amostras) analisadas durante o período estudado, foram encontradas 106 perícias totalizando 114 amostras (0,1%) contendo a presença de trialelias. A frequência das trialelias por marcador genético em relação ao total de amostras que apresentaram trialelia foi a seguinte: D3S1358, D1S1656 e D5S818 (0,88%), D2S441, PENTA E, D16S539, D18S51, CSF1PO, vWA e D19S43 (1,75%), D10S1248 e D13S317 (2,63%), FGA (6,14%), PENTA D (21,93%), D21S11(14,04%) e TPOX (37,72%). Não foi encontrada a presença de trialelias nos marcadores D2S1338, THO1, D7S820, D8S1179, D12S391 e D22S1045 durante o período estudado. A distribuição dos 3 alelos no marcador TPOX na população estudada foi: 26 amostras (8,10,11), 9 amostras (8,10,12), 4 amostras (9,10,11), 1 amostra (9,10,12), (6,8,10), (6,10,11) e (7,8,10).O marcador que apresentou maior frequência de trialelia foi o TPOX com 43 amostras do total de 108.797 amostras. Se calcularmos a frequência de trialelia no TPOX em relação ao total de perícias analisadas teremos 0,04%. Não foram encontrados estudos de frequência trialélica para os demais marcadores encontrados neste trabalho. Apesar da presença da trialelia não estar relacionada à análise do vínculo genético a que se propõe o teste, esta é um evento genético que ocorre com determinada frequência na rotina laboratorial e que pode predizer possíveis alterações no número de cópias nas regiões alvo.

P-032 - EVALUATION OF DNA DAMAGE, NUCLEAR ALTERATIONS AND MCP-1 IN PERIPHERAL BLOOD OF INDIVIDUALS DESIGNATION TO BARIATRIC SURGERY

SHARBEL MALUF (UFSC), NATALI CARDOSO (UFSC), MELISSA ALCÂNTARA (UFSC), MARIA LUIZA ROSA (UFSC), FABIOLA MONTEIRO (UFSC), EMERSON MARQUES (UFSC)

Obesity is a worldwide health problem that has been growing over the years, having a multifactorial etiology, being associated with several comorbidities. It is related to a chronic inflammatory process and studies show an increase in reactive oxygen species in obese individuals. Thus, the states of inflammation and oxidative stress may contribute to mechanisms associated with tumor development and maintenance, contributing to genomic instability, which corroborates studies that show a correlation between obesity and different types of cancer. There are different therapeutic approaches to promote weight loss, but bariatric surgery is the methodology that demonstrates greater effectiveness in weight reduction and metabolic improvement in individuals with comorbid obesity.Thus, the aim of this study is to evaluate genomic instability and Monocyte Chemoattractant Protein-1 in individuals that was designation to bariatric surgery and to compare with healthy control subjects. Peripheral blood samples were collected from 74 individuals 36 referred for bariatric surgery (case group) and 38 eutrophics (control group). The genomic instability was evaluated to CBMN-Cytome and comet assay. The inflammatory state was evaluated by MCP-1 serum concentration through the ELISA.Females were predominant in both groups, with 80.6% in the case group and 84.2% in the control group, the media of age was 43.7±9.3 years in the case group and 40.6±10.0 in the control group. In the case group 97.2% of individuals had some comorbidity, and 75.0% had hypertension, 63.9% type 2 diabetes mellitus, 41.7% dyslipidemia 36.1% sleep apnea, 30.6% joint pain and 19.4% steatosis. The serum concentration of MCP-1 was increased in the case group, when compared to the control ($P<0.001$) and in the case group there was an increase in MCP-1 in individuals who had increased weight in the last year when compared to those who lost weight ($P=0.001$) or remained stable ($P=0.005$). From the comet assay, it was observed that the total DNA damage was increased in the individuals of the case group, when compared to the control ($P<0.001$). As for CBMN, there was an increase in MN ($P=0.007$), NPNP ($P=0.001$), NBUD ($P<0.001$) and necrotic cells ($P=0.028$), while the IDN was decreased in case group ($P<0,001$).The inflammatory process that occurs in obesity, increases macrophages in adipose tissue, increasing the serum concentration of MCP-1. The inflammatory process exacerbated in obesity contributes to the generation of DNA damage before and after the repair mechanism, which increases the risk of cancer development in individuals with obesity.

P-033 - ANÁLISE DE MARCADORES BIOQUÍMICOS, ALTERAÇÕES NUCLEARES E DANOS AO DNA NO LÍQUIDO AMNIÓTICO E SANGUE MATERNO E SUA CORRELAÇÃO COM ALTERAÇÕES CROMOSSÔMICAS E MALFORMAÇÕES FETAIS

LETÍCIA PACHECO (UFSC), NATALI CARDOSO (UFSC), MELISSA ALCÂNTARA (UFSC), SHARBEL MALUF (UFSC)

Gestational period is accompanied by important physiological, hormonal and biochemical changes that allow an ideal state to be reached for both the mother and the embryo/fetus. When pregnancy deviates from its expected course, some markers can be used to assess these changes. Amniotic fluid, as it is in direct contact with the embryo/fetus, is an important tool for prenatal diagnostic procedures. Biochemical markers such as alpha-fetoprotein, homocysteine, vitamin B12 and folate have been studied regarding their participation in the occurrence of foetal malformations. Karyotype determination is the standard analysis for diagnosing genetic abnormalities, while genomic instability can be measured using comet and micronucleus techniques. Thus, the objective of this work was to verify the possible correlation between biochemical markers and DNA damage in amniotic fluid (LQAM) and maternal blood, from pregnant women with foetal malformations (GMF), undergoing amniocentesis.Inflammatory markers were quantified in blood and amniotic fluid and their correlation with markers of DNA damage was verified in the groups studied. Results showed that of the 67 karyotypes, 34 presented some alteration. There was no folate or vitamin B12 deficit in groups studied. Alpha-fetoprotein showed a negative correlation between serum and amniotic fluid, while vitamin B12, folate and homocysteine showed a positive correlation. Alpha-fetoprotein levels were higher in the amniotic fluid of pregnant women with foetuses with trisomy 13 and 18 compared to 21. The total rate of DNA damage in blood was higher in GMF group compared to pregnant control (GC) and non pregnant (NG) groups. Amniotic fluid cells showed greater damage compared to lymphocytes in the PFM group. The PFM group showed an increase in micronuclei compared to the GCand NG groups. Inflammatory markers showed higher concentrations of MCP-1 and IL-1946, in blood of GMF group compared to PC. IL-6 and MCP-1 showed higher concentrations in the amniotic fluid. TNF-945,, IL-1946, and IFN-947, showed higher concentrations in plasma. IL-10 did not differ. In blood, a negative correlation was found between IL-1946, and NBUD and a positive correlation between IL-6 and IL-1946, with nuclear division index. In amniotic fluid, a positive correlation between gestational age (IG) and homocysteine and IFN-947, was observed. Comet assay and MN frequency indicate a high incidence of genotoxic effects in pregnant women with foetal malformations and their foetuses.These results allow us to question whether the presence of any malformation leads to increased DNA damage, or whether the predisposition to damage favored the occurrence of malformations. The presence of aneuploidies corroborates the increase in inflammatory process, as observed in blood concentrations of MCP-1 and IL-1946, in GMF.

P-034 - MAPEAMENTO GEOGRÁFICO E DEMOGRÁFICO DA SÍNDROME DE EDWARDS NO BRASIL

MAYRA RAYANE XUMERLE (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO (UFMT)), GLENDA VARÃO ALMEIDA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO (UFMT)), 8288,GABRIEL THOMÉ STREICHER SOUZA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO (UFMT)), GABRIELA SEGURA LANDIM (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO (UFMT)), GABRIEL ROBERTO SODRÉ (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO (UFMT)), JAMILLE AWAWDEH PIRES DA ROCHA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO (UFMT)), FERNANDA RIZZIERI YAMANAKA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO (UFMT)), LUIZ EDUARDO SANTOS CALI (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ (UNIC)), GABRIELLA RENATA SALLES (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO (UFMT)), NYCOLLAS DE OLIVEIRA MORAES SANTOS ABREU (UNIVERSIDADE DO ESTADO DE MATO GROSSO (UNEMAT)), VINICIUS DE MORAES LEITE (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO (UFMT)), YANA BALDUÍNO DE ARAÚJO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO (UFMT))

A Síndrome de Edwards, ou trissomia do cromossomo 18, descrita pela primeira vez em 1960, é a segunda trissomia autossômica mais comum, após a síndrome de Down. Sua prevalência é de aproximadamente 1 em 3.500 a 8.500 nascimentos, com maior incidência no sexo feminino (3:1). Esta síndrome inclui mais de 130 anormalidades diferentes, como defeitos cardíacos congênitos, microcefalia, características faciais distintas, tais como baixa implantação auricular, micrognatia, hipertelorismo e ptose, além de deformidades das mãos e pés, como punhos cerrados e pés em formato de mata-borrão. Descrever o mapeamento geográfico e demográfico da da Síndrome de Edwards no Brasil entre 2012 e 2022.Trata-se de um estudo do tipo descritivo e longitudinal que utilizou dados do Sistema de Informações de Nascidos Vivos (SINASC) entre 2012 a 2022, e, a partir destes, foi descrita a distribuição geográfica dos casos nas regiões do país, calculado a prevalência dos casos da Síndrome de Edwards pelo número de nascidos vivos no mesmo período. A diferença da prevalência entre os sexos também foi descrita. Para a discussão dos achados foram utilizados artigos científicos encontrados na plataforma SCIELO. A partir dos dados obtidos pelo SINASC, constatou-se que, entre 2012 e 2022, a Síndrome de Edwards não específica foi diagnosticada em 1137 indivíduos e apresentou um crescimento de 45% em diagnósticos que foi refletido em todas as regiões do país. Nesse ínterim, 82% dos diagnósticos para a síndrome foram dados nas regiões Sudeste e Sul. Em relação à razão entre o número de casos e a quantidade de nascidos vivos por residência materna, viu-se que as regiões podem ser dispostas em ordem decrescente de ocorrência da seguinte forma: Sul, Sudeste, Centro-Oeste, Nordeste e Norte. Demograficamente, todavia, os dados fornecidos pelo SISNAC se limitam a apenas 2012 e 2013, apresentando um total de 34,7% do sexo masculino atingido pela anomalia em comparação com 65,3% do feminino. No contexto desse apontamento, é válido ressaltar que muitas pesquisas indicam um mau prognóstico para os nascidos vivos com Síndrome de Edwards constatada. Rosa RF e seus colaboradores explicam que, entre os recém-nascidos com tal trissomia, de 55 a 65% morrem ainda na primeira semana de vida e de 5 a 10% resistem somente até completarem um ano. Quanto ao estudo dos casos com base no sexo dos acometidos, houve dificuldade na análise, pois os dados expostos na plataforma SINASC considerando essa variável são limitados até 2013. Entretanto, nos dois anos passíveis de investigação, nota-se o predomínio do sexo feminino nos diagnósticos em uma proporção aproximada de 2:1 em relação ao sexo masculino.A Síndrome de Edwards apresenta elevada prevalência em todo o mundo e é diagnosticada com mais frequência no Sudeste e no Sul do Brasil. Além disso, em razão da complexidade das manifestações associadas, a mesma frequentemente relaciona-se a maus prognósticos.

PÔSTER DESTAQUE

P-035 - 88 GERMLINE PATHOGENIC VARIANTS IDENTIFIED IN 3100 SUSPECTED PATIENTS OF HBOC

DIEGO MIGUEL (ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA), RAFAEL CARVALHO (ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA), RODRIGO AMAZONAS SAMPAIO (ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA), LUÍZA COSTA (ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA), POLIANNA CERQUEIRA (ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA), MARIA EDUARDA ALVES (ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA), DAVID CARVALHO (ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA), IZA CRISTINA SALLES (ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA)

Cancer results from accumulated genetic mutations, however, some mutations may originate from a hereditary germline, promoting malignant cell growth. Genetic variants in genes of high and moderate penetrance cause Hereditary Breast and Ovarian Cancer (HBOC) Syndrome. In the State of Bahia, admixture may affect hereditary genetic patterns, requiring a greater number of studies to improve the diagnosis and treatment of hereditary cancer in this geographic region. To describe the quantity, frequency, and characteristics of germline pathogenic variants in genes associated with HBOC Syndrome in Bahia. This is a cross-sectional observational study of genetic data obtained from a sample of 3100 probands referred for germline genetic evaluation due to high suspicion of HBOC Syndrome in Bahia. Twelve of the most internationally recognized as often genes were selected for sequencing analysis by NGS panel (ATM, BARD1, BRCA1, BRCA2, CDH1, CHEK2, PALB2, PTEN, RAD51C, RAD51D, STK11 and TP53). Among the 3100 probands, 47 P/LP distinct variants of BRCA1 and BRCA2 were identified in 139 (4.5%) individuals, with 81 (58%) in BRCA1 and 58 (42%) in BRCA2. There were 41 distinct P/LP variants in non-BRCA1/2 genes distributed within a hundred probands (3.2%), of which PALB2 (37%), ATM (15%) and CHEK2 (12%) were the most frequently mutated genes. Recurrent variants have been identified in BRCA1, BRCA2, PALB2, RAD51C and PTEN. Novel pathogenic variants have been found in the ATM (c.5822_5823insCTTG) and BRCA2 (c.607dupA and c.156dupT) genes.In this study, the prevalence of pathogenic variants was comparable to what is found worldwide. The largest contribution of pathogenic mutations involved, respectively, the BRCA1, BRCA2, PALB2, CHEK2 and ATM genes, while the TP53 gene had a relatively lower contribution than previously observed in other Brazilian regions. We also observed a notable occurrence of recurrent variants, needing further investigation into their founder effects. Understanding the mutational patterns within the studied population provides opportunities for enhancing the clinical handling of hereditary cancer at Bahia, Brazil.

P-036 - NOVAS VARIANTES GERMINATIVAS PATOGÊNICAS EM TSC1 E TSC2 ASSOCIADAS A ESCLEROSE TUBEROSA NA BAHIA

DIEGO SANTANA CHAVES GERALDO MIGUEL (EBMSP), DAVID BASTOS OLIVEIRA DINIZ CARVALHO (EBMSP), LUÍZA CAJADO COSTA (EBMSP), RAFAEL NASCIMENTO DE CARVALHO (EBMSP), RODRIGO AMAZONAS SAMPAIO (EBMSP), MARIA EDUARDA AMORIM VIEIRA ALVES (EBMSP), POLIANNA MASSA CERQUEIRA (EBMSP), IZA CRISTINA SALLES DE CASTRO (EBMSP)

O Complexo da Esclerose Tuberosa (CET) possui incidência estimada de 1:10.000 habitantes, tem expressividade variável e penetrância completa, apresentando uma grande variabilidade fenotípica, o que, muitas vezes, dificulta seu diagnóstico. A grande maioria dos casos é proveniente de uma variante patogênica nos genes TSC1 e TSC2. A doença se caracteriza pelo desenvolvimento de tumores benignos - os hamartomas - que podem causar deficiências funcionais aos órgãos acometidos e pelas hamartias, uma malformação focal caracterizada pela desorganização tecidual. Dito isso, torna-se vantajoso aprofundar a compreensão das variantes patogênicas germinativas relacionadas aos genes TSC1 e TSC2, já que é um passo fundamental para o entendimento da relação genótipo-fenótipo dos pacientes com CET na Bahia. Descrever as principais características das variantes patogênicas germinativas em TSC1 e TSC2 associadas à Esclerose Tuberosa no estado da Bahia. Trata-se de um estudo observacional, de corte transversal e descritivo de dados genômicos de uma amostra de 3100 indivíduos encaminhados para avaliação genética germinativa com alta suspeita clínica realizada por seus respectivos médicos assistentes. O critério de inclusão utilizado para selecionar os dados genômicos foi a presença de uma variante patogênica em pelo menos um dos genes da esclerose tuberosa, TSC1 ou TSC2.Das 3.100 análises realizadas, foram identificadas variantes patogênicas ou provavelmente patogênicas de TSC1 e TSC2 em 11 (0,35%) indivíduos, sendo que desses, 4 (36,4%) foram em TSC1 e 7 (63,6%) foram em TSC2. Nove distintas variantes nos genes associados à Esclerose Tuberosa foram identificadas, sendo que a de maior prevalência foi uma variante em TSC2, c.4298C>A, encontrada em três indivíduos. Há 3 variantes (TSC1:c.718dupC e c.1289dupC, TSC2:c.3499_3524dup) que nunca haviam sido descritas na literatura. A proporção de variantes patogênicas em TSC1 e TSC2 que foi encontrada em nossa amostra (1:2,5) diverge da proporção descrita na literatura (1:4-5). Ademais, foram identificadas três variantes novas (33% do número de variantes encontradas), que possivelmente são oriundas da população baiana (Efeito fundador). Dessa forma, os pacientes de tal Estado devem ser investigados individualmente no estudo das variantes patogênicas relacionadas à Esclerose Tuberosa para promover avanços no cuidado à saúde para essa população. Novos estudos, correlacionando os quadros clínicos apresentados por estes indivíduos, serão necessários para estimar correlação genótipo-fenótipo.

P-037 - SÍNDROME KOLLEN DE VRIES E DIABETES MELLITUS TIPO 1: UMA ASSOCIAÇÃO POSSÍVEL

FERNANDA ARAUJO ROMERA (UNIFESP), EDUARDO PERRONE (UNIFESP)

A síndrome de Koolen de Vries (SKV) foi descrita em 2006 em 3 indivíduos com deficiência intelectual e dismorfias faciais típicas apresentando microdeleção 17q21.31. Caracteriza-se por deficiência intelectual moderada a grave, hipotonia na infância e comportamento amigável. Desvios fenotípicos prevalentes são fronte alta e larga, rosto alongado, fissuras palpebrais ascendentes, epicanto, nariz bulboso, orelhas grandes e proeminentes. Voz anasalada pode estar presente em 50% dos casos. É postulada possível associação entre a SKV e doenças autoimunes. Relatamos o caso de um paciente colombiano com SKV portador de diabetes mellitus tipo 1(DM1).Paciente do sexo masculino, 12 anos, filho de casal não consanguíneo e natural da Colômbia. Nascido a termo, sem intercorrências pré, peri e neonatais. Evoluiu com atraso do neurodesenvolvimento psicomotor global, deficiência auditiva neurossensorial bilateral e deficiência intelectual não quantificada. Aos 8 anos de idade foi diagnosticado com hipotireoidismo e DM1. Ao exame físico, apresentava fenda palpebral oblíqua ascendente, nariz bulboso, hipoplasia de face média, orelhas grandes e protrusas, acantose, unhas em vidro de relógio em mãos e pés e voz anasalada. Investigação complementar revelou ressonância magnética de crânio com hipoplasia de corpo caloso. Cariótipo com resultado 46,XY e Low Pass Genome que mostrou deleção de 500kb no braço longo do cromossomo 17, envolvendo os genes MAPT e KANSL1 - seq[GRCh38]17q21.31(45625365_46125364)x1, confirmando o diagnóstico da SKV. Não há história familiar semelhante de DM1 e/ou hipotireoidismo.Paciente apresenta fenótipo compatível com SKV, corroborando com alteração genômica evidenciada. Além disso, evoluiu com manifestação de DM1, sendo o primeiro caso na família. O levantamento literário sobre doenças autoimunes relacionadas ao diagnóstico de SKV são escassos, no entanto, há relatos que correlacionam a síndrome ao hipotireoidismo, vitiligo e doença de Addison. A busca por estudos focados em DM1 mostrou relatos de pacientes que eram portadores da Síndrome de Koolen de Vries. Não foram encontrados estudos com foco primário na Síndrome de Koolen de Vries que relatassem pacientes portadores de DM1.Em revisão de literatura foram encontrados estudos que relacionam a síndrome com doenças metabólicas e doenças autoimunes, no entanto, a relação com DM1 nunca foi discutida. Uma vez que DM1 é primariamente autoimune, é possível que as duas condições estejam correlacionadas e que uma causa genética primordial possa explicar tal associação. Embora não sejam achados cardinais da SKV, sugerimos por meio deste relato de caso e de revisão de literatura, que a presença de doenças autoimunes, incluindo também DM1, possam fazer parte do espectro da síndrome.

P-038 - PERFIL CLÍNICO DE PACIENTES COM SUSPEITA DE SÍNDROME DE DRAVET ATENDIDOS NO AMBULATÓRIO DE NEUROLOGIA DE UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO

HELEN LUIZA SILVESTRINI (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ (UNIC)), CARLOS HENRIQUE DE LUCENA BORGES (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ (UNIC)), GABRIELA MACHADO TRISTÃO (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ (UNIC)), GUILHERME BORGES SOARES (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ (UNIC)), IGOR FONTOURA BAGANHA (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ (UNIC)), LARISSA BACELAR GARCIA (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ (UNIC)), LETÍCIA LAGE SILVA (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ (UNIC)), MARCO AURÉLIO RIBEIRO DE SILVA (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ (UNIC)), MARYAM YEHYA GHALFI (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ (UNIC)), PAULO MOISES PEREIRA DE OLIVEIRA (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ (UNIC)), PRISCYLLA DE OLIVEIRA (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ (UNIC)), VITÓRIA AMÁBILI LAURINDO ROSSATO (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ (UNIC)), , VITORYA CRISTINA SILVA SOUZA IORI (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ (UNIC)), RAFAELLA RESPLANDE XAVIER (HOSPITAL GERAL UNIVERSITÁRIO DE CUIABÁ (HGU)), HELOISE HELENA SIQUEIRA BORGES (HOSPITAL GERAL UNIVERSITÁRIO DE CUIABÁ (HGU))

A Síndrome de Dravet é uma encefalopatia epiléptica rara, associada principalmente ao gene SCN1A, que é responsável por codificar as proteínas do canal de sódio voltagem dependente do tipo alfa 1. A patologia é clinicamente caracterizada por uma forma de epilepsia que se manifesta a partir de crises convulsivas febris complexas em crianças durante o primeiro ano de vida, inicialmente com DPNM adequado, que progride para epilepsia refratária ao tratamento e com regressão psicomotora. Inicialmente não há alterações notáveis no eletroencefalograma e na ressonância magnética, embora estas possam surgir de acordo com a frequência dos eventos epilépticos. A análise genética, apesar de não ser obrigatória para determinar o diagnóstico, desempenha um papel significativo. O padrão das crises pode variar conforme a idade, sendo as formas mioclônica, ausência, focal e tônico-clônica generalizada as mais comuns. O padrão tônico é incomum em pacientes com Síndrome de Dravet. Caracterizar o perfil das crises epilépticas dos pacientes com suspeita de Síndrome de Dravet atendidos no ambulatório de neurologia do Hospital Geral Universitário em Cuiabá-MT no ano de 2023, e correlacionar com os fatores associados à patologia.Trata-se de um estudo retrospectivo e descritivo dos sinais e sintomas apresentados por três pacientes atendidos com suspeita de Síndrome de Dravet. Os dados foram obtidos através dos prontuários dos pacientes e analisados de acordo com as seguintes variáveis: primeira crise antes ou depois do 1° ano de vida, crise precedida por febre, padrão da epilepsia, alterações no eletroencefalograma, regressão psicomotora e refratariedade ao tratamento com anticonvulsivantes. Após a coleta, os dados foram dicotomizados e analisados por meio de uma planilha do Excel.Foram analisados 3 pacientes, sendo todos do sexo feminino, média de idade 16 anos, a primeira crise ocorreu aos 3 dias de vida, 6 meses e aos 2 anos. O padrão de crise com maior frequência do grupo analisado foi o tônico-clônico generalizado (66,7%) seguido pela crise de ausência (33,3%). Alterações no eletroencefalograma foram descritas em dois pacientes, enquanto um não obteve anormalidades visíveis. Todos os pacientes que compuseram a amostra foram caracterizados com regressão psicomotora e refratariedade ao tratamento com 3 anticonvulsivantes.A Síndrome de Dravet é uma condição progressiva, associada a um prognóstico desfavorável tanto no aspecto cognitivo quanto motor, com altas taxas de morbidade. A identificação das crises e diagnóstico precoce podem ajudar a otimizar o tratamento, possibilitar o aconselhamento genético e melhorar os resultados a longo prazo.

P-039 - NOVAS VARIANTES DE SMPD1: POSSÍVEIS CORRELAÇÕES GENÓTIPO-FENÓTIPO NA ASMD

MATHEUS MOURA FARIA (UNICESUMAR), CAMILY VITÓRIA BORTOLATO PELOSI (UNICESUMAR), EMANUELLA GUIZELIN DOS SANTOS FERMO (UNICESUMAR), ARTHUR ARENAS PÉRICO (UNICESUMAR)

A deficiência de esfingomielinase ácida (ASMD) é uma condição genético-metabólica causada por variantes patogênicas ou provavelmente patogênicas no gene SMPD1. A ASMD possui herança autossômica recessiva e resulta no acúmulo de esfingomielina nos lisossomos. Clinicamente podemos dividir essa condição em três apresentações. A Doença de Niemann-Pick (NPD) do tipo A é a mais crítica, afetando o Sistema Nervoso Central, com evolução neurodegenerativa e óbito nos primeiros anos de vida, na maioria dos casos. A NPD do tipo B é definida como uma doença visceral multissistêmica, de fenótipo heterogêneo, manifestando principalmente hepatoesplenomegalia e comprometimento pulmonar, sem envolvimento neurológico. Por fim, NPD tipo A/B é a forma intermediária, apresentando envolvimento neurológico, geralmente de início mais tardio, e visceral.Paciente masculino, 1 ano e 8 meses, filho de pais não consanguíneos, fruto de uma gestação sem intercorrências, com desenvolvimento neuropsicomotor adequado até os 6 meses de vida. Nesse período, observou-se uma interrupção na progressão dos marcos motores e, aos 7 meses, foram evidenciadas hepatoesplenomegalia e dislipidemia, levantando a hipótese de uma doença genético-metabólica.Diante disso, foi realizado um Painel Genético de Doenças Tratáveis, o qual identificou duas variantes em heterozigose composta no gene SMPD1, classificadas como de significado incerto (VUS), c.1364A>C (p.Gln455Pro) e c.1403T>C (p.Phe468Ser). Em seguida, para melhor elucidação, foi realizada a determinação da atividade da esfingomielinase ácida, a qual estava reduzida (0,09 mcmol/L/H. VR de 1,02 a 17,37 mcmol/L/H). A avaliação oftalmológica não evidenciou mancha vermelha cereja na mácula da retina. Frente aos resultados dos exames, juntamente com análise do quadro clínico, o paciente foi diagnosticado com Doença de Niemann-Pick tipo A/B e atualmente está em tratamento com Terapia de Reposição Enzimática (TRE) da Alfaolipudase.Esse relato de caso evidencia a importância da realização pareada de exames moleculares com as dosagens de atividades enzimáticas, no contexto de uma doença genético-metabólica. A confirmação diagnóstica só foi possível após a identificação da baixa atividade enzimática. Assim, as duas novas variantes encontradas possuem efeito deletério. Considerando o bom prognóstico neurológico, pode-se sugerir uma possível correlação genótipo-fenótipo, onde o fato de serem variantes missense justifique ao menos em partes um comprometimento neurológico não tão significativo. Por fim, o paciente teve boa tolerabilidade ao início da TRE de Alfaolipudase, sem efeitos adversos reportados, encontrando-se ainda em fase de escalonamento. Assim, a relevância do diagnóstico precoce permitiu o início imediato do tratamento, colaborando para uma maior qualidade de vida.

P-040 - ANÁLISE DAS VARIANTES GENÉTICAS GERMINATIVAS EM NF1 E NF2 CAUSADORAS DE NEUROFIBROMATOSE NA BAHIA

DIEGO SANTANA CHAVES GERALDO MIGUEL (ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA), LUÍZA CAJADO COSTA (ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA), RODRIGO AMAZONAS SAMPAIO (ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA), RAFAEL NASCIMENTO DE CARVALHO (ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA), MARIA EDUARDA AMORIM VIEIRA ALVES (ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA), POLIANNA MASSA CERQUEIRA (ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA), DAVID BASTOS OLIVEIRA DINIZ CARVALHO (ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA), IZA CRISTINA SALLES DE CASTRO (ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA)

A relação das variantes genéticas patogênicas com as manifestações fenotípicas ainda é, em muitos aspectos, desconhecida no que se refere à neurofibromatose. Nesse contexto, a análise dessas variantes é extremamente relevante, pois se constitui alicerce fundamental para a compreensão e manejo da doença.O objetivo deste estudo é descrever e relatar as variantes patogênicas germinativas de NF1 e NF2 associadas à neurofibromatose na Bahia.Trata-se de estudo em corte transversal observacional analítico de caráter descritivo. A amostra estudada se baseia nos dados genéticos obtidos de painel de sequenciamento de 37 genes associados a cânceres hereditários oriundos de 3.100 probandos encaminhados para este teste genético após serem triados por seus médicos assistentes. Selecionamos as características principais das variantes patogênicas e provavelmente patogênicas encontradas no período de agosto de 2017 a maio de 2023 em laboratório privado de médio porte em Salvador/Bahia.Dentre os 3100 indivíduos, foram identificadas variantes patogênicas em heterozigose nos genes NF1 ou NF2 em 19 (0,6%), sendo 18 relacionados com NF1 e apenas um com NF2. Foram encontradas 14 variantes distintas de NF1, sendo a variante c.5425C>T a de maior prevalência (3 indivíduos). Em NF2, foi identificada apenas a variante c.829del, nunca descrita na literatura. Além disso, foram encontrados 4 pacientes com variantes patogênicas novas no gene NF1.O estudo constatou, na população do estado da Bahia, encaminhada para a realização do painel genético de câncer, a frequência amostral de NF1 de 1:172 probandos, sendo sua prevalência variando de 1:2000-3.500 habitantes, dependendo da população estudada. Além disso, a frequência amostral de NF2 foi de 1:3100 probandos, sendo sua prevalência estimada em 1:50.000 indivíduos. Essas prevalências encontradas estão dissociadas da realidade mundial, pois a amostra foi selecionada por uma equipe de médicos especialistas que encaminharam apenas os pacientes com forte suspeita clínica para testagem genética. Com isso, faz-se necessário realizar novos estudos para ampliar a amostra e associá-la a variáveis clínicas, a fim de detectar possíveis fatores preditores de prognóstico e resposta terapêutica.

P-041 - ANÁLISE CLÍNICA DOS PACIENTES COM CÂNCER PEDIÁTRICO ATENDIDOS EM UM HOSPITAL DE REFERÊNCIA NO MATO GROSSO

ELIAS MENDES LEAL NETO (UNIVAG), ANNE BEATRIZ LEAL YAMASSAKI (UNIVAG), ALINE QUEIROZ DE SENE (UNIVAG), JULIA NANI SCAFFI (UNIVAG), RENATA SAUER BUENO (UNIVAG), MARIANA ROSA SOARES (UNIVAG/UFMT), AMANDA CRISTINA DE SOUZA ANDRADE (UFMT), WANDERLEI ANTONIO PIGNATI (UFMT)

Os tumores em crianças e adolescentes, apresenta-se como uma doença multifatorial, que advém de alterações genéticas, entre elas amplificação gênica, mutações de ponto, inserções virais e modulações epigenéticas que culminam em um crescimento acelerado de células neoplásicas no período embrionário e nos primeiros anos de vida.Identificar o perfil clínico e tratamento de cânceres pediátricos de pacientes atendidos em um hospital de referência no estado de Mato Grosso.Trata-se de um estudo descritivo com base em dados de prontuários médicos de crianças com até 9 anos de idade na data do diagnóstico, atendidas no Hospital de Câncer de Mato Grosso e internadas para atendimento clínico e terapêutico entre os anos de 2016 e 2022. As variáveis coletadas foram: data de nascimento, sexo, município de nascimento e de residência, data do diagnóstico, morfologia, grupo de diagnóstico, recidiva (sim/não), metástase (sim/não), tipo de tratamento e óbito (sim/não). A coleta de dados dos prontuários deu-se a partir da faixa etária e grupo de diagnóstico, confirmado pelo exame anatomopatológico e de imuno-histoquímica. Os dados foram digitados e armazenados em uma planilha do Excel, e para a análise dos dados, foram realizados cálculos das medidas de frequências absolutas e relativas. Foram identificados 277 casos novos de câncer pediátricos, sendo em sua maioria advindos do interior do estado, 73% dos casos. Entre os casos mais incidentes, encontram-se as leucemias 122 (44%), linfomas 31 (11,1%), tumores do sistema nervoso central 28 (10,1%), tumores do sistema nervoso simpático 23 (8,3%), sarcomas de partes moles 18(6,5%) e tumores renais 17 (6,1%), sendo que os demais grupos de diagnóstico representaram juntos, 14,7%. A maioria dos casos era do sexo masculino 157(56,6%) e na faixa etária de 5 a 9 anos 139 (50,1%). Em relação ao perfil clínico, 35 (12,6%) apresentaram recidiva, 32 (11,5%), evoluíram com metástases à distância. No que se refere ao tratamento, 167 (60,2%) realizaram apenas quimioterapia, 23 (8,3%) tratamento combinado de quimioterapia + radioterapia + cirurgia, 17 (6,1%), quimioterapia + radioterapia, 23 (8,3%) realizaram cirurgia, 9 (3,2%) radioterapia + cirurgia e 8 (2,8%) apenas radioterapia. Do total de casos identificados, até o final da coleta, 69 (24,9 %) evoluíram à óbito, sendo que o maior pico de óbitos (24%) ocorreu no ano de 2020.Além dos desafios clínicos associados ao tratamento do câncer pediátrico, questões socioeconômicas e estruturais podem impactar no acesso aos serviços de saúde especializados, dificultando assim um bom prognóstico para a criança adoecida e favorecendo o aumento do número de óbitos pela doença. Portanto, entender o perfil clínico e os desfechos do tratamento são ferramentas essenciais para melhorar a assistência e desenvolver estratégias de prevenção e controle da doença.

P-042 - PREVALÊNCIA DE DOENÇAS MONOGÊNICAS NO RASTREIO DE DIAGNÓSTICO GENÉTICO PRÉ-IMPLANTACIONAL

NATALIA GONÇALVES (HEAD DE REPRODUÇÃO HUMANA, DASA GENÔMICA), LUÍZA DIAS CHAVES (ASSESSORIA CIENTÍFICA, DASA GENÔMICA), KEITTY RAQUEL B PEREIRA (PRODUÇÃO GENÔMICA, DASA GENÔMICA), KALINA RENATA N ENDO (PRODUÇÃO GENÔMICA, DASA GENÔMICA), SILVANA MACHADO (PRODUÇÃO GENÔMICA, DASA GENÔMICA), SARA YUKIMOTO (PRODUÇÃO GENÔMICA, DASA GENÔMICA), FERNANDA MILANEZI (PRODUÇÃO GENÔMICA, DASA GENÔMICA), ANA BEATRIZ ALVAREZ PEREZ (MÉDICA GENETICISTA, DASA GENÔMICA)

Com o avanço das tecnologias diagnósticas, o rastreio de embriões por meio de técnicas genéticas pré-implantacionais tornou-se uma ferramenta essencial para identificar e prevenir a transmissão e manifestação de doenças monogênicas hereditárias. O Teste Genético Pré-Implantacional para doenças monogênicas (PGTM) permite a análise genética de biópsias de embriões, oferecendo a possibilidade de selecionar para transferência apenas embriões livres de mutações causadoras de doenças. As doenças monogênicas incluem um grupo de doenças causadas por alterações genéticas em um único gene. A utilização dos testes não só aumenta as chances de uma gravidez bem-sucedida, mas também reduz a carga emocional e financeira associada ao tratamento de condições genéticas graves. Neste contexto, a análise da prevalência de doenças monogênicas em embriões submetidos à triagem de PGT é crucial para melhor compreensão da eficácia e necessidade dessa prática no manejo das doenças genéticas hereditárias. Este trabalho tem como objetivo explorar a prevalência de doenças monogênicas na triagem de PGTM, discutindo a importância e as implicações dessa prática para famílias com histórico de doenças genéticas. Amostras provenientes de pacientes de FIV, encaminhadas por clínicas de reprodução humana à Dasa Genômica de janeiro/2023 a março/2024, foram analisadas por meio da reação em cadeia da polimerase fluorescente quantitativa (QF-PCR) com uso marcadores STRs (short tandem repeat) específicos para a região em estudo, e análise de fragmentos através de eletroforese capilar utilizando o sequenciador automático ABI 3500 (Applied Biosystems). Eletroferogramas foram avaliados pelo GeneMapper Software 5.A idade das pacientes variou entre 27 e 44 anos, com média de 34 anos. Um total de 319 biópsias foram analisadas: 100 classificadas como afetadas, 134 como normais, 56 como portadoras, 27 apresentaram variantes de predisposição ao câncer e 2 foram inconclusivas, devido a perda alélica paterna, representando 31,3%, 42%, 17,6%, 8,5% e 0,6% do total, respectivamente. As condições neuromusculares tiveram o maior número de solicitações (20,4%), seguidas das neurológicas (18,2%), esquelético-conjuntivas (14,8%), renais (13,8%) e oncológicas (13,5%). Já as condições cardiovasculares (6,6%), metabólicas (6,3%) e hematológicas (6,3%) representaram uma menor taxa de solicitações.Este estudo destaca a relevância da abordagem de Testagem Genética Pré-implantacional para doenças monogênicas como ferramenta eficaz na identificação precoce de doenças monogênicas em embriões, evidenciando uma prevalência significativa de embriões afetados (31,35%). A ampla diversidade de condições genéticas detectadas, como as doenças neuromusculares e neurológicas, ressalta a aplicabilidade e a importância da triagem genética precoce para famílias com histórico de doenças hereditárias, trazendo melhores perspectivas reprodutivas e evitando a propagação de condições genéticas hereditárias na prole.

P-043 - DIAGNÓSTICO DE CADASIL: ABORDAGEM CLÍNICA E GENÉTICA EM UM CASO CLÍNICO

QUEREM HAPUQUE ZEFERINI NEVES (UNIC), VALENTINE FERLIN (UNIC), AMANDA MARTINEZ LAFETÁ (UNIC), GABRIELLA FRATTARI DE ARAUJO RONDON BORGES (UNIC), MARINA DE OLIVEIRA (HOSPITAL SÃO VICENTE DE PAULO (HSVP)), THAISE FELLINI DAL MORO (HOSPITAL SÃO VICENTE DE PAULO (HSVP)), WESLEY ALFREDO GAWLINSKI DE ARRUDA (HOSPITAL SÃO VICENTE DE PAULO (HSVP))

A arteriopatia cerebral autossômica dominante com infartos subcorticais e leucoencefalopatias (CADASIL) é um distúrbio neurodegenerativo raro de origem genética que acomete progressivamente a vasculatura e a substância branca do encéfalo. As primeiras manifestações tendem a ocorrer no início da vida adulta e podem contar com uma miríade de sinais e sintomas neurológicos, com o diagnóstico se baseando na realização de painel genético. Este relato de caso aborda um paciente com diagnóstico de CADASIL, destacando a importância da identificação da abordagem para o manejo clínico dessa condição complexa. Paciente do sexo masculino, 42 anos, buscou atendimento apresentando sintomas neurológicos agudizados, relatando apresentação similar há cerca de um ano, com progressão do quadro clínico neste período. Relatava episódio agudo de vertigem, diplopia binocular, dificuldade de marcha, náuseas e vômitos. Ao exame físico, o paciente apresentava nistagmo multidirecional com sacada rápida para a esquerda, ataxia de marcha e incapacidade para marcha em tandem e dismetria bilateral, pior à esquerda, com demais aspectos do exame neurológico dentro da normalidade. Ressonância magnética (RM) de crânio contrastada demonstrava múltiplos focos difusos com depósitos de hemossiderina em ambos os hemisférios cerebrais, tálamos, núcleos da base e cerebelo, além de múltiplos infartos lacunares e microangiopatia grave (Fazekas III), sem outros achados no restante do neuroeixo. Entre os diagnósticos diferenciais, incluiu-se a possibilidade de CADASIL, sendo solicitado painel genético para leucodistrofias, que evidenciou a presença de variante de significado incerto em heterozigose no gene NOTCH3, associado a arteriopatia cerebral com infartos subcorticais e leucoencefalopatia 1 (OMIM:125310), e HTRA1, associado à síndrome CARASIL (OMIM:600142), com herança autossômica recessiva, e arteriopatia cerebral com infartos subcorticais e leucoencefalopatia, Tipo 2 (OMIM: 616779), com herança autossômica dominante. Diante disso, após discussão do caso com a Genética Médica, foi fechado diagnóstico para CADASIL. O caso apresentado remete a um paciente de 42 anos que apresentava sintomas neurológicos persistentes, com a neuroimagem sugerindo a possibilidade de leucodistrofia e com painel genético demonstrando mutações no gene NOTCH3 e no gene HTRA1, os quais, em conjunto, apoiaram o diagnóstico de CADASIL. Para adequado aconselhamento genético, manejo dos sintomas neurológicos e vigilância das complicações da doença, é essencial a identificação precoce de CADASIL, já que permite intervenções terapêuticas direcionadas e acompanhamento adequado, apesar dos obstáculos do diagnóstico e do tratamento. Assim, é imprescindível a participação de uma equipe multidisciplinar para o cuidado desses pacientes, além da pesquisa contínua para avançar na compreensão e conduta de doenças neurodegenerativas hereditárias, como a CADASIL, visando melhorar a qualidade de vida dos pacientes afetados.

P-044 - ELABORAÇÃO DE CARTILHAS EDUCATIVAS SOBRE AS DOENÇAS TRIADAS NO TESTE DO PEZINHO: EXPERIÊNCIA DE UMA LIGA ACADÊMICA DE GENÉTICA MÉDICA DE MATO GROSSO

AMANDA HELENA LAMEIRO DIZ (FACULDADE DE MEDICINA, UFMT), ARTHUR NARDO KISSER (FACULDADE DE MEDICINA, UFMT), MATHEUS GABRIEL CASTRO BEZERRA (FACULDADE DE MEDICINA, UFMT), GABRIEL BOVOLON DE LIMA (FACULDADE DE MEDICINA, UFMT), GUSTAVO GONÇALVES DE LIMA (FACULDADE DE MEDICINA, UFMT), ARTHUR AZEVEDO GAMBARRA EICH (FACULDADE DE MEDICINA, UFMT), NATALIA DE CARVALHO AQUINO (FACULDADE DE MEDICINA, UFMT), PEDRO MIGUEL ASSIS DANELICHEM (FACULDADE DE MEDICINA, UFMT), FERNANDA CRISTINA ARRUDA RODRIGUES (FACULDADE DE MEDICINA, UFMT), GLAUCIA CHIYOKO AKUTAGAVA-MARTINS (FACULDADE DE MEDICINA, UFMT), BRUNO JHONATAN COSTA BORDEST LIMA (DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA, FACULDADE DE MEDICINA, UFMT), MARCIAL FRANCIS GALERA (DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA, FACULDADE DE MEDICINA, UFMT)

O teste do pezinho, também denominado triagem neonatal biológica, faz parte do Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) e sua realização é de suma importância para o diagnóstico, em tempo oportuno, de doenças genéticas, metabólicas, endocrinológicas e enzimáticas, cujos tratamentos são conhecidos e disponíveis. O tratamento iniciado precocemente previne sequelas graves e até a morte. Em Mato Grosso, o Serviço de Referência em Triagem Neonatal do Estado funciona no Hospital Universitário Júlio Müller (HUJM/UFMT). O conhecimento da importância da realização do teste do pezinho, bem como de aspectos das doenças, pelos familiares de pacientes, proporciona amplo benefício emocional, desmistifica dúvidas e promove melhor relação com a equipe de saúde. O material educativo disponibilizado no formato de cartilha para o público leigo, em linguagem simples e com ilustrações lúdicas, é uma ferramenta importante na prática clínica. Relatar a experiência de elaboração de cartilhas destinadas a familiares de pacientes do Serviço de Referência em Triagem Neonatal do Estado de Mato Grosso.Estudo descritivo com abordagem qualitativa, do tipo relato de experiência. O desenvolvimento das cartilhas foi realizado em 2024 por acadêmicos do curso de medicina integrantes da Liga Acadêmica de Genética Médica (LAGeM) da Universidade Federal de Mato Grosso (Cuiabá/MT) sob supervisão do docente orientador. O processo de elaboração contou com cinco etapas: (1) Levantamento bibliográfico relativo às sete temáticas das cartilhas, (2) Realização da escrita dentro dos tópicos propostos, (3) Criação da arte gráfica, (4) Revisão do material pelo professor orientador, (5) Disponibilização do material físico e digital nos ambulatórios do teste do pezinho do HUJM e em plataformas digitais da UFMT e LAGeM.No processo de criação das cartilhas, durante a primeira etapa, o grupo utilizou como fonte bibliográfica artigos científicos das bases de dados PubMed, Scielo e GeneReviews, além de materiais oficiais do Ministério da Saúde. Seguiu-se com a escrita compreendendo os tópicos “o que é a doença”, “etiologia”, “sinais e sintomas”, “diagnóstico” e “tratamento” em linguagem didática, mas fiel ao rigor científico. Para a criação da arte gráfica, foi utilizada a plataforma de inteligência artificial Copilot Designer, o qual foi o diferencial do projeto e permitiu a criação de personagens lúdicos representativos de cada doença. Nesta etapa, também desenvolvemos um quiz interativo para cada cartilha por meio da plataforma Google Forms. Na quarta etapa, todo o material foi revisado pelo professor orientador. No momento atual, o projeto aguarda a quinta etapa, na qual serão disponibilizadas as cartilhas no formato físico e digital ao público alvo.O processo de criação de cartilhas como atividade da Liga Acadêmica de Genética Médica permite o desenvolvimento de habilidades que acrescentam ao aprendizado da medicina e permite a divulgação de conhecimentos da genética médica de modo acessível.

P-045 - ALTERAÇÃO DO GENE MECP2 EM UM MENINO COM FENÓTIPO CLÍNICO DA SÍNDROME DE RUBINSTEIN-TAYBI: RELATO DE CASO

MONIQUE OLIVEIRA FREITAS (NEOCLÍNICA ONCOLOGIA E GENÉTICA), LÍVIA MARIA SOBRINHO OLIVEIRA (NEOCLÍNICA ONCOLOGIA E GENÉTICA), DÉBORA NOGUEIRA COELHO DIAS (NEOCLÍNICA ONCOLOGIA E GENÉTICA), MARIA PAULA MISCOLI ESTEVAM (NEOCLÍNICA ONCOLOGIA E GENÉTICA), EDUARDA SILVA KINGMA FERNANDES (NEOCLÍNICA ONCOLOGIA E GENÉTICA), MILTON PRUDENTE (NEOCLÍNICA ONCOLOGIA E GENÉTICA)

O gene MECP2 está relacionado a um grupo de condições conhecidas como ´desordens relacionadas ao gene MECP2´. Na grande maioria das vezes está relacionada à síndrome de Rett, uma condição ligada ao X e caracterizada por dificuldades de aprendizagem leves, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor e crises convulsivas em meninas. Casos raros de homens com variantes no gene MECP2 já foram relatados na literatura levando a um espectro fenotípico de atrasos do neurodesenvolvimento variável. Aqui relatamos um caso de um menino com fenótipo clínico sugestivo da síndrome de Rubinstein-Taybi e variante patogênica no gene MECP2. Trata-se de um menino de sete anos de idade, filho de casal não consanguíneo e saudável. Não há dados relevantes do ponto de vista genético na história familiar. A gestação transcorreu sem intercorrências clínicas significativas. Nasceu de parto cesáreo, a termo. Pesou 3.080g e mediu 48 cm. O paciente apresentava atraso grave no desenvolvimento neuropsicomotor, deficiência intelectual e dismorfismos. Na primeira avaliação clínica pelo médico geneticista a principal hipótese diagnóstica foi da síndrome de Rubinstein Taybi. O software “Face2gene” também aventou essa condição como principal hipótese diagnóstica ao paciente. Ao exame morfológico apresentou sobrancelhas arqueadas, fissuras palpebrais inclinadas para baixo, columela voltada para baixo, orelhas grandes, microcefalia aparente, hálux alargado e ataxia de marcha, foi então aplicado o Clinical diagnostic criteria for Rubinstein-Taybi Syndrome obtendo pontuação de 11, considerada como diagnóstico provável de Síndrome de Rubisntein Taybi com indicação de estudo molecular. O estudo citogenético, microarray genômico e estudo molecular para a síndrome do X-frágil foram normais. O sequenciamento do exoma revelou a presença de uma variante patogênica no gene MECP2:c.455C>T,p.Ala152Val, em hemizigose, classificada como patogênica.Assim, o paciente tem diagnóstico de “desordens relacionadas ao gene MECP2”, apesar do fenótipo sugestivo de Síndrome de Rubistein- Taybi. Homens com variantes patogênicas no gene MECP2 já foram relatados anteriormente na literatura com fenótipo clínico caracterizado por transtorno sindrômico do desenvolvimento intelectual ligado ao X, deficiência intelectual grave, microcefalia, micrognatia, orelhas grandes, síndrome extrapiramidal, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, alterações comportamentais, dentre outros. Apesar do paciente apresentar as características clínicas dessa condição, apresentava gestalt fenotípico para a síndrome de Rubinstein-Taybi Conclusão: Nosso estudo expande o espectro fenótipo de pacientes afetados por ´desordens relacionadas ao gene MECP2´, chamando atenção para a expressividade variável da condição.

P-046 - RELATO DE 3 CASOS COM VARIANTES DO GENE AUTS2: IMPORTÂNCIA DA DESCRIÇÃO FENOTÍPICA PARA ESTABELECER CRITÉRIOS DE IDENTIFICAÇÃO CLÍNICA

JHONATAN WENDEL DE SOUZA DOS SANTOS (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO - USP), RENÊ ELIOMAR PINHEIRO DIÓGENES (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO - USP), EDUARDO JOSÉ PEREIRA NAVES (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO - USP), LISANDRA LETÍCIA PALARO (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO - USP), PAULO VICTOR ZATTAR RIBEIRO (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO - USP), VITÓRIA BEZERRA DE SÁ ZANLUCHI (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO - USP), ALEXIA RANGEL DE CASTRO (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO - USP), JULIANA DOS SANTOS CINTRA (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO - USP), LISANDRA MESQUITA BATISTA (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO - USP), GRUPO PROJETO GENOMAS RAROS (HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN)

Introdução: O gene AUTS2 tem relação com o neurodesenvolvimento. Há cerca de cem indivíduos com variantes neste gene e somente uma revisão de 2013 descreveu características clínicas destes indivíduos.Relatos de casos: 1. Paciente do sexo masculino, 9 anos, encaminhado por transtorno do espectro autista (TEA). História familiar: mãe com alteração do fator V de Leiden e irmãos com lúpus. Exame físico sem alterações. Descrição do exoma - chr7:70766112 (hg38), c.1469-2a>g:p.(?), provavelmente patogênica. 2. Paciente do sexo masculino, 26 anos, iniciou investigação de deficiência intelectual (DI) e dismorfias. História familiar: tia avó materna com atraso do desenvolvimento neuropsicomotor (ADNPM). Ao exame físico: face alongada, telecanto, estrabismo, cifoescoliose e camptodactilia de quarto e quinto quirodáctilos. Foi detectada uma variante no sequenciamento do genoma via Projeto Genomas Raros - deleção patogênica de 497,3 kb na região 7q11.22 que envolve os éxons 5-11 do gene AUTS2. 3. Paciente do sexo feminino, 8 anos, encaminhada por TEA e DI. Tem como história familiar: pai com alteração de comportamento sem diagnóstico e prima paterna com síndrome de Down. Ao exame físico foi notado frontal curto, sobrancelhas grossas e arqueadas, hipertelorismo, nariz bulboso fendas palpebrais oblíquas para baixo. Realizado sequenciamento completo do genoma via Projeto Genomas Raros que mostrou uma variante patogênica no gene AUTS2 c.1603_1626del p.(His535_Thr542del) em heterozigose.-Discussão: A síndrome relacionada ao gene AUTS2 afeta o neurodesenvolvimento e gera quadros de ADNPM, DI, TEA e dismorfias não bem caracterizadas e de manejo ainda não padronizado.

Quais os problemas identificados?

1. Os responsáveis pelos 3 pacientes nas consultas se mostraram insatisfeitos com as lacunas de conhecimento acerca da síndrome em literatura médica em relação ao manejo.

2. A proporção de variante de novo é incerta, logo, o aconselhamento genético foi prejudicado.

O que se pode aprender com o caso?

1. Foi realizado manejo não padronizado baseado nos achados de relatos de casos, achados clínicos dos pacientes e proposto seguimento ambulatorial.

2. Foi solicitada pesquisa de variante familiar para aconselhamento definitivo.

Conclusão:

A doença causada por variantes do gene AUTS2 é pouco descrita e, embora existam revisões com objetivo de um possível escore clínico, a escassez de pacientes torna difícil a proposta. Logo, é mister a descrição de novos casos e seguimento para enriquecimento de detalhes do fenótipo e manejo padronizado.

Reconhecimento:

Essa pesquisa foi possível por meio do acesso aos dados e descobertas gerados pelo Projeto Genomas Raros, https://genomasraros.com.

Referências: 1- Biel A, Castanza AS, Rutherford R, Fair SR, Chifamba L, Wester JC, Hester ME, Hevner RF. AUTS2 Syndrome: Molecular Mechanisms and Model Systems. Front Mol Neurosci. 2022 Mar 31,15:858582. doi: 10.3389/fnmol.2022.858582. PMID: 35431798, PMCID: PMC9008325.

P-047 - RELATO DE PACIENTE COM QUADRO CLÍNICO ATÍPICO DE SÍNDROME CFC

JHONATAN WENDEL DE SOUZA DOS SANTOS (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO - USP), RENÊ ELIOMAR PINHEIRO DIÓGENES (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO - USP), EDUARDO JOSÉ PEREIRA NAVES (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO - USP), LISANDRA LETÍCIA PALARO (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO - USP), PAULO VICTOR ZATTAR RIBEIRO (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO - USP), VITÓRIA BEZERRA DE SÁ ZANLUCHI (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO - USP), ALEXIA RANGEL DE CASTRO (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO - USP), JULIANA DOS SANTOS CINTRA (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO - USP), LISANDRA MESQUITA BATISTA (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO - USP)

Introdução: A síndrome cardio-facio-cutâneo (CFC) é uma rasopatia de fenótipo variável cujos achados principais são: polidrâmnio, dismorfias faciais, alterações cardíacas, baixo ganho pondero-estatural, deficiência intelectual, alterações dermatológicas e oftalmológicas, além de achados musculoesqueléticos e hipotonia. É causada por variantes nos genes BRAF, MAP2K1, MAP2K2 e KRAS que codificam proteínas envolvidas da via MAPK/ERK que é uma via crítica em funções como proliferação, apoptose e diferenciação celular.Relato do caso: Paciente do sexo masculino, 16 anos, iniciou investigação ambulatorial no HCFMRP-USP por baixo peso e atraso do desenvolvimento neuropsicomotor. Tem como histórico familiar: pais hígidos e meio irmão materno hígido. Ao exame físico foram notadas as características: fronte ampla, cabelos esparsos, epicanto invertido, hipertelorismo ocular, orelhas rodadas posteriormente e narinas antevertidas. Baixa estatura proporcionada (85 centímetros aos 16 anos), magreza e lipodistrofia (8,5 quilogramas), camptodactilia bilateral, tórax em tonel e estágio puberal G1P1. Solicitado exoma externo que mostrou: variante patogênica no gene MAP2K1 c.383G>T em heterozigose. Discussão: A síndrome CFC é uma doença rara que afeta 1 em 800 mil nascidos vivos e possui como diagnóstico diferencial outras rasopatias como síndrome de Noona e síndrome de Costello. O paciente supracitado possui dismorfias faciais semelhantes a outros casos mas não apresenta alteração cardíaca e possui uma baixa estatura nunca antes relatada. Quais os problemas identificados?

1. O manejo se mostrou prejudicado pois há lacunas na literatura vigente de casos atípicos de síndrome CFC. A mãe (responsável) do paciente se mostrou insatisfeita com a falta de dados.
2. A mãe questionou o diagnóstico porque fez pesquisa na internet e viu casos de indivíduos muito diferentes afetados pela mesma síndrome.

O que se pode aprender com o caso?

1. Foi realizada busca extensa na literatura atual para procurar casos parecidos e foi mostrada esta busca para mãe, assim, ela entendeu que nossas dúvidas eram resultado de falta de informações no meio médico científico acerca de casos tão atípicos.
2. Foi solicitada reanálise de exoma para identificação de outras síndromes que cursam com baixa estatura intensa uma vez que quadro clínico pode ser resultado de interposição de mais doenças.

Conclusão: O caso aqui supracitado nos traz questionamentos sobre casos atípicos de síndromes já conhecidas e com quadro clínico que, embora variável, já seja bem estabelecido. Tais dúvidas fazem os profissionais pensarem em possíveis outras explicações e até mesmo refletir sobre o conhecimento vigente.

Referências: 1- Papadopoulou A, Bountouvi E. Skeletal defects and bone metabolism in Noonan, Costello and cardio-facio-cutaneous syndromes. Front Endocrinol (Lausanne). 2023 Oct 27,14:1231828. doi: 10.3389/fendo.2023.1231828. PMID: 37964950, PMCID: PMC10641803.

P-048 - PAPEL DA ANÁLISE CROMOSSÔMICA POR MICROARRAY NA INVESTIGAÇÃO DO TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA

BEATRIZ RIBEIRO VERSIANI (GRUPO SABIN DIAGNÓSTICO E SAÚDE), GIOVANA VERA BORTOLINI (GRUPO SABIN DIAGNÓSTICO E SAÚDE), MARIA ODÉLIA CARNEIRO FRANCO (GRUPO SABIN DIAGNÓSTICO E SAÚDE)

O Transtorno do espectro autista (TEA) é uma condição clínica heterogênea com início na infância, caracterizada por déficit de comunicação e interação social associados a comportamentos repetitivos, interesses restritos e anormalidades no processamento sensorial. O TEA é mais comum em pacientes do sexo masculino e está comumente associado a outros quadros neuropsiquiátricos. A etiologia do TEA não está inteiramente definida, mas a investigação etiológica de pacientes com TEA indica um resultado positivo em aproximadamente 40% dos pacientes, revelando o diagnóstico de síndromes genéticas conhecidas, doenças metabólicas, doenças mitocondriais, alterações cromossômicas de tamanhos variáveis ou variantes gênicas. O advento da análise cromossômica por microarray tem revelado inúmeras variações no número de cópias (CNV) submicroscópicas associadas ao TEA. A identificação de uma etiologia para o quadro de TEA de um paciente pode trazer novos insights para o manejo dos distúrbios de comportamento, além de ser um dado importante no aconselhamento genético familiar.Avaliar o resultado da análise cromossômica por microarray de pacientes com TEA realizados no laboratório de Biologia Molecular do Grupo Sabin Diagnóstico e Saúde no período de 01/01/2023 a 31/12/2023.Foram avaliados todos os pedidos de análise cromossômica por microarray no período de 01/01/2023 a 31/12/2023 e identificados aqueles cuja solicitação continham as hipóteses diagnósticas de “transtorno do espectro autista”, “autismo” ou “TEA”, ou os CID´s F84.0, F84.1 ou F84.5. Após essa seleção, os resultados foram analisados para busca de alterações, com posterior comparação com dados disponíveis na literatura. No período citado acima foi realizado exame de análise cromossômica por microarray em 107 amostras. Dessas, 53 tinham como hipótese diagnóstica o transtorno do espectro autista e suas variantes. Das 53 amostras avaliadas, 6 apresentavam alterações submicroscópicas, variando entre deleções e duplicações. Além disso, houve uma amostra cujo pedido não especificava TEA como hipótese diagnóstica, sendo descrito que o paciente apresentava “agitação psicomotora com impulsividade”, que são sintomas de TEA. Esse paciente apresentou uma microdeleção, que pode ser encontrada nos casos de TEA e foi, então, incluído na amostra. A porcentagem total de exames positivos para pacientes com TEA, tanto alterações patogênicas como de significado incerto, foi de 12,9%. Esse valor é um pouco mais baixo que o encontrado na literatura, que varia de 14 a 46%. Uma explicação para essa porcentagem mais baixa de exames alterados pode ser pela má-caracterização clínica dos pacientes.Nossos achados reafirmam a importância da análise cromossômica por microarray em pacientes com TEA. O achado de alterações cromossômicas nestes pacientes pode levar a uma melhora no manejo e no aconselhamento genético.

P-049 - PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS ÓBITOS RELACIONADOS À FIBROSE CÍSTICA NO BRASIL ENTRE 2018 E 2022

LETÍCIA VITÓRIA MOURÃO PEREIRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL (FURG)), NATHÁLIA WINTTR CARIELLO (CENTRO UNIVERSITÁRIO SERRA DOS ÓRGÃOS (UNIFESO)), BRUNNO VAZ DE BASTOS (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE (FURG)), JOÃO VITOR DA SILVA VIANA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS (UFMG)), THAMYRES ANDRADE E PASSOS (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ (UNIC)), DAVID UCHOA CAVALCANTE (UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA (UNB))

A fibrose cística (FC) é uma doença autossômica recessiva causada por variantes patogênicas no gene CFTR (regulador da condutância transmembrana na fibrose cística), localizado em 7q31. Este gene codifica uma proteína que forma um canal iônico transportador de cloreto e bicarbonato na membrana apical das células epiteliais. As variantes responsáveis pela doença causam perda de função do gene, por redução da função da proteína ou por redução da expressão de proteína funcionante. Esses defeitos genéticos são associados ao comprometimento de órgãos como pulmão, pâncreas e intestino. Tais manifestações representam o fenótipo da fibrose cística. No Brasil, a incidência varia conforme a região, chegando a 1:10.000 em São Paulo. A triagem neonatal, com a dosagem da tripsina imunorreativa (IRT) em sangue em papel filtro, tem alta sensibilidade para identificar o risco do neonato apresentar a FC, porém deverá ser confirmado por outra metodologia, sendo mais comum a dosagem de cloro no suor. A testagem genética tem papel importante para o aconselhamento genético e identificação de variantes patogênicas que possuem relação genótipo-fenótipo estabelecida, o que pode auxiliar no seguimento e manejo da FC.Analisar o perfil epidemiológico dos óbitos associados à FC no Brasil no intervalo temporal entre 2018 e 2022. Estudo epidemiológico descritivo, transversal e quantitativo, desenvolvido a partir de dados secundários do Sistema de Informações sobre Mortalidade do Ministério da Saúde do Brasil. Foram analisados os óbitos entre 2018 e 2022 que incluíam a fibrose cística (categoria E84 do CID-10) como causa múltipla de morte.No total, 2288 mortes tiveram a fibrose cística como causa múltipla. Nota-se um aumento de óbitos, de cerca de 34%, no período, de 396, em 2018, para 530, em 2022. Em relação à causa básica do óbito, foram registradas 83% (n=1906) por distúrbios metabólicos (categorias E70-E90 da CID-10), sendo 66% (n=1206) dessas por FC(E84), seguido por 76 (3,3%) por outras doenças por vírus (B25-B34), 26 (1,14%) por outras doenças bacterianas (A30-A49) e 25 (1,09%) por Influenza e pneumonia. Todas as outras causas básicas representaram proporções inferiores a 1%. Quanto à faixa etária, 52% (n= 1192) ocorreram em indivíduos com menos de 60 anos. Já em relação ao sexo, 50,4% (n=1045) dos óbitos foram de homens. Além disso, 78% (n=1783) ocorreu dentro de hospitais. Ademais, 58,8% (n=1346) dos óbitos foram em pessoas da cor branca, seguidos por pessoas da cor parda com 32,5% (n=743). Dentre os óbitos apresentados, 43% (n=983) ocorreram na região Sudeste, seguidos por 30% (n=525) na região Nordeste.Os dados apontam o aumento dos óbitos associados à FC e indicam sua distribuição epidemiológica. Cabe destacar que mais de 50% dos óbitos foram de indivíduos com menos de 60 anos, revelando o impacto da condição na mediana da sobrevida, de 43,8 anos, segundo o Registro Brasileiro de Fibrose Cística.

P-050 - DOSTARLIMAB E PEMBROLIZUMAB COMO TERAPIAS ALVO-DIRIGIDAS NO CÂNCER DE ENDOMÉTRIO AVANÇADO OU RECORRENTE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

ISABELY GUEDES DA SILVA (UNIVERSIDADE NOVE DE JULHO), BEATRIZ VIGUETTI GODOY (UNIVERSIDADE NOVE DE JULHO), ALLAN VAGNER MONTEIRO DA SILVA ZANNON (UNIVERSIDADE NOVE DE JULHO), ANA PAULA NUNES GUANAES (UNIVERSIDADE NOVE DE JULHO)

O câncer de endométrio é um dos cânceres ginecológicos mais prevalentes no Brasil e com alta morbimortalidade. Novas abordagens terapêuticas, como o uso de anticorpos monoclonais — glicoproteínas produzidas in vitro que se ligam de maneira altamente específica a antígenos tumorais expressos nas células neoplásicas — têm se mostrado promissoras.Apresentar os resultados de ensaios clínicos randomizados que utilizaram o Dostarlimab e o Pembrolizumab, explicar o mecanismo de ação dos medicamentos e identificar possíveis efeitos colaterais do uso desses fármacos como tratamento base para pacientes portadores de câncer de endométrio em estágio avançado ou recorrente.Revisão sistemática em critérios PRISMA com consulta nas bases de dados Pubmed, Embase e Scopus, utilizando os descritores “monoclonal AND antibody AND endometrial AND cancer”, buscando artigos publicados no período de 1982 a 2023, resultando em 2069 artigos. Os artigos foram selecionados pela leitura do título, resumo e texto na íntegra. Utilizou-se o software Rayyan para o screening, identificando 836 duplicatas, totalizando 1233 artigos para leitura do resumo em pares. Os critérios de inclusão abrangeram ensaios clínicos que empregaram as terapias com Dostarlimab e Pembrolizumab no tratamento, enquanto os critérios de exclusão envolveram estudos em línguas não inglesa e portuguesa, revisões, capítulos de livro e estudos de caso. Foram selecionados 27 artigos para leitura completa e 11 incluídos na revisão final. Constataram-se melhorias significativas nos valores de Progression Free Survival (PFS), Overall Survival (OS) e Objective Response Rate (ORR). O tratamento com Dostarlimab com quimioterapia alcançou PFS (24 meses) de 61,4% no grupo dMMR e OS (24 meses) de 71,3%. Já o Pembrolizumab com quimioterapia resultou em PFS 12 meses de 74% no grupo dMMR. De modo geral, os perfis de segurança das diferentes intervenções foram aceitáveis, com eventos adversos gerenciáveis. Além disso, as combinações terapêuticas demonstraram melhor qualidade de vida em comparação à quimioterapia sozinha convencional. Ademais, aplicou-se a escala de Downs Black para análise de risco de viés dos estudos selecionados. Os resultados indicam que as abordagens terapêuticas combinadas envolvendo anticorpos monoclonais representam opções promissoras para o tratamento do câncer de endométrio avançado ou recorrente. Essas associações têm o potencial de melhorar significativamente os desfechos clínicos e, mediante mecanismos sinérgicos que ativam a resposta imune, inibem vias de sinalização cruciais para o crescimento tumoral e potencializam a eficácia antitumoral. Estudos adicionais são necessários para consolidar esses achados e identificar biomarcadores preditivos de resposta a fim de personalizar ainda mais o tratamento desses pacientes.

P-051 - ANÁLISE DO FATOR SOCIOECONÔMICO DE PACIENTES COM DOENÇAS RARAS EM UM SERVIÇO DE GENÉTICA CLÍNICA DO RIO GRANDE DO SUL

LÍVIA POLISSENI COTTA NASCIMENTO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE), BIBIANA MELLO DE OLIVEIRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE), JOÃO FRANCISCO BAIOCHI (UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), RAFAELLA MERGENER (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE), THAINAH DE CARVALHO MORAES (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE), MARCELA RODRIGUES NUNES (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE), VICTÓRIA FEITOSA MUNIZ (HOSPITAL INFANTIL JOANA DE GUSMÃO), RAFAELA COELHO PIRES (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE), JOÃO PAZ TAKEUCHI (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE), TÊMIS MARIA FÉLIX (HOSPITAL DE CLÍNICAS 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)

Há cerca de 13 milhões de pessoas convivendo com doenças raras (DR) no Brasil. A investigação diagnóstica, o tratamento sintomático, quando há, bem como a prevenção e a reabilitação, oneram financeiramente a família do indivíduo e o sistema de saúde. Apesar das informações sobre DR estarem mais difundidas atualmente, poucos estudos versam sobre o perfil socioeconômico, sendo as evidências muito limitadas. A Rede Nacional de Doenças Raras (RARAS) é um projeto multicêntrico que visa a coleta de dados de pacientes com DR no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Há cerca de 40 centros participantes, entre os quais o Hospital da Criança Santo Antônio (HCSA), um hospital terciário referência em procedimentos de alta complexidade no Estado. Apresentar o perfil socioeconômico dos pacientes com diagnóstico ou suspeita de DR, atendidos pelo serviço de Genética do HCSA, no período de janeiro de 2022 a fevereiro de 2024.Os dados socioeconômicos foram coletados por meio de entrevista presencial no HCSA conforme questionário sugerido pelo CCEB 2021, como parte da etapa prospectiva do projeto RARAS. Foram incluídos pacientes do SUS, atendidos pelo Serviço de Genética, entre janeiro de 2022 e fevereiro de 2024, mediante assinatura de termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). Foi utilizado o Critério de Classificação Econômica Brasil (CCEB), versão 2021, para estratificar a população em classes econômicas: A, B, C, D e E. A avaliação é feita com base no somatório de pontuação obtida no questionário padrão que avalia os bens de conforto doméstico por domicílio.Foram avaliados 170 participantes, 50% (n=85) do sexo feminino, média de idade 5 anos. A análise demonstrou que 40% dos participantes pertenciam à classe econômica C2, seguido por 25,9% em C1, 14,7% B2 e 0,58% B1. Nenhum preencheu pontuação para a classe A. Entre os 114 participantes que responderam sobre auxílio social, 27,2% (n=31) declararam receber algum benefício social para o paciente com DR e 30,7% (n=35) para a família, sendo possível receber ambos. Somente 38,8% (n=66) dos chefes de família tinham ensino médio completo ou superior incompleto. Apenas 33,5% (n=57) apresentavam diagnóstico confirmado no momento desta análise e o atraso global do desenvolvimento foi o sintoma mais prevalente 27% (n=46).A população atendida consiste, em sua maioria, por pacientes das classes C1, C2 e D-E, cuja renda domiciliar estimada varia entre R$900,00 a 3200,00 reais. Benefícios sociais são frequentemente necessários para arcar com os custos. A maioria dos pacientes não têm acesso a exames diagnósticos. Considerando que as DR envolvem alto custo de investigação, testes diagnósticos e manejo terapêutico, mister se faz políticas públicas diferenciadas visando atender às necessidades dessa população. Abordar esta temática irá permitir um melhor entendimento do contexto da DR no Brasil e auxiliará na tomada de decisão de gestores.

P-052 - FERTILE GROUND: THE GENETIC AND ENVIRONMENTAL FABRIC OF PESTICIDE-RELATED CANCER

ELLEN RAÍSSA BORGHETTI DORIGON (FACULDADE DE MEDICINA - UFFS - UNIVERSIDADE DO OESTE DE SANTA CATARINA. CHAPECÓ - SC - BRAZIL.), MILLER CALDAS BARRADAS (LABORATÓRIO DE MUTAGÊNESE, INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS, UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS, GOIANIA - GO, BRAZIL.), HEMILY GONÇALVES (LABORATÓRIO DE MUTAGÊNESE, INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS, UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS, GOIANIA - GO, BRAZIL. HOSPITAL ARAÚJO JORGE, ASSOCIAÇÃO DE COMBATE AO CÂNCER DE GOIÁS, GOIANIA-GO, - BRAZIL), LAURA DE SOUSA LOPES (LABORATÓRIO DE MUTAGÊNESE, INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS, UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS, GOIANIA - GO, BRAZIL.), LARISSA PEDROSO (LABORATÓRIO DE MUTAGÊNESE, INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS, UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS, GOIANIA - GO, BRAZIL. LABORATÓRIO BIOVIDA-DNA1), FERNANDA GODOY (LABORATÓRIO BIOVIDA-DNA1), THAYS MILLENA ALVES (LABORATÓRIO DE MUTAGÊNESE, INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS, UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS), DANIELA DE MELO E SILVA (LABORATÓRIO DE MUTAGÊNESE, INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS, UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS, GOIANIA - GO, BRAZIL.), IANE DE OLIVEIRA PIRES PORTO (UNIVERSIDADE DE RIO VERDE, FACULDADE DE MEDICINA)

Cancer is a multifactorial and complex disease governed by an intricate interplay between genetic and environmental factors. Genetic mutations, both somatic and germline, play a crucial role in carcinogenesis, along with exposure to carcinogenic agents in the environment. Pesticides emerge as a substantial concern due to their potential carcinogenic capacity. They can promote oncogenesis through genetic mechanisms, including DNA mutations, disruption of cellular metabolic pathways, and interference with DNA repair mechanisms. These events contribute to the malignant transformation of cells, increasing cancer risk.Investigate the relationship between pesticides, genetic mutations, and their interplay in cancer-related pathways. We sequenced the clinical exomes of 31 pesticide-exposed farmers using the TruSight One Expanded Exome Sequencing Panel (Illumina). Exome data was processed with Emedgene software (Illumina) to identify mutated genes. Gene lists from patients with the same cancer type were combined into 8 types: gastric cancer, intestinal adenocarcinoma, leukemias, Hodgkin lymphoma, Non-Hodgkin lymphoma, parathyroid adenocarcinoma, squamous-cell carcinoma, and multiple myeloma. These candidate gene lists were analyzed for pathway enrichment (KEGG, Reactome, WikiPathways) and gene ontology (GO) terms using hypergeometric distribution and False Discovery Ratio (FDR). Metascape was used for its ability to analyze multiple lists and facilitate comparisons.Metascape analysis identified several shared genes among cancer types, such as ATXN1, PRKRA, ATM, SPTA1, ATXN3, and DNAH5, found in five or more cancers. These include genes related to the cell cycle (ATM), chromatin regulation (ATXN1, ATXN3), and interferon pathways (PRKRA). Pathway comparison showed shared overrepresentation of genes linked to morphogenesis, extracellular matrix (ECM), cancer pathways, and DNA repair. GO term enrichment highlighted key Biological Processes (BP): embryonic morphogenesis (GO:0048598), organismal homeostasis (GO:0048871), and tissue morphogenesis (GO:0035239), Molecular Functions (MF): ATP-dependent activity (GO:0140657), ECM structural constituent (GO:0005201), and ATP hydrolysis (GO:0016887), Cellular Components (CC): ECM (GO:0031012), collagen-containing ECM (GO:0062023), and basement membrane (GO:0005604).The presence of mutations in genes related to human development, DNA repair mechanisms, and the extracellular matrix underscores the complexity of carcinogenesis, highlighting the role of pesticides in this process, when the genetic composition is favorable. We hypothesize that occupational exposure to these agents, when associated with certain genetic alterations may precipitate oncogenesis, suggesting an interconnection between the environment, biological pathways, and carcinogenesis. Therefore, elucidating these mechanisms is essential for the development of more effective strategies for prevention and intervention in pesticide-induced cancer.

P-053 - AMENORREIA PRIMÁRIA E CARIÓTIPO 46,XY: RELATO DE CASO

EVELLYN KARINE CRUZ DA SILVA (UNIVERSIDADE DO ESTADO DO AMAZONAS), DENISE CÔRREA BENZAQUEM (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), CLEITON FANTIN (UNIVERSIDADE DO ESTADO DO AMAZONAS)

Amenorreia primária é uma condição caracterizada pela ausência da primeira menstruação após os 14 anos de idade, acompanhada de atraso ou ausência no desenvolvimento das características sexuais secundárias. Essa condição pode ser causada por disfunções endócrinas, desenvolvimento anômalo das gônadas e alterações cromossômicas. A prevalência de alterações cromossômicas em pacientes com amenorreia primária é de até 63%, sendo que 18% dessas alterações estão associadas à constituição cromossômica 46,XY. Uma jovem de 24 anos, natural de Manacapuru, Amazonas, procurou o ambulatório de ginecologia e obstetrícia com queixas de amenorreia primária e hipoplasia mamária. Durante o exame físico, foi observada uma quantidade reduzida de tecido mamário, bem como hipertrofia do clitóris. A ultrassonografia pélvica revelou a ausência de útero, presença de estruturas correspondentes a remanescente dos ductos paramesonéfricos/mesonéfricos, gônadas em fita e um canal vaginal com configuração típica, porém, com colo uterino hipoplásico. A análise citogenética e molecular confirmou um cariótipo 46,XY, com a presença do gene SRY.As alterações observadas nesta paciente estão frequentemente associadas às Diferenças do Desenvolvimento Sexual (DDS). Entre essas, destacam-se a Síndrome de Insensibilidade Androgênica (SIA), causada por mutações no cromossomo X, e a Disgenesia Gonadal Completa (DGC) ou Parcial (DGP) 46,XY, resultantes de mutações em genes envolvidos no desenvolvimento gonadal. Essas condições são as causas mais comuns de amenorreia primária em pacientes com cariótipo 46,XY. Relatamos o caso de uma paciente que apresentou amenorreia primária, ausência do desenvolvimento mamário e formação incompleta das gônadas que apresentou cariótipo 46,XY, com a presença do gene SRY. A identificação do cariótipo 46,XY é fundamental, ressaltando a relevância da avaliação citogenética nesses casos. Contudo, é crucial realizar investigações adicionais, incluindo avaliações endocrinológicas e moleculares, para considerar condições como a SIA, DGC 46,XY ou DGP 46,XY no diagnóstico diferencial. Essas abordagens são essenciais para garantir um diagnóstico preciso, orientar de maneira adequada nas decisões médicas e possibilitar um manejo clínico apropriado para a paciente.

P-054 - SÍNDROME DE TOLCHIN- LE CAIGNEC COMO UMA CAUSA RARA DE DEFICIÊNCIA INTELECTUAL: UM RELATO DE CASO.

THAÍS FERNANDES (INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA / FIOCRUZ), ANA CLARA FANDINHO (INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA / FIOCRUZ), PAULA BERGAMO (INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA / FIOCRUZ), ROBERTA TUCHE (INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA / FIOCRUZ), LUCAS CERDEIRA (INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA / FIOCRUZ), ANNELIESE BARTH (INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA / FIOCRUZ), PATRICIA CORREIA (INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA / FIOCRUZ)

A Síndrome de Tolchin-Le Caignec (TOLCAS), é extremamente rara, causada por mutações no gene SOX6. É caracterizada por: pinçamento bitemporal, micrognatia, orelhas grandes de baixa inserção, sobrancelhas espessas, alterações ósseas (osteocondrose), deficiência intelectual (DI) e distúrbios do comportamento. Neste trabalho será relatado um caso atendido em nosso ambulatório. G.G.F, masculino, 15 anos, encaminhado à genética médica devido a DI, transtorno do espectro autista (TEA) e dismorfismos faciais. Pais não consanguíneos, sem intercorrências na gestação, parto ou nascimento, ou exposição a potenciais teratógenos. Apresentou atraso de desenvolvimento de partida. Não é alfabetizado e depende de auxílio para atividades de vida diária. Exame físico: PC:56cm(p50), estrabismo convergente à esquerda, sobrancelhas arqueadas, ponte nasal alta, com base alargada e narinas antevertidas, comissura labial inferiorizada, lábio superior fino, retrognatia, aracnodactilia, rotação posterior das orelhas com baixa implantação, protuberância óssea em região medial de joelhos e calcanhares, pectus excavatum e cisto testicular unilateral. Realizou-se: cariótipo 46, XY, array-CGH sem alterações, pesquisa para síndrome do X-Frágil negativa, e exoma clínico evidenciando variante provavelmente patogênica no gene SOX6 c.1519C>T (p.ARG507Ter) em heterozigose. Relato de caso DI pode manifestar-se de forma isolada ou sindrômica e pode ser ocasionada por fatores ambientais ou genéticos. As principais causas ambientais são: exposição materna ao álcool, infecções, intoxicação e complicações durante o parto. Causas genéticas de DI incluem alterações citogenéticas e moleculares. A investigação genética neste caso foi indicada após ausência de evidências clínicas de exposições a causas ambientais. Após exclusão de causas genéticas mais comuns de DI como anomalias cromossômicas através do cariótipo, síndrome do X-frágil através do PCR para FMR1 e síndrome de microdeleções e/ou microduplicações através do array, o exoma clínico confirmou o diagnóstico de TOLCAS. A TOLCAS é um distúrbio do desenvolvimento caracterizado por DI leve/moderado e alterações comportamentais (TEA, humor lábil e agressividade). Ocorre, em geral, devido a variantes de novo no gene SOX6, é de herança autossômica dominante, com risco de recorrência de 50% para a prole do paciente e baixo risco para seus progenitores. Foram relatados apenas 14 casos, sendo 6 devido a deleções intragênicas (CNVs). Estudos revelam que o gene SOX6 desempenha um papel na condrogênese e neurogênese, justificando o fenótipo. O atraso global de desenvolvimento e DI pode ser encontrado em diversas síndromes, destacando-se a importância da investigação etiológica no correto aconselhamento genético para os pais do probando bem como para os filhos de pacientes com TOLCAS. O tratamento é de suporte e deve ser indvidualizado conforme as necessidades do paciente.

P-055 - INCIDÊNCIA DE FENDA LABIAL E PALATINA NO ESTADO DE MATO GROSSO NOS ÚLTIMOS 10 ANOS

VITÓRIA MOSA PULCHÉRIO (UNIVAG), RAUL JOSÉ DO NASCIMENTO MOREIRA (UNIVAG), BIANCA GABRIELA TAVARES CASTIGLIONI (UNIVAG), GELSON FELISBERTO MIRANDA JUNIOR (UNIVAG), LUANA SPAGNOL MAZZARDO (UNIVAG), VINICIUS DA COSTA MARQUES (UNIVAG), ISABELLE CADORE GALLI (UNIVAG), WILSON FERNANDES DA SILVA NETO (UNIVAG), CARLOS ROBERTO CALIL ANUNCIAÇÃO (UNIVAG)

A fenda labial é popularmente chamada de “lábio leporino” devido a semelhança com a abertura labial superior presente nas lebres. Do mesmo modo, a fenda palatina é conhecida como “goela de lobo”, em que a abertura pode estar do “céu da boca” até a base do nariz permitindo a comunicação direta entre os órgãos. Essas patologias são definidas como anomalias craniofaciais congênitas associadas a combinações dos fatores genéticos e os ambientais, como as infecções congênitas, em que há uma falha na fusão do processo facial embrionário, entre a quarta e décima segunda semana de gestação. A classificação mais utilizada para distinguir essas variações é a de “Spina”, na qual utiliza-se o forame incisivo como referência para identificação em quatro grupos distintos de fissuras.Identificar o padrão epidemiológico das internações hospitalares de indivíduos mato-grossenses por fenda labial e fenda palatina na última década.Trata-se de um estudo epidemiológico realizado a partir de dados do Sistema de Informações Hospitalares (SIH-DATASUS) acerca das internações hospitalares por fenda labial e pela fenda palatina, presentes no CID-Q37. Delimitou-se a análise de indivíduos de todas as idades e do estado de Mato Grosso, no período de janeiro/2013 a dezembro/2023. Para o presente estudo, foram utilizados as variáveis: caráter de atendimento, faixa etária, cor/raça, sexo, regime hospitalar, média de permanência e óbitos.Foram observados um total de 1307 internações hospitalares por fenda labial e palatina, durante o período proposto no estudo, na qual grande parte destas internações ocorreram entre indivíduos na faixa etária de 1 a 4 anos (n=516, 39,47%). Na amostragem de sexo, o masculino teve uma maior prevalência de casos (n2=718, 54,93%). Em relação à raça/cor, a maioria das internações ocorreu entre indivíduos pardos, correspondendo a 1122 internações (85,84%) das 1307, em seguida ficaram os indivíduos brancos com 94 internações e a média total do tempo de internação foi de 2,2 semanas. Ademais, acerca do local de internação, 1010 casos foram classificados como ignorados e, em comparação com as internações públicas, o setor privado teve um maior número de casos (193) e o caráter de atendimento eletivo teve a maioria das internações, equivalente a 882 casos (67,48%). Neste estudo epidemiológico dos últimos 10 anos, se destaca a predominância da fenda labial e palatina em indivíduos entre 1 e 4 anos, masculinos e pardos, além da grande quantidade de internações em casos eletivos e dados ignorados dos locais de internação. Estes resultados sugerem que a predominância de casos na população parda estaria relacionada a prevalência desse grupo racial no estado. Além disso, a baixa faixa etária indica a relação com fatores congênitos e na qualidade do pré-natal. Dessa forma, é necessário uma maior preocupação na coleta de dados das patologias para obter um entendimento concreto sobre os padrões epidemiológicos.

P-056 - RELATO DE CASO: SÍNDROME DE CORNÉLIA DE LANGE

LETÍCIA LAGE SILVA (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ - UNIC), HELEN LUIZA SILVESTRINI (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ - UNIC), CARLOS HENRIQUE DE LUCENA BORGES (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ - UNIC), GABRIELA MACHADO TRISTÃO (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ - UNIC), GUILHERME BORGES SOARES (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ - UNIC), IGOR FONTURA BAGANHA (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ - UNIC), MARYAM YEHYA GHALFI (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ - UNIC), PAULO MOISÉS PEREIRA DE OLIVEIRA (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ - UNIC), PRISCYLLA DE OLIVEIRA (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ - UNIC), VITÓRIA AMÁBILI LAURINDO ROSSATO (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ - UNIC), VITÓRYA CRISTINA SILVA SOUZA IORI (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ - UNIC), LARISSA BACELAR GARCIA (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ - UNIC), MARCO AURÉLIO RIBEIRO E SILVA (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ - UNIC), BEATRIZ FULADOR MACIEL (HOSPITAL GERAL UNIVERSITÁRIO - HGU), HELOISE HELENA SIQUEIRA BORGES (HOSPITAL GERAL UNIVERSITÁRIO - HGU)

A síndrome de Cornélia de Lange (SCdL) é uma patologia genética rara caracterizada por mutações do gene NIPBL em mais de 70% dos casos e de outros genes específicos do complexo proteico coesina, o SMC1A, HDAC8, SMC3 e RAD2. Recentemente, os seguintes genes reguladores críticos do controle transcricional do desenvolvimento também foram associados: BRD4, ANKRD11, EP300, AFF4, TAF1, ARCN1, ARID1B, ASXL2 e MAU2. A doença possui herança autossômica dominante e menos frequentemente ligada ao cromossomo X. Ademais, as manifestações clínicas clássicas abrangem múltiplas malformações cardíacas, gastrointestinais, musculoesqueléticas, déficit cognitivo e de crescimento, hirsutismo, sinofris e fácies típicas. O diagnóstico pode ser determinado pela presença dos sinais típicos ou por mutações no sequenciamento genético. Não há tratamento farmacológico específico, entretanto, são realizados tratamentos não farmacológicos com terapias de apoio.M.L.C.O, feminino, cariótipo 46XX, 10 anos, diagnosticada com Síndrome de Cornélia de Lange aos 8 meses. A paciente possui um histórico de atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, déficit no crescimento pós-natal e constipação. Quanto ao exame físico, apresenta hirsutismo, sinofris, região nasal curta, lábio superior hiperpigmentado, oligodactilia nas mãos, mãos pequenas, sindactlia em mão direita e sopro cardíaco pansistólico. O raio-X de mãos mostrou idade óssea inferior à idade cronológica, demonstrando atraso de maturação óssea. Não foi necessário painel genético para confirmação do diagnóstico da SCdL diante da observação das manifestações clínicas típicas. Quanto ao tratamento, a paciente mantém acompanhamento multidisciplinar.O caso relatado se caracteriza como um quadro clássico da síndrome levando em consideração os critérios diagnósticos estabelecidos pelo Consenso Internacional de Diagnóstico e Manejo da SCdL. Estes incluem sinais cardinais e sugestivos da doença, sendo atribuídos 2 pontos para a presença dos primeiros e 1 ponto para os segundos, respectivamente. A paciente obteve uma soma de 12 pontos, estando presentes os seguintes sinais cardinais: encontro da sobrancelha na linha média facial, nariz curto, lábio superior vermelho e oligodactilia em mãos. Quanto aos sinais sugestivos, foram observados déficit no desenvolvimento cognitivo, no crescimento pós-natal, mãos pequenas e hirsutismo. Diante disso, foi confirmado o diagnóstico de SCdL clássica e não houve a necessidade de teste molecular, tendo em vista que este só é indicado quando o paciente apresentar de 4 a 8 pontos com pelo menos 1 sinal cardinal. A confirmação da SCdL, apesar de neste caso ter sido precoce, ainda é um desafio devido ao pouco conhecimento referente a patologia, sobretudo das formas não clássicas. Apesar da SCdL possuir baixa prevalência, não há tratamento curativo. Dessa forma, o diagnóstico precoce permite um manejo mais adequado, melhorando a expectativa de vida dos pacientes.

P-057 - PADRÕES DE INTERNAÇÃO POR NEOPLASIAS MALIGNAS DE MAMA E OVÁRIO EM MATO GROSSO: UMA ABORDAGEM EPIDEMIOLÓGICA

SILVIA MARIA VICENTE DE CAMPOS (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ - UNIC), ISABELLA WASSEM DE OLIVEIRA (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ - UNIC), GUSTAVO SANTOS DE MORAIS (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ - UNIC), GEOVANNA WASSEM DE OLIVEIRA (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ - UNIC), MARIANA LEHNEN DE OLIVEIRA (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ - UNIC), DANIEL BATISTA BASTOS (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ - UNIC), GABRIEL ANTÔNIO SILVA SOUSA (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ - UNIC), JULIA ALMEIDA DE ASSIS (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ - UNIC), KAUANE SMANIOTO (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ - UNIC), KARINE CRISTINE MIRANDA DE AMORIM (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ - UNIC), SANTIAGO OLIVEIRA CARDOSO (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ - UNIC), MARINA LEHNEN DE OLIVEIRA (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ - UNIC)

As neoplasias de mama e de ovário representam um grave problema de saúde pública, destacando-se como os tipos de câncer com maior incidência e taxa de mortalidade entre mulheres, tanto em países desenvolvidos quanto em desenvolvimento. Os fatores de risco para os cânceres de mama e ovário são variados, abrangendo predisposição hereditária, histórico familiar, fatores hormonais, ambientais e de estilo de vida. Avaliar os padrões de internação por neoplasias de mama e de ovário no estado de Mato Grosso. Os dados foram obtidos na base de dados DwWeb/SES-MT da Secretaria de Estado de Saúde de Mato Grosso, utilizando os descritores internações (SIH), no período de 2014 à 2024. As variáveis analisadas foram: neoplasia maligna de mama e de ovário, faixa etária de 20 a 79 anos, mortalidade, procedimentos realizados, caráter das internações, sexo e raça/cor.Como resultado foi observado um total de 1.264 internações, sendo que a ocorrência de internações manifestou oscilações ao longo dos anos, sendo mais incidente em 2023, um total de 179 (14,16%). A faixa etária mais afetada foi dos 50 a 54 anos (13,53%), e com uma menor frequência entre 20 a 24 anos (2,29%). O número de óbitos associado à internação foi de 9,49%. A maior parte dos procedimentos realizados foi o de Laparotomia para avaliação de tumor de ovário em oncologia, tendo 24,53% de casos, seguido por Tratamento clínico de paciente oncológico (24,29%). O diagnóstico mais comum é o de Neoplasia Maligna do Ovário, havendo 99,29% ocorrências. Por fim mais da metade das internações foram de caráter urgente ou emergencial (53,40%). Este estudo revelou um perfil variado das internações por Neoplasia Maligna de Ovário e Mama em Mato Grosso ao longo de uma década. Observou-se uma alta incidência de casos em mulheres de meia-idade, com predominância de diagnósticos de Neoplasia Maligna do Ovário. Além disso, houve uma alta necessidade de procedimentos cirúrgicos e uma considerável taxa de mortalidade associada, destacando a urgência e a gravidade dessas internações.

P-058 - RELATO DE CASO: SÍNDROME DE BAINBRIDGE-ROPERS – UM DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE SÍNDROME ANGELMAN

VITÓRIA BEZERRA DE SÁ ZANLUCHI (HCFMRP-USP), SAMARA CHEBLI BAPTISTA (HCFMRP-USP), LISANDRA MESQUITA BATISTA (HCFMRP-USP)

A síndrome de Bainbridge-Ropers ou distúrbio relacionado ao ASXL3 (OMIM 615485) foi descrita pela primeira vez em 2013 por Bainbridge et al, em 4 indivíduos de famílias distintas. A síndrome é causada por variantes em heterozigose no gene ASXL3 localizado no cromossomo 18q12 com padrão de herança autossômico dominante. As principais dismorfias faciais dessa síndrome são: testa proeminente, sobrancelhas arqueadas, sinofre, hipertelorismo ocular, fenda palpebral oblíqua para baixo, nariz tubular com ponte nasal proeminente, boca larga, lábio grosso com inferior evertido e dentes apinhados. Paciente sexo feminino, 7 anos, segunda filha de casal não consanguíneo, nascida a termo por parto cesárea, sem intercorrências periparto ou neonatais e com medidas adequadas para idade gestacional. Desde os 8 meses a paciente tem traços do espectro autista. Evoluiu com atraso global do desenvolvimento neuropsicomotor, deambula com apoio e não forma frases curtas até hoje, possui risos imotivados, fascínio por água e hiperfagia. Ao exame dismorfológico constata-se: estreitamento bitemporal, cabelos e pele clara em relação aos familiares, face triangular, estrabismo e assimetria pupilar (E>D) discretos, macrodontia de incisivo superior, columela pendente. Com 1 ano realizou RNM de encéfalo e EEG ambos com resultado normal, sendo repetido EEG após 1 ano, mantendo normalidade. Quanto à investigação genética realizou cromatografia de oligossacarídeos, cariótipo, sequenciamento do MECP2, metilação para síndrome de Angelman o qual todos vieram sem alteração. Realizou CGH-Array o qual constatou uma variante de significado incerto del 6p12.3 a qual incompatível com quadro clínico da paciente. Prosseguiu investigação para sequenciamento completo do exoma sendo encontrada variante provavelmente patogênica no gene ASXL3 c.1978_1981dup,p(Lys661Argfs*10), relacionada à síndrome de Bainbridge-Ropers. Até o momento há aproximadamente 111 casos relatados no mundo, sendo a maioria dos casos de novo e apenas 5 famílias com mosaicismo gonadal. Porém a variante desta paciente nunca foi descrita. Os genes ASXL1, ASXL2 e ASXL3 são homólogos humanos dos genes sexuais adicionais de Drosophila que codificam proteínas que hipoteticamente desempenham papel na remodelação da cromatina (polycomb) atuando como histonas metiltransferases em complexos com outras proteínas. As proteínas do grupo Polycomb estão implicadas na embriogênese e na carcinogênese através da regulação transcricional de genes alvo. Esta paciente veio encaminhada por suspeita de Síndrome de Angelman, visto semelhança clínica dado o atraso de desenvolvimento neuropsicomotor severo, os traços autísticos desde a primeira infância, comprometimento de fala, risos imotivados e fascínio por água. A síndrome de Bainbridge-Ropers pode corresponder a um diagnóstico diferencial para síndrome de Angelman. Até o momento não há nenhum relato na literatura que correlaciona estas síndromes.

P-059 - ATRASO NO DESENVOLVIMENTO COM EPILEPSIA E DISTÚRBIO DO MOVIMENTO: RELATO DE CASO CLÍNICO

LUCAS GALIZA CERDEIRA GONZALEZ (INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA), PAULA BERGAMO DE ALMEIDA SILVA (INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA), ANA CLARA FANDINHO MONTES (INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA), THAÍS SIQUEIRA FERNANDES (INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA), ANNELIESE LOPES BARTH (INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA), PATRÍCIA SANTANA CORREIA (INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA)

O Atraso do desenvolvimento com epilepsia e distúrbio do movimento (DEDSM) (OMIM:617836) é uma condição rara associada ao gene DHDDS (OMIM: 608172) que, apesar da variabilidade fenotípica, costuma cursar com atraso do desenvolvimento, diferentes formas de epilepsia, sobretudo tônico-clônico e mioclônico, além de distúrbios do movimento como ataxia, tremor, mioclonias e parkinsonismo. Esse trabalho tem como objetivo descrever um caso clínico dessa condição.Paciente do sexo feminino com 6 anos na primeira consulta do ambulatório de genética, 1ª filha de casal não consanguíneo. Encaminhada pela neurologia devido a epilepsia de início aos 7 meses de vida, evoluindo com crises convulsivas com movimentos clônicos de difícil controle até 5 anos de vida, apresentando bom controle dos 5 anos até a última consulta, aos 22 anos. A paciente não apresentou atraso motor significativo, porém aos 2 anos de vida iniciou quadro de tremores, andar na pontas dos pés e quedas frequentes, precisando deambular com apoio. Após acompanhamento com fisioterapia, apresentou boa evolução da parte motora, conseguindo andar sozinha entre os 10 anos até 19 anos, quando voltou a piorar os tremores até não conseguir subir degraus e andar longas distâncias sem apoio. A paciente aos 22 anos não se alfabetizou, consegue reconhecer letras e números e faz contas simples. Ao exame físico apresentava força preservada nos 4 membros, espasticidade em roda denteada, bradicinesia, tremor de ação, marcha magnética com aumento de base e reflexos profundos vivos, sem dismorfias clinicamente significativas. Durante a investigação, foi realizado ressonância magnética de crânio que evidenciou má rotação de hipocampo direito e cisterna magna ampla, eletroencefalograma e fundoscopia ocular com resultados normais, triagem urinária e em plasma para erros inatos do metabolismo (EIM) negativa e cariótipo banda G com resultado 46, XX [20] (normal). Coletado painel genético para distúrbios do neurodesenvolvimento e do movimento, que mostrou variante patogênica em DHDDS (c.632G>A – p.Arg211Gln). Realizado o mesmo painel na mãe da paciente com resultado normal. Não foi possível testar o pai.Relato de caso.O DEDSM é uma condição autossômica dominante, relacionado ao gene DHDDS, descrito apenas em 2017 como causador dessa condição. (Hamdan FF, 2017) Apresenta fenótipo extremamente variável, havendo desde casos assintomáticos até o clássico quadro de atraso do desenvolvimento, epilepsia de início precoce e de difícil controle, e distúrbios do movimento. Até 2023, foram descritos menos de 50 casos na literatura. A variante do caso em questão, é a mais frequente dentre os já relatados. O nosso trabalho mostra que a paciente apresenta quadro compatível com essa síndrome. Dessa forma, esse relato de caso enriquece a literatura, devido à escassez de literatura relacionada a essa condição.

PÔSTER DESTAQUE

P-060 - EVOLUÇÃO NA TAXA DE DIAGNÓSTICOS ETIOLÓGICOS DE DOENÇAS RARAS ENTRE OS ANOS DE 2018 E 2024 NO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE: DADOS DA REDE NACIONAL DE DOENÇAS RARAS

BIBIANA RUPPENTHAL DA SILVA (REDE NACIONAL DE DOENÇAS RARAS, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), ANNANDA PINK HOLTZ (REDE NACIONAL DE DOENÇAS RARAS, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), BEATRIZ ANTÔNIO MELLO (REDE NACIONAL DE DOENÇAS RARAS, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), BEATRIZ OLIVEIRA SANTOS (REDE NACIONAL DE DOENÇAS RARAS, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), GABRIELLA ZANIN FIGHERA (REDE NACIONAL DE DOENÇAS RARAS, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), JÚLIA CORDEIRO MILKE (REDE NACIONAL DE DOENÇAS RARAS, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), MARIANA LIMA SCORTEGAGNA (REDE NACIONAL DE DOENÇAS RARAS, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), MARIANA LOPES DOS SANTOS (REDE NACIONAL DE DOENÇAS RARAS, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), MARIA EDUARDA CARDOSO (REDE NACIONAL DE DOENÇAS RARAS, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), MONIQUE SARTORI BROCH (REDE NACIONAL DE DOENÇAS RARAS, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), CLAUDIA FERNANDES LOREA (REDE NACIONAL DE DOENÇAS RARAS, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), ISADORA VIEGAS (REDE NACIONAL DE DOENÇAS RARAS, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), BIBIANA MELLO DE OLIVEIRA (REDE NACIONAL DE DOENÇAS RARAS, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), IDA VANESSA DOEDERLEIN SCHWARTZ (REDE NACIONAL DE DOENÇAS RARAS, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), TÊMIS MARIA FÉLIX (REDE NACIONAL DE DOENÇAS RARAS, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE)

O diagnóstico de uma doença rara (DR) proporciona uma compreensão mais detalhada do quadro clínico, o que auxilia no delineamento prognóstico, desenvolvimento e início de terapias específicas, minimizando a necessidade de exames adicionais, além de possibilitar aconselhamento genético. A Portaria de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras incorporou exames ao Serviço Único de Saúde nos Serviços de Referência, entretanto há um desafio na implementação dos mesmos. Comparar as taxas de diagnósticos etiológicos para DR do inquérito epidemiológico da Rede Nacional de Doenças Raras nas duas etapas do estudo, retrospectivo (2018-2019) e prospectivo (2022 e 2023-2024), e analisar os métodos diagnósticos empregados na confirmação diagnóstica no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Serviço de Referência em Doenças Raras (SRDR) habilitado em dezembro de 2016, e o único em atividade no Rio Grande do Sul.As coletas foram realizadas em formulário padrão utilizando o RedCAP. Os dados foram extraídos das etapas do estudo para serem analisados.O número de casos registrados e as taxas de diagnóstico confirmado nas etapas do projeto foram: retrospectivo (n=1036/71,3%), prospectivo 2022 (n=330/79,1%) e 2023-2024 (n=278/70,5%). Comparando as três etapas observamos um aumento de cerca de 20% nas taxas de diagnósticos etiológicos (18-19:53,5%, 22:75%, 23-24:72,1%, p<0,001), especialmente os diagnósticos etiológicos moleculares os quais foram de 52,4% em 2018-2019 para 64,3% em 2022 e 76,4% em 2023-2024 (p<0,001). Sobre o momento do diagnóstico, houve um aumento de quase 4 vezes nos diagnósticos pré-natais, de 0,8% no retrospectivo para 3,9% no prospectivo, e mais que o dobro de diagnósticos na triagem neonatal, de 5,6% no retrospectivo para 13% no prospectivo (p<0,001). Observamos que neste período, programas de apoio diagnósticos patrocinados pela indústria farmacêutica foram implementados, aumentando as taxas de 0,9% para 2,9%.O estudo destaca um aumento temporal de diagnósticos confirmados e etiológicos, com um aumento crescente na predominância dos diagnósticos moleculares. As fontes de financiamento e o momento do diagnóstico refletem tendências evolutivas na prática da genética médica. Durante o período estudado, ocorreram mudanças significativas, incluindo o aumento da disponibilidade de programas de apoio ao diagnóstico e a implementação de técnicas como microarray e sequenciamento do exoma. Além disso, um projeto piloto de triagem expandida entre 2021 e 2022 pode ter favorecido o aumento das taxas de diagnósticos realizados por triagem neonatal. Esses dados demonstram a melhoria do atendimento e oferta de exames diagnósticos em um SRDR ao longo do tempo, reforçando a necessidade de melhoria do parque tecnológico e capacitação de recursos humanos para oferta de exames diagnósticos para DR. Um diagnóstico precoce melhora o manejo dos casos, permitindo o manejo e tratamento precoce, o que leva a melhora na qualidade de vida dos indivíduos com DR.

P-061 - RELATO DE CASO: HIPOMELANOSE DE ITO, UMA FORMA DE AUTISMO SINDRÔMICO?

GABRIELA MARIANO RAMOS (UNIVERSIDADE VALE DO RIO DOCE), CAMILLA COELHO MOTTA (UNIVERSIDADE VALE DO RIO DOCE), MARIELLY LACERDA COSTA GUEDES (UNIVERSIDADE VALE DO RIO DOCE), ELAINE CARLOS SCHERRER RAMOS (UNIVERSIDADE VALE DO RIO DOCE), FLAVIA MARINA COELHO LAMOUNIER (UNIVERSIDADE VALE DO RIO DOCE), ARSONVAL LAMOUNIER JUNIOR (UNIVERSIDADE VALE DO RIO DOCE)

A hipomelanose de Ito (HI) é uma síndrome neurocutânea rara caracterizada pela presença de áreas cutâneas hipopigmentadas dispostas em espirais e estrias seguindo as linhas de Blaschko e são frequentemente acompanhadas por anormalidades do sistema nervoso central, sistema esquelético, olhos e cardíaca. Os sintomas adicionais incluem surdez, hemi-hipertrofia, anomalias geniturinárias e orais. É considerado o terceiro distúrbio neurocutâneo mais comum, após neurofibromatose tipo I e esclerose tuberosa.Criança de seis anos de idade com atraso grave no desenvolvimento neuropsicomotor encaminhada para avaliação de autismo sindrômico. Tem três irmãos e genitores hígidos. Apresenta baixa coordenação motora, alteração da marcha, é afetuoso e colaborativo, não fala e não sabe identificar letras ou cores. Desde o nascimento observa-se lesões hipopigmentadas em espirais principalmente em face, tronco e dorso. Observamos também dimídio corporal direito maior que o esquerdo, esmalte dos dentes displásico e dismorfismos craniofaciais. Eletroencefalograma, ecocardiograma e ultrassom abdominal total sem alterações. Escanometria de membros inferiores: alterada. Avaliação oftalmo: estrabismo. TSH/T4 livre normais. Cariótipo em sangue periférico: 46,XY - 50 metáfases, Cariótipo de fibroblastos 46,XY - 30 metáfases.Relato de caso.As alterações neurológicas na HI incluem convulsões, atraso do desenvolvimento, alterações no tônus e distúrbios de marcha, entre outras. A deficiência intelectual está entre os achados mais comuns e 10% têm comportamento autista. Nosso paciente não apresenta estereotipias, seletividade alimentar ou disfunção sensorial. Sua dificuldade de interação interpessoal parece estar mais relacionada à deficiência intelectual e atraso de fala. O paciente aguarda há um ano a realização de ressonância magnética cerebral, que pode evidenciar hemimegalencefalia, meduloblastoma, malformações corticais, atrofia cerebral ou cerebelar, anormalidades na substância branca ou cinzenta e outras anormalidades de migração neuronal. É importante fazer o diagnóstico diferencial com incontinência pigmentar, nevo despigmentoso, hipoplasia dérmica focal, vitiligo segmentar, hipermelanose nevóide linear e espiralar. A HI é uma síndrome clínica bem caracterizada na qual a instabilidade cromossômica pode ser um componente. Anomalias cromossômicas, especialmente translocações ou mosaicismo, são encontradas em aproximadamente 50% dos casos. O cromossomo X está envolvido em 53% dos casos com anormalidades cromossômicas. No presente caso, não foi evidenciada alteração cromossômica em linfócitos ou fibroblastos. Conclusão: A HI é uma síndrome neurocutânea rara que exige diagnóstico e tratamentos multissistêmicos, sendo uma oportunidade de se discutir sobre mosaicismo genético e a expressividade variável das doenças genéticas e do transtorno do espectro autista.

P-062 - DESAFIOS DA GESTÃO DE DOENÇAS RARAS: AVALIANDO A MOBILIDADE DOS PACIENTES E CONSISTÊNCIA DIAGNÓSTICA ENTRE CENTROS DE SAÚDE

BIBIANA MELLO DE OLIVEIRA (REDE NACIONAL DE DOENÇAS RARAS, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), FILIPE ANDRADE BERNARDI (REDE NACIONAL DE DOENÇAS RARAS), CLAUDIA FERNANDES LOREA (REDE NACIONAL DE DOENÇAS RARAS, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), ISADORA VIEGAS (REDE NACIONAL DE DOENÇAS RARAS, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), CAMILA FERREIRA RAMOS (REDE NACIONAL DE DOENÇAS RARAS, HUPES-UFBA - HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR EDGARD SANTOS), ANGELINA XAVIER ACOSTA (REDE NACIONAL DE DOENÇAS RARAS, HUPES-UFBA - HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR EDGARD SANTOS), NEY BOA-SORTE (REDE NACIONAL DE DOENÇAS RARAS, HUPES-UFBA - HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR EDGARD SANTOS), MARCELA MACHADO COSTA (REDE NACIONAL DE DOENÇAS RARAS, ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA), MARILAINE MENEZES (REDE NACIONAL DE DOENÇAS RARAS, ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA), MARIA TERESINHA DE OLIVEIRA CARDOSO (REDE NACIONAL DE DOENÇAS RARAS), TATIANA AMORIM (REDE NACIONAL DE DOENÇAS RARAS, APAE SALVADOR), ERLANE MARQUES RIBEIRO (REDE NACIONAL DE DOENÇAS RARAS, HOSPITAL INFANTIL ALBERT SABIN), MARCIA GIACON GIUSTI (REDE NACIONAL DE DOENÇAS RARAS, INSTITUTO JÔ CLEMENTE), TÊMIS FÉLIX (REDE NACIONAL DE DOENÇAS RARAS, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), RARAS NETWORK GROUP (REDE NACIONAL DE DOENÇAS RARAS)

Doenças raras são condições crônicas e complexas com desafios significativos de diagnóstico e tratamento, frequentemente exigindo que os pacientes busquem acompanhamento em múltiplos centros especializados. A movimentação entre diferentes centros pode ser necessária devido à variabilidade de recursos humanos e tecnológicos de cada centro. Este estudo investiga a prevalência de duplicidades externas, ou seja, pacientes que recebem acompanhamento em mais de um centro especializado de saúde participante da Rede Nacional de Doenças Raras (RARAS), e analisa a consistência das informações de diagnóstico entre esses centros.Foram analisadas três etapas do inquérito epidemiológico da RARAS: a fase retrospectiva (2018–2019) e as fases prospectivas (2022 e 2023–2024, em andamento). Utilizando dados coletados através de um formulário padrão no REDCap, identificamos pacientes que realizaram acompanhamento em múltiplos centros dentro de uma mesma etapa do inquérito. Avaliamos o número de centros frequentados, a distância em quilômetros entre centros e a consistência das informações de diagnóstico entre os diferentes registros.Na fase retrospectiva, dos 12.269 registros, foram identificados 81 (60:10.000) pacientes avaliados em mais de um centro. Um participante frequentava três diferentes centros e os demais, dois centros, com distância média de 231,3 km (mediana:8,6, IQR: 5–9,4, variação: 1,8–3.097 km) entre os centros. Doze (14,8%) indivíduos foram avaliados em centros de diferentes Unidades Federativas. Na fase prospectiva de 2022 (n=3.785) apenas dois (5,3:10.000) participantes foram avaliados em mais de um centro, com distância média de 2,7 km (variação:0,3–5 km) entre centros. Nos dados preliminares do período 2023-2024 (n=3.843), somente um (2,6:10.000) dos participantes estava em mais de um centro, com distância de 5km entre centros. Em ambas as etapas prospectivas os pacientes visitaram apenas centros dentro do mesmo município. Foi observada maior mobilidade entre centros do estado da Bahia (55,9%), que possui quatro centros participantes do inquérito. A consistência das informações de diagnóstico entre centros foi verificada, encontrando-se respectivamente 37% e 66% de concordância nas informações diagnósticas nas etapas retrospectiva e prospectiva.O estudo destaca a complexidade da gestão de doenças raras e a necessidade de múltiplos centros de atendimento para muitos pacientes. A vasta presença de duplicidades externas na etapa retrospectiva evidencia a necessidade de um sistema integrado de informações para assegurar a consistência diagnóstica e otimizar o manejo dos casos, evitando procedimentos repetidos em diferentes centros e garantindo atenção coordenada. No período pré-pandemia, foi observada uma maior mobilidade entre centros. Melhorias na integração de dados poderiam reduzir duplicidades e aprimorar a qualidade do atendimento, promovendo diagnósticos mais precisos e manejo mais eficaz, o que ressalta a importância do trabalho em rede.

P-063 - SÍNDROME DE BLOOM EM PACIENTE PEDIÁTRICA ACOMPANHADA NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO LAURO WANDERLEY

LUAN COELHO VIEIRA (UFPB), JOSÉ SÁVIO SOARES DE LIRA (UFPB), YOLANDA RIOS DA COSTA GUEDES (UFPB), DANIEL MACEDO (UFPB), JÚLIO CAVALCANTI DE OLIVEIRA (UFPB), RAYANA ELIAS MAIA (UFPB), KARINA CARVALHO DONIS (UFPB)

A Síndrome de Bloom, também conhecida como Bloom-Torre Machacek, é uma doença autossômica recessiva rara, que predispõe ao desenvolvimento de uma série de cânceres, pela instabilidade genômica associada. Sua etiologia envolve variantes patogênicas no gene BLM, gerando uma DNA helicase anormal. Os principais achados clínicos são deficiência de crescimento pré e pós-natal, microcefalia e fácies característica, com hipoplasia malar, proeminência nasal, orelhas proeminentes, além de imunodeficiência, diabetes mellitus tipo 2, hipogonadismo, lesões de pele que mimetizam lúpus e voz aguda.Paciente do sexo feminino, 8 anos, referido à genética após acompanhamento prévio com endocrinologia pediátrica por dificuldade de ganho de peso e de estatura. Nasceu com restrição do crescimento intrauterino, de um parto prematuro, por cesárea de urgência. Gestação cursou com oligoâmnio e com ruptura prematura de membranas ovulares. Ao nascimento, pesava 1225 g. O aleitamento materno foi exclusivo até 1 ano de vida, com boa sucção, mas houve dificuldade na introdução alimentar, com resposta ruim à dieta. HF: Nega consanguinidade. Filha única do casal, sem história familiar de quadro semelhante. Ao exame físico, baixo peso e estatura, apresenta fácies triangular, ponte nasal fina e alongada, narinas hipoplásicas, cúbito valgo, orelhas proeminentes, microssomia, fronte abaulada, manchas hiperpigmentadas em todo corpo, grandes e irregulares, filtro nasolabial curto e lábios finos, voz fina e assimetria corpórea, com dimídio direito maior que dimídio esquerdo. Investigação realizada: Cariótipo 46, XX, ultrassonografia de abdômen total sem alterações identificáveis. Ecocardiograma revelou discreto refluxo tricúspide. RNM normal. Realizado sequenciamento do exoma que mostrou a variante provavelmente patogênica em homozigose c.3164G>C, p.(Cys1055Ser) no gene BLM confirmando Síndrome de Bloom. Relato de Caso. A paciente foi encaminhada para o serviço de Genética por baixa estatura e baixo ganho ponderal. Além disso, a paciente apresentava outras dismorfias. Após extensa investigação, foi definido o diagnóstico de Síndrome de Bloom orientando o acompanhamento da paciente e da família. Conclusão: Este caso mostra a importância de uma investigação detalhada no caso de baixa estatura e peso associado a dismorfias. O diagnóstico de Síndrome de Bloom possibilitará o acompanhamento das malignidades associadas à síndrome, melhor seguimento da paciente e aconselhamento genético.

P-064 - TALIDOMIDA VS. ISOTRETINOÍNA: ANÁLISE FUNCIONAL DA EXPRESSÃO GÊNICA E SEUS POSSÍVEIS EFEITOS TERATOGÊNICOS

AGNES MONTEIRO RODRIGUES (FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE DE RIO VERDE - CAMPUS GOIÂNIA), EDMAR DOS SANTOS GOMES (FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE DE RIO VERDE - CAMPUS GOIÂNIA), MARIA CLARA LOURES ROSA (FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE DE RIO VERDE - CAMPUS GOIÂNIA), IANE DE OLIVEIRA PIRES PORTO (FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE DE RIO VERDE - CAMPUS GOIÂNIA)

A isotretinoína (ISO) é um retinoide sintético derivado da vitamina A, amplamente utilizado no tratamento da acne grave e em um número crescente de condições dermatológicas. Os receptores de ácido retinoico são reguladores críticos da expressão gênica de genes fundamentais para a morfogênese. Variações da concentração de ISO no período gestacional têm sido relatadas como poderosos agentes teratogênicos, pois causam uma disrupção na coordenação da expressão e regulação gênica, resultando principalmente em malformação fetal, assim como ocorrido com a talidomida, droga que foi amplamente prescrita, mesmo com sua farmacodinâmica obscura, resultando em um alto índice de abortos e anomalias congênitas nos filhos de mulheres que foram medicadas com este fármaco durante a gestação. No intuito de não reincidir nas imprudências que envolveram a talidomida, se torna urgente a explanação dos mecanismos correlatos aos efeitos teratogênicos dessas drogas.Identificar processos biológicos afetados pela exposição a talidomida e isotretinoína e suas possíveis correlações com os efeitos teratogênicos induzidos por essas drogas.Usando o banco de dados Chemical Toxicogenomics Database (CTD), nós extraímos todas as interações composto químico-genes realizadas pela Talidomida e pela Isotretinoína. Após isolamento de genes humanos e extratificação entre genes que tiveram sua expressão aumentada ou diminuída por estes compostos, realizamos uma análise de enriquecimento funcional de processos biológicos, usando distribuição hipergeométrica e taxa de falsa descoberta (FDR) como método de correção – ambos implementados pela plataforma Metascape. A talidomida e a Isotretinoína parecem exercer efeitos opostos na regulação de genes sobrepostos – genes hiperexpressos pela talidomida tem sua expressão reduzida pela isotretinoína, e vice-versa. No entanto, apesar dessas diferenças, podemos observar um compartilhamento de processos biológicos que têm sua regulação diferencialmente alteradas por esses fármacos, entre eles: angiogênese (conhecidamente afetada pela talidomida), apoptose e migração celular. Uma vez que estes três processos são fundamentais ao desenvolvimento humano, sugerimos que estes sejam os três mecanismos principais associados à teratogenia induzida por esses fármacos. A isotretinoína e a talidomida alteram a expressão de genes significativamente envolvidos nos processos biológicos da morfogênese fetal. A correlação da dependência fenotípica com os processos de angiogênese, apoptose e migração celular são prováveis determinantes da teratogênese. Dada a alta eficácia da isotretinoína em tratamentos de alta demanda em mulheres em idade fértil e a crescente demanda off-label da medicação, é crucial evidenciar seus efeitos adversos para evitar tragédias semelhantes à da talidomida. Estudos funcionais são necessários para elucidar como esses processos biológicos são afetados e, assim desencorajar o uso indiscriminado dessa substância.

P-065 - COMPLEXIDADE GENÔMICA EM PACIENTE COM TEA E OBESIDADE: DUP 15Q11.2-Q13.1 E VARIANTE EM NTRK2

JOSEP JORENTE (GENÉTICA MÉDICA E MEDICINA GENÔMICA, DEPARTAMENTO DE MEDICINA TRANSLACIONAL, FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS, UNICAMP), BRUNA FAGUNDES RODRIGUES (GENÉTICA MÉDICA E MEDICINA GENÔMICA, DEPARTAMENTO DE MEDICINA TRANSLACIONAL, FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS, UNICAMP), GRUPO PROJETO GENOMAS RAROS (DEPARTAMENTO DE MEDICINA LABORATORIAL, HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN), CARLOS EDUARDO STEINER (GENÉTICA MÉDICA E MEDICINA GENÔMICA, DEPARTAMENTO DE MEDICINA TRANSLACIONAL, FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS, UNICAMP)

Duplicações do braço longo do cromossomo 15 estão entre as variantes de número cópia (CNV) mais comuns no ser humano. Adicionalmente, são frequentemente associadas à susceptibilidade ao transtorno do espectro autista (TEA). Variantes de sequência (SNV) no gene NTRK2 foram relatadas em associação ao fenótipo de obesidade, hiperfagia e atraso do desenvolvimento (OBHD, MIM 613886) em quatro ocasiões desde 2004. Com a crescente implementação de técnicas genômicas, indivíduos com múltiplos achados porventura relacionados ao seu quadro clínico, incitam questionamentos acerca do paradigma da etiologia única. Nesse contexto, apresentamos o caso de uma paciente com atraso do desenvolvimento neuropsicomotor (ADNPM), obesidade, TEA e que foi submetida ao exame de sequenciamento completo do genoma (SG) com múltiplos achados potencialmente causativos.Paciente do sexo feminino, oito anos de idade, primeira filha de casal jovem, não consanguíneo, pré-natal de risco habitual, sem intercorrências. Nascimento por cesárea eletiva, a termo, adequada para a idade gestacional, triagens neonatais sem alterações. Evoluiu com ADNPM, comportamento agitado e estereotipado, macrocefalia, obesidade, hiperfagia, puberdade precoce e idade óssea avançada. Possuía duas ressonâncias magnéticas de crânio apresentando dois cistos aracnóides, cariótipo 46,XX[20], além de eletroencefalograma e ecocardiograma sem alterações. Não havia casos semelhantes na família. Ao exame físico: peso, estatura e perímetro cefálico (PC), todos acima do percentil 97. Observou-se, na avaliação dismorfológica, acantosis nigricans, exotropia de olho esquerdo, base nasal alargada e deprimida, diastema de incisivos, lipomastia bilateral, abdome globoso, pés com bases alargadas, presença de manchas hipercrômicas em glabela, membros e abdome, tricotilomania, quedas frequentes da própria altura e insensibilidade nociceptiva. O SG demonstrou duas variantes: GRChg38 dup(15)(q11.2q13.1) e NTRK2:c.1765+1G>A p.(?), classificadas respectivamente como patogênica e de significado incerto (VUS).O caso apresentado exemplifica o desafio de interpretar a contribuição individual de cada variante para o fenótipo observado. Pacientes com duplicações na região 15q11.2-q13.1 frequentemente apresentam ADNPM, comportamentos estereotipados, macrocefalia e obesidade, características observadas na nossa paciente. Adicionalmente, embora a variante no gene NTRK2 ainda não tenha sido classificada como patogênica, seu potencial impacto no splicing sugere interferência na função normal do gene, além de variantes patogênicas nesse gene já terem sido associadas a sinais observados na paciente. O caso destaca a importância de análise minuciosa dos dados genômicos em conjunto com a avaliação clínica detalhada. Este cenário é compatível com a crescente percepção de que muitas condições complexas podem resultar de múltiplas variantes, cada uma contribuindo para o fenótipo global de maneira independente ou sinérgica.

P-066 - ASKIN TUMOR AS A RARE PHENOTYPE ASSOCIATED WITH APC GENE MUTATION: A CASE REPORT AND INTRACELLULAR MECHANISMS

ANA CLARA FANDINHO MONTES (INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA/FIOCRUZ), GLEYSON DA CRUZ PINTO (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO GAFFRÉE E GUINLE (HUGG)), ANNA CLAUDIA EVANGELISTA DOS SANTOS (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER)

Ewing sarcoma (ES) is a rare subset of primitive neuroectodermal tumor (PNET). These tumors are more frequently seen in young ages. Askin tumor, a subset of Ewing´s tumor, is an uncommon highly aggressive neoplasm in the thoracopulmonary region. It occurs mainly sporadically. Nevertheless, we report a familial case of colon polyposis due to APC gene mutation associated with Askin tumor. A 70 year old male was referred to oncology due to rectal tenesmus and abnormal stools. Colonoscopy revealed: uncountable polyps associated with a rectal tumor (moderately differentiated colorectal adenocarcinoma). Social history was positive for etilism and tabagism. As family history was positive for colorectal cancer, he was referred to genetics. His grandson, a young adult man, was also evaluated previously by the oncogenetic team, due to Ewing´s sarcoma in mediastinum during his adolescence and > 500 colon polyps at colonoscopy evaluation. The hypothesis of familial adenomatous polyposis (FAP)was proposed and a hereditary colorectal cancer gene panel was performed in the young male showing a nonsense heterozygous likely pathogenic variant c.213C>G: p.(Ser713*) in APC. Case ReportFAP is an autosomal dominant hereditary cancer predisposition syndrome related to 1% of all colorectal cancers. It is caused by a germline mutation in the APC gene (a tumor suppressor gene) and It´s related with colorectal polyps, colorectal cancer and other tumors. APC protein binds to B-catenin (transcriptional coactivator stimulating cell proliferation), taking part in the canonical Wnt signaling pathway. On the contrary, Askin´s tumor is defined as PNET and arises from soft tissues of the chest wall, presenting respiratory symptoms. At somatic level, Askin´s tumor has a genetic origin in the reciprocal translocation t(11:22) (q24:q12) fusioning EWS and FLI-1 genes. Although PNETs occur mainly sporadically, with high a incidence in carriers for APC mutation. It is hypothesized that the correlation between these entities is explained by the action of APC protein in the WNT/wingless pathway. The role of this signaling pathway in the development of ES is controversial. Nevertheless, ES cell lines appear to express receptors for Wnt ligands on its surface leading to tumor´s morphologic changes and ability of invasion. WNT/wingless pathway is overactivated in most colorectal cancers. APC regulates this pathway by binding to B-catenin and degrading the complex it takes part in. If APC protein is truncated, this process does not excel, activating the pathway. Therefore, a familial APC mutation could explain the occurrence of Askin Tumor in the young male.We report a familial case of APC gene mutation with a rare phenotype regarding Askin tumor. We suggest that the dysfunction of APC protein affects the WNT/wingless signaling pathway and explains the phenotype as some PNETs were reported in patients presenting APC mutations.

PÔSTER DESTAQUE

P-067 - INSIGHTS INTO NEURODEVELOPMENTAL AND CONGENITAL DISORDERS: CMA DIAGNOSTICS IN A BRAZILIAN COHORT

GLEYSON FRANCISCO DA SILVA CARVALHO (DB MOLECULAR), THAIS DA SILVA FALCÃO (DB MOLECULAR), CAREN DOS SANTOS OLIVEIRA (DB MOLECULAR), VANESSA BITTENCOURT (DB MOLECULAR), ANTONIELLA FRANCISCO COBACHO GIORGIONE (DB MOLECULAR)

Chromosomal microarray technologies (CMA) are the first-tier method for diagnosis of copy number variants (CNVs) associated with neurodevelopmental disorders (NDD), which includes intellectual disability, autism spectrum disorder, learning disability and communication disorders, in addition to congenital anomalies (CA). High prevalence of NDDs and CAs in population account for a great proportion of genetic testing. Consequently, numerous studies have attempted to reveal the genome wide association between CNVs and clinical phenotypes. However, most large genomic studies are limited to cohorts primarily representing Europeans and North Americans. Our study aimed to identify the correlation between clinical phenotype, molecular findings, and CMA diagnostic rate in a large and admixed Brazilian cohort. Following initial clinical evaluation, which included completing a clinical form with prenatal, development, family history and anthropometric data, each subject was categorized based on their presentation: NDD (N = 2196), CA (N = 54), NDD+CA (N = 294). We then used the CGH array method to identify clinically significant CNVs in all subjects (N = 2544). Finally, all CNVs were classified into one of five classifications proposed by the ACMG. The overall rate of significant findings in this CMA series was 18.5 %. In NDD group, clinically significant CNVs (pathogenic, likely pathogenic and/or VUS) were identified in 368 subjects (16.8%). In the CA group, 19 subjects (35.2%) presented clinically significant CNVS, while in the NDD+CA group, it was possible to identify clinically significant CNVs in 84 subjects (28.6%). Although the overall diagnostic rate of CMA techniques is highly relevant, the clinical background of each individual appears to have a strong influence on this rate. This large Brazilian series highlights the correlation between clinical phenotype and molecular findings, emphasizing the importance of categorizing patients for clinical and diagnostic management.

P-068 - NOVOS ACHADOS FENOTÍPICOS PARA A SÍNDROME DE JOUBERT 12

TAÍS ROSA CALISTO (UNICAMP), GABRIELA ROLDÃO CORREIA COSTA (UNICAMP), JÚLIA LÔNDERO HELENO (UNICAMP), TÁRSIS PAIVA VIEIRA (UNICAMP), CARLOS EDUARDO STEINER (UNICAMP)

A Síndrome de Joubert é uma ciliopatia primária do neurodesenvolvimento, caracterizada por macrocefalia, hipotonia neonatal, atraso do neurodesenvolvimento e pelo achado característico do “sinal do dente molar” em exames de ressonância magnética craniana. Há mais de 40 genes relacionados, incluindo o KIF7, associado não apenas à Síndrome de Joubert 12, mas também à Síndrome Acrocalosal (ambas MIM: 200990). Esta última caracterizada por agenesia de corpo caloso, polidactilia, anomalias craniofaciais e atraso do neurodesenvolvimento.Paciente do sexo masculino, primeiro filho de casal consanguíneo (primos em terceiro grau). A gestação foi sem intercorrências, nasceu a termo, com hipotonia e cianose generalizada. Ainda na maternidade, o ecocardiograma revelou forame oval patente, e a ultrassonografia transfontanela revelou alargamento de ventrículos laterais. Evoluiu com atraso do desenvolvimento neuropsicomotor. Ao exame físico, com nove meses, antropometria adequada para a idade, frontal abaulado, implantação alta de cabelos na fronte, hipertelorismo, telecanto, pregas epicânticas, nistagmo horizontal, ptose palpebral, base nasal alargada, lábios volumosos, peito carenado, polidactilia pós-axial em mãos bilateralmente e em pé esquerdo, e criptorquidia bilateral. A ressonância magnética de crânio revelou hipoplasia de corpo caloso, septo pelúcido, vermis cerebelar, e do mesencéfalo, com proeminência dos pedúnculos cerebelares superiores, ventriculomegalia associada a redução volumétrica encefálica, compatível com o espectro de “malformação do dente molar”. O sequenciamento do exoma identificou uma variante patogênica, em homozigose, no gene KIF7 - c.2896_2897del p.Ala966ProfsTer81. Na evolução, com oito anos, apresentou dente incisivo extranumerário inferior e hérnia inguinal direita.Variantes bialélicas em KIF7, envolvido na regulação da via de sinalização Hedgehog, e na estabilização dos microtúbulos, estão associadas tanto à Síndrome Acrocalosal quanto à Síndrome de Joubert 12, podendo haver sobreposição fenotípica. No presente relato, o paciente manifesta características relacionadas a ambas as síndromes, no entanto apresenta um dente extranumerário, manifestação ainda não descrita nessas condições. Este achado tem o potencial de ampliar o espectro fenotípico associado às variantes no KIF7.

PÔSTER DESTAQUE

P-069 - HEREDITAY HEARING LOSS IN NORTHEAST BRAZIL: INSIGHTS FROM GJB2 GERMLINE VARIANTS.

RAFAEL NASCIMENTO DE CARVALHO (ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA), RODRIGO AMAZONAS SAMPAIO (ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA), LUÍZA CAJADO COSTA (ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA), MARIA EDUARDA AMORIM VIEIRA ALVES (ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA), DAVID BASTOS OLIVEIRA DINIZ CARVALHO (ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA), POLIANNA MASSA CERQUEIRA (ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA), REJANE HUGHES CARVALHO (DNA LABORATÓRIO E GENÉTICA), DIEGO SANTANA CHAVES GERALDO MIGUEL (ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA)

Hearing loss can result from a variety of genetic mutations, with some originating from hereditary germline variants. Pathogenic/Likely Pathogenic (P/LP) variants in the GJB2 gene are a significant cause of hereditary hearing loss, particularly in cases of non-syndromic hearing loss. The Gap Junction Protein Beta 2, also known as connexin 26 protein, encoded by the GJB2 gene, is crucial for the proper function of auditory cells in the inner ear. Although numerous studies have explored the role of GJB2 mutations in hearing impairment across various populations, there is limited information on genetic deafness in Brazil, particularly in the Northeast region.To identify and describe the quantity, frequency, and characteristics of germline P/LP variants at the GJB2 gene, in the population of Bahia, State of Brazil. This is a cross-sectional observational study of genomic data obtained from a sample of 833 probands referred for germline genetic analysis via Next-Generation Sequencing/Whole Exome Sequencing in Bahia, between August 2017 and May 2024. Among the 833 probands, pathogenic variants of GJB2 were identified in 34 (4.1%) individuals. Of these, 32 had a heterozygous mutation, while 2 had a homozygous mutation. Three pathogenic variants were identified: c.35del (82.4%, 28/34), c.617A>G (11.8%, 4/34) and c.427C>T (5.9%, 2/34). Both homozygous individuals presented the c.35del variant. No novel P/LP variants were reported.Our data suggest that the c.35del variant is the leading cause of inherited hearing loss in Bahia, which aligns with global data. The c.617A>G and c.427C>T variants, though less common, further contribute to the understanding of the inheritance pattern observed in this population. Despite most probands presented a heterozygous form of the mutation, which typically does not result in hearing loss, this information is extremely valuable for genetic counseling and augments epidemiological knowledge about the risk of inheriting syndromic or non-syndromic hearing loss.

P-070 - PARADOXO DO PARADOXO: RELATO DE FENÓTIPO LEVE EM PACIENTE FEMININA COM DIAGNÓSTICO MOLECULAR DE DISPLASIA CRANIOFRONTONASAL.

JÚLIA LÔNDERO HELENO (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS (UNICAMP)), TÁRSIS PAIVA VIEIRA (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS (UNICAMP)), MARA SANCHES GUARAGNA (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS (UNICAMP)), TAÍS NITSCH MAZZOLA (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS (UNICAMP)), GRUPO PROJETO GENOMAS RAROS (ESSA PESQUISA FOI POSSÍVEL POR MEIO DO ACESSO AOS DADOS E DESCOBERTAS GERADOS PELO PROJETO GENOMAS RAROS, HTTP://WWW.GENOMASRAROS.COM.), VERA LÚCIA GIL DA SILVA LOPES (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS (UNICAMP))

A displasia craniofrontonasal é um distúrbio do desenvolvimento ligado ao cromossomo X, causada por variantes classe IV e V no gene EFNB1, que apresenta paradoxalmente maior gravidade em mulheres heterozigotas do que em homens hemizigotos. As mulheres apresentam assimetria craniofacial, craniossinostose, hipertelorismo, ponta nasal bífida, unhas estriadas, cabelos crespos e anormalidades do esqueleto torácico, enquanto os homens geralmente apresentam apenas hipertelorismo. O tratamento é multidisciplinar, individualizado, com correções funcionais e/ou estéticas. Paciente do sexo feminino, encaminhada para avaliação por dismorfismos faciais com 1a5m. 1ª filha de casal jovem não consanguíneo, pré-natal adequado, com um episódio de sangramento no 5º mês de gestação. Parto vaginal, a termo, peso 3010g (-0,5 DP) e comprimento 47cm (-1,15 DP). Evoluiu com desenvolvimento neuropsicomotor adequado e dificuldade de aprendizado. Na primeira avaliação observou-se fronte ampla com retração bitemporal, hipertelorismo ocular, fendas oblíquas para cima, nariz com base e ponta alargada com discreto sulco mediano, palato alto, discreto alargamento de polegares e háluxes e marcha com base alargada. Na evolução, aos 19 anos, peso 81 Kg (+2,17 DP), estatura 172 cm (+1,35 DP), IMC 27,37 (+1,55 DP) e dismorfismos mais discretos: frontal abaulado, hipertelorismo, ponta de nariz alargada e bífida e prognatismo. Durante a investigação, foram realizados cariótipo (46,XX[50]), FISH para pesquisa de deleção de 22q11.2 (negativo) e radiografias de crânio (suturas justapostas) mãos, pés e tórax, sem alterações. Por fim, paciente realizou sequenciamento completo do genoma, que revelou uma variante patogênica no gene EFNB1, c.161C>T p.(Pro54Leu), em heterozigose, previamente associada a um caso de displasia craniofrontonasal em menina, com variante de novo, sem fenótipo descrito.A inativação aleatória do X é uma das hipóteses para o resultado mais grave em mulheres heterozigotas, pois levaria ao mosaicismo funcional para células com expressão diferente de efrina-B1, gerando limites teciduais anormais. Esta teoria também pode explicar a forma leve encontrada em nossa paciente. A análise de segregação materna está em curso.O caso descrito ilustra a complexidade clínica da displasia craniofrontonasal e a inativação aleatória do cromossomo X destaca um aspecto crucial da fisiopatologia dessa doença. A análise da segregação materna pode favorecer o aconselhamento genético para a paciente e sua família. Essa abordagem é fundamental para otimizar o aconselhamento genético para a paciente descrita, bem como de outros pacientes com essa condição.

P-071 - TODA UPD7 LEVA AO FENÓTIPO DE RUSSELL SILVER?

JÚLIA LÔNDERO HELENO (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS (UNICAMP)), GRUPO PROJETO GENOMAS RAROS (), RUY PIRES DE OLIVEIRA SOBRINHO (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS (UNICAMP))

A Síndrome de Silver-Russell (SRS) é de etiologia heterogênea, sendo que 7-10% dos casos possui dissomia uniparental materna do cromossomo 7 [UPD(7)mat] e 30-40% dos casos suspeitos testes moleculares e/ou citogenéticos negativos. É caracterizada por restrição de crescimento gestacional (RCIU), recém-nascidos pequenos para a idade gestacional, com macrossomia relativa, frontal proeminente e frequentemente assimetria corporal, evoluindo com dificuldades alimentares e déficit pondero-estatural. Outras características incluem face triangular, clinodactilia do quinto dedo e micrognatia. O Sistema de Pontuação Clínica Netchine-Harbison (NH-CSS) é utilizado para diagnosticar SRS, sendo de presença obrigatória frontal proeminente e macrocefalia relativa ao nascimento, além de dois achados adicionais, tendo sido outros distúrbios descartados. Paciente feminina, 13 anos, vista por déficit pôndero-estatural e avaliação de resultado de exame molecular. 3ª gestação de casal não jovem e não consanguíneo, RCIU em ultrassom de 2º trimestre, placenta prévia e obstrução de cordão umbilical, uso de corticóide e captopril nos 3 primeiros meses da gestação. Parto cesáreo, capurro 35+2 semanas, peso 1805 g (-3,63 DP), comprimento 43,5 cm (-3,03 DP), perímetro cefálico 30,5 cm (-2,85 DP) e Apgar 8/9. Sepse neonatal, hipotermia, sucção débil e uso de O2 nasal, permanecendo 19 dias em UTI. Triagens neonatais (-). Marcos motores normais, atraso para frases. Aos 4 anos avaliada por atraso pondero estatural, descartada hipótese de SRS pelos critérios NH-CSS. Teste de clonidina positivo para déficit de GH, iniciou reposição aos 5 anos, ainda em uso. Menarca aos 12 anos, ciclos irregulares. 8º ano de escola regular, com ótimo desempenho. Aos 13 anos, peso 35,5 Kg (<p3), estatura 146,5 cm (<p3) e perímetro cefálico 55 cm (-0,88 DP), frontal alto, nariz de base alargada, microrretrognatia e lábio superior fino. Sequenciamento completo do genoma (via Projeto genomas raros) resultou em dissomia uniparental materna no cromossomo 7. Em revisão da literatura não encontramos estudos em que, partindo da constatação incidental de UPD(7)mat, avaliasse quantos desses casos realmente receberiam diagnóstico clínico de SRS, nem tampouco menções a déficit isolado de GH nessas situações. Em estudos partindo de diagnóstico de SRS, pacientes com UPD(7)mat, embora possuam fenótipo mais leve e menos característica clínicas clássicas, pelos próprios critérios de inclusão do estudo sempre preencheram os critérios NH-CSS.Faltam estudos desenhados com o intuito de determinar a porcentagem de pacientes com UPD(7)mat como achado incidental que apresentariam fenótipo de SRS ou de déficit isolado de GH. Com a ampliação das técnicas de sequenciamento genômico, questões como essa estão fadadas a surgir.

P-072 - VARIANTE EM HETEROZIGOSE COMPOSTA CAUSANDO DISPLASIA METAFISÁRIA SEM HIPOTRICOSE

ATMIS MEDEIROS HAIDAR (CENTRO DE GENÉTICA MÉDICA DA ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA, UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO), CYNTHIA CRISTINA RODRIGUES NEMÉSIO (CENTRO DE GENÉTICA MÉDICA DA ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA, UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO), ANA EDUARDA SARAIVA PEREIRA CAMPOS (CENTRO PAULISTA DE GENÉTICA E GENÔMICA CLÍNICA), EDUARDO PERRONE (CENTRO DE GENÉTICA MÉDICA DA ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA, UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO), DÉBORA GUSMÃO MELO (CENTRO DE GENÉTICA MÉDICA DA ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA, UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO)

A displasia metafisária sem hipotricose (OMIM250460) é um dos fenótipos do espectro da hipoplasia cartilagem-cabelos-displasia anauxética e é provocada por variantes no gene RMRP (OMIM*157660). A junção de variantes em regiões não codificantes em heterozigose composta com variantes em região codificante já foi hipotetizada como causadora desse fenótipo mais brando sem as alterações capilares e esqueléticas mais severas do espectro.Paciente, 5 anos, sexo masculino, segundo filho de casal não consanguíneo, foi encaminhado a serviço privado de genética médica devido à estagnação na curva de crescimento e encurvamento de membros inferiores, percebido com 2 anos e 6 meses. Nega história familiar semelhante. Antropometria indicava baixa estatura desproporcionada (menor do que p3), com aparente macrocefalia (PC p50, corrigindo para idade-estatura p90), não apresentando dismorfias faciais. Em radiografias apresentava alargamento de metáfises de ossos longos, varismo de fêmures e joelhos, desbalanço da bacia, com elevação da crista ilíaca direita, ossos longos encurtados com assimetria de membros inferiores sendo MID 1cm maior do que MIE, sem alterações vertebrais ou cranianas, mãos com epífises de falanges distais em cone e encurtamento de metacarpos, atraso de idade óssea (2,81 dp do esperado para a idade). Na análise molecular, após reanálise de exoma com mapeamento de região não codificante do gene RMRP, foram encontradas em trans (após segregação nos pais) as variantes NC_000009.12:g.35657823G>A, esta já conhecida e patogênica, e a NC_000009.12:g.35658022_35658023insTCTCAGCTTCACAGAGTAGTAT, classificada atualmente como VUS nunca descrita na literatura e reportada apenas uma vez no ClinVar (ID 1067134).Considerando as variantes semelhantes ou próximas, no mesmo locus (9p13.3), já descritas em literatura, no ClinVar (ID 550387, 550387), classificadas como patogênicas ou provavelmente patogênicas, e analisando o fenótipo apresentado pelo nosso paciente em comparação com outros pacientes descritos na literatura, concluímos que a segunda variante é possivelmente patogênica e está implicada no quadro clínico do paciente que foi caracterizado como sendo uma displasia metafisária sem hipotricose. A literatura aponta a região entre o TATA box e o sítio de iniciação de transcrição como um dos principais hotspot de variantes patogênicas do gene, juntamente com as regiões de alta conservação de transcrito do RMRP.A descrição desse paciente e de seus achados moleculares pode auxiliar na reclassificação da variante NC_000009.12:g.35658022_35658023insTCTCAGCTTCACAGAGTAGTAT, contribuindo para o diagnóstico de outros pacientes. Esse caso também ilustra a importância de revisar os achados do sequenciamento genômico e buscar ativamente por segundos eventos em casos de doenças autossômicas recessivas, quando apenas uma variante patogênica ou provavelmente patogênica é encontrada.

P-073 - PARALLEL BIOCHEMICAL AND GENETIC TESTING INFORMS A TIMELY AND ACCURATE DIAGNOSIS OF MPS VII: FINDINGS FROM 5 YEARS OF SPONSORED TESTING PROGRAMS

ROBERTO GIUGLIANI (UFRGS, HCPA, DASA GENÔMICA, CASA DOS RAROS), VANESSA MILLER (ULTRAGENYX PHARMACEUTICAL INC.), SEAN DAUGHERTY (ULTRAGENYX PHARMACEUTICAL INC.), RUPAL GUPTA (ULTRAGENYX PHARMACEUTICAL INC.), MADHURI HEGDE (REVVITY), JENNIFER JOHNSON (BIOAGILYTIX), DEBORAH MARSDEN (ULTRAGENYX PHARMACEUTICAL INC.), LAWRENCE MERRIT (ULTRAGENYX PHARMACEUTICAL INC.), LAURA POLLARD (GREENWOOD GENETIC CENTER), ERIC PENG (ULTRAGENYX PHARMACEUTICAL INC.), MAURIZIO SCARPA (CENTRE FOR RARE DISEASES, UNIVERSITY HOSPITAL OF UDINE), KATE SIMMONS (ULTRAGENYX PHARMACEUTICAL INC.), NATALIE SMITH (BIOAGILYTIX), RAYMOND WANG (CHILDREN´S HOSPITAL OF ORANGE COUNTY, ORANGE, CALIFORNIA AND DEPARTMENT OF PEDIATRICS, UNIVERSITY OF CALIFORNIA-IRVINE), NICOLE MILLER (ULTRAGENYX PHARMACEUTICAL INC.)

Mucopolysaccharidosis (MPS) disorders can phenocopy more common disorders, multiple samples and tests ensure an accurate diagnosis. MPS VII is an ultra-rare, lysosomal storage disease caused by beta-glucuronidase (GUS) enzyme deficiency. Patients variably present with skeletal dysplasia, dysmorphic features, and cardio-pulmonary signs. Genetic and biochemical testing are instrumental to confirm a MPS VII diagnosis.In 2018, we opened no-charge global testing programs for patients with suspected MPS. A 7-enzyme dried blood spot panel cascades to GUSB sequencing when GUS is deficient. Urinary glycosaminoglycan (uGAG) testing and anti-rhGUSB antibody (ADA) testing are also sponsored. The same laboratories are used by the non-interventional MPS VII Disease Monitoring Program (DMP). As of 14SEP2023, 387 patients were tested: 378 enzyme/molecular panel tests and 9 GUSB molecular-only tests. 73 MPS enzyme-deficient patients were identified: 21 GUS-deficient, 49 deficient for >1 non-GUS enzyme, and 3 GUS plus another enzyme-deficient. 7 panel tests had >1 enzyme deficient, underscoring the value of parallel biochemical and molecular testing. Molecular results: 24 patients had 2 GUSB variants: 3 from molecular-only tests and 21 molecular tests cascaded from an enzyme panel. 14 of 23 patients had 1-2 GUSB VUS, 9 had 2 P/LP in GUSB (1 QNS). Only 2/24 GUSB variants were seen >1x. Fifteen patients tested for uGAG (LC-MS/MS) all showed abnormal uGAG, consistent with MPS VII. 7 of 8 patients tested for pre-existing ADA had no detectable antibodies.Comprehensive diagnostic programs with parallel genetic and biochemical testing aid timely, accurate diagnoses for MPS VII. Test results from the same laboratories used in the DMP provide important medical history for patients who may enroll in the DMP in the future. Looking ahead, MPS VII is under study for inclusion in newborn screening through two ongoing pilot programs and a third in development.

P-074 - INCIDÊNCIA DE SÍNDROME DE PATAU POR TIPO DE MECANISMO CROMOSSÔMICO POR ESTADO NO BRASIL, DE 2010 A 2022

PEDRO HENRIQUE DE AQUINO DANTAS (ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA), MARIA ISABELLA DE SANTANA CESAR (ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA), RAFAEL BRASILEIRO PINTO SANTOS (ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA), YASMIN MENDONÇA PEDREIRA (ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA), RAFAEL NASCIMENTO DE CARVALHO (ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA), RODRIGO AMAZONAS SAMPAIO (ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA), DIEGO SANTANA CHAVES GERALDO MIGUEL (ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA)

A síndrome de Patau se dá pela trissomia do cromossomo 13 e apresenta uma grande letalidade, em que 90% dos indivíduos morrem com até 1 ano de vida. A síndrome se caracteriza pelo lábio e palato leporino, déficit cognitivo, anoftalmia, prega simiesca, dedo em gatilho, hemangioma capilar e polidactilia. Essa trissomia pode ser resultado da não disjunção na meiose, da translocação Robertsoniana não balanceada ou do mosaicismo, sendo que pacientes com translocação não balanceada ou mosaicismo tendem a um melhor prognóstico. Com isso, a descrição da incidência dos mecanismos cromossômicos da Síndrome de Patau por estado no Brasil se faz necessária para um melhor entendimento do tratamento e prognóstico dos pacientes. Assim, é possível que o estudo elucide os mecanismos mais incidentes e qual estado possui um maior acometimento, podendo levar a uma melhor distribuição da verba pelo sistema público de saúde.O objetivo do estudo é descrever a incidência da Síndrome de Patau de acordo com o seu mecanismo de mutação cromossômica. Além disso, descrever o total de diagnósticos por estado. Trata-se de um estudo transversal descritivo sobre o número de diagnósticos de síndrome de patau, por mecanismo de trissomia do cromossomo 13, por unidade da federação, de 2011 a 2020, dividido em: Não disjunção meiótica, mosaicismo cromossômico, translocação e, por último, síndrome de patau não especificada. Os dados foram obtidos por meio do SINASC - Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos do SUS, incluindo os CIDs: Q914 ao Q917.Dos nascidos vivos com trissomia do cromossomo 13, pode-se observar que 84% (315) dos casos o mecanismo não foi especificado, 7,7% (29) foram por mosaicismo cromossômico, 5,9% (22) por translocação Robertsoniana, 2,4%(9) por não-disjunção meiótica. Se considerados apenas os mecanismos especificados, 48% foi por mosaicismo cromossômico, 37% por translocação Robertsoniana e 15% por não-disjunção meiótica. Em relação à incidência dos casos de trissomia do cromossomo 13 nas diferentes unidades federativas, São Paulo possui 31,5% (118), seguido de Minas Gerais com 10,1% (38), Santa Catarina e Rio Grande do Sul com 8,8% (33) cada. Foi observada uma predominância do mecanismo de mosaicismo nos pacientes com trissomia do cromossomo 13, no período observado. Esse achado diverge da literatura, a partir do momento que estudos prévios , tanto no Brasil quanto no exterior, demonstram a não disjunção meiótica como mais prevalente. É importante destacar, que a grande maioria dos casos de trissomia do 13, esteve como “mecanismo não especificado”, fato que dificultou a análise pelo presente trabalho. É imperioso afirmar que a predominância dos diagnósticos na região sudeste no Brasil chama atenção para a falta de distribuição do acesso aos exames genéticos no sistema público , destacando a importância de saber o mecanismo da alteração cromossômica, para viabilizar o entendimento das alterações fenotípicas e planejar as suas repercussões na vida do paciente.

P-075 - ANÁLISE DO PERFIL DE INTERNAÇÕES POR MALFORMAÇÕES CARDÍACAS EM MATO GROSSO ENTRE 2014 A 2023: UM ESTUDO PELO SISTEMA DE INFORMAÇÕES DE INTERNAÇÃO HOSPITALAR (SIH)

GEOVANA MACHADO CABRAL FORTES (CENTRO UNIVERSITÁRIO DE VÁRZEA GRANDE - UNIVAG), IVONE SABINO (CENTRO UNIVERSITÁRIO DE VÁRZEA GRANDE - UNIVAG), KARINA DO CARMO EUFRAZIO (CENTRO UNIVERSITÁRIO DE VÁRZEA GRANDE - UNIVAG), LÚCIA HELENA CONTE SOUZA (CENTRO UNIVERSITÁRIO DE VÁRZEA GRANDE - UNIVAG), LUCIANE SOZO (CENTRO UNIVERSITÁRIO DE VÁRZEA GRANDE - UNIVAG), SILVINA ANALIA RIBEIRO (CENTRO UNIVERSITÁRIO DE VÁRZEA GRANDE - UNIVAG), ROSA MARIA ELIAS (CENTRO UNIVERSITÁRIO DE VÁRZEA GRANDE - UNIVAG)

As malformações cardíacas são uma das principais causas de morbidade neonatal, ocorrendo de 6 a 8 casos por 1000 nascimentos. Algumas causas dessas malformações estariam relacionadas a mecanismos cromossômicos e genéticos, vírus e teratogenia[3]. A maioria dessas cardiopatias são bem toleradas durante a vida intrauterina, ao nascimento, o impacto dessas malformações se tornam aparentes4. A sintomatologia para diagnóstico é diferenciada conforme a faixa etária, deste modo, é importante conhecer o perfil das internações para direcionar as políticas públicas regionais buscando a redução da morbimortalidade.Analisar o perfil das hospitalizações devido a malformações cardíacas em Mato Grosso, examinando a frequência ao longo dos anos, a mortalidade relacionada, os procedimentos efetuados e os diagnósticos predominantes.Foi conduzido um estudo descritivo com base nos dados do SIH da Secretaria de Saúde de Mato Grosso, no qual se examinou as internações por malformações cardíacas entre os anos de 2014 e 2023, incluindo informações sobre: procedimentos realizados, ano e a natureza da internação, óbitos relacionados, diagnóstico principal, dias de permanência, motivo de saída, especialidade médica, macrorregião de residência, faixa etária, regime, sexo e a necessidade de diárias em UTI. A análise descritiva foi realizada por meio de frequências e porcentagens com o software Epi info.Foram analisados um total de 333 internações por malformações cardíacas. A frequência de internações apresentou flutuações ao longo dos anos, com pico em 2021 (48 internações). A faixa etária mais afetada foi de 0 a 4 anos (85,59%), com baixa frequência em adultos acima dos 50 anos (6,31%). A mortalidade associada às internações foi de (10,21%). O procedimento mais comum foi o tratamento de malformações congênitas do aparelho circulatório (78,68%). O diagnóstico mais frequente foi Malformação congênita não específica do coração (42,34%), seguido por Outras malformações congênitas especificas do coração (14,11%) e Outras malformações congênitas das câmaras cardíacas e das comunicações cardíacas (10,81%). A distribuição por sexo foi equilibrada, com leve predominância do sexo feminino (50,51%). A maioria das internações foi de caráter urgente ou emergencial (93,39%). Quase metade dos pacientes (51,05 %) necessitou de internação em UTI, a maioria das internações foram destinadas aos cuidados da pediatria (76,58%) e procedimentos cirúrgicos (12,61%). As macrorregiões de saúde com maior índice de diagnóstico foi Sul (34,83%), seguida pela Centro-Norte com (28,53%). A maior ocorrência foi na população de raça parda com (53,45%) e predomínio das internações aconteceu em instituições privadas (59,16%). Este estudo demonstra um perfil heterogêneo das internações por malformações cardíacas em Mato Grosso, com predomínio de casos em crianças pequenas e alta taxa de internações aos cuidados da pediatra e de procedimentos cirúrgicos.

PÔSTER DESTAQUE

P-076 - BLENDED PHENOTYPES IN INDIVIDUALS WITH RARE DISEASES: A BRAZILIAN CASE SERIES

CAROLINE BRANDÃO PIAI (USP SP), GABRIELA YUMI GOTO SALTI (USP SP), MARCELLA CARDOSO ALLEGRO (USP SP), PRISCILA BARBOSA BETTY (USP SP), ISABELA DORNELES PASA (USP SP), RACHEL SAYURI HONJO (USP SP), CHONG AE KIM (USP SP), DÉBORA ROMEO BERTOLA (USP SP), GUILHERME LOPES YAMAMOTO (USP SP), BRUNO DE OLIVEIRA STEPHAN (USP SP), NAOMICHI MATSUMOTO (YOKOHAMA CITY UNIVERSITY), CONSÓRCIO GENOMAS RAROS (HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN)

The use of broad sequencing strategies has highlighted variants of clinical significance (VCS) in more than one gene per individual. These variants have the potential to interact, either amplifying or counteracting one another, resulting in what is referred to as a “blended phenotype”. It is important to differentiate these from an additional VCS that is unrelated to the present phenotype but is potentially actionable, referred to as a ´secondary finding.´ The prevalence of blended phenotypes ranges from 2-7.5% in cohorts of comprehensive sequencing.We report a series of 8 individuals followed at a tertiary center in São Paulo, who presented multiple diagnoses evidenced by whole genome (WGS) or exome (WES) sequencing. We aim to reflect upon the clinical complexity of such presentations and to explore the consequences of the use of broad sequencing strategies in clinical practice. We analyzed two cohorts: 180 individuals who underwent WGS due to congenital malformation and/or developmental delay and 252 subjects in which WES was performed mainly due to syndromic neurological presentations. We selected cases of multiple VCS and carried out a thorough examination of their clinical records. In the WGS cohort, a diagnosis was reached in 46.1% (83/180), and 6.0% (5/83) had blended phenotypes. In addition, secondary findings were reported in 3.8% (7/180). In the WES cohort, we had a 45.2% diagnostic yield (114/252) and 2.6% (3/114) of the positive results had blended phenotypes, secondary findings were not analyzed. Next, we briefly describe the probands with blended phenotypes: C1 had Barth syndrome and partial familial lipodystrophy type 2, C2 had pseudoachondroplasia and Marfan syndrome, C3 had KBG syndrome associated with 22q11.2 microdeletion, C4 had spondylocostal dysostosis, congenital ichthyosis, and methylmalonic aciduria, C5 had a 22q11.2 microdeletion and a pathogenic variant in an incomplete penetrance gene related to growth hormone deficiency, C6 had polycystic kidney disease and Rett syndrome, C7 had Sotos syndrome and Von Willebrand disease, and C8 had hereditary hypertrophic cardiomyopathy associated with VARS2-related mitochondrial encephalopathy. The presented cases would not have been fully elucidated if not for comprehensive genetic testing. Several intriguing findings merit attention: C2´s diagnoses have contrasting traits (overgrowth and short stature), yet the predominant phenotype was pseudoachondroplasia, these cases also illustrate how atypical features may arise from additional VCS rather than mere clinical heterogeneity, C4 had a triple diagnosis and the parents originated from a small town, underscoring the likelihood of multiple diagnoses within highly endogamous contexts. Some cases already had both clinical phenotypes, others presented a reverse phenotyping approach. Thus, broad sequencing strategies may offer a more integral approach due to the recognition of both blended phenotypes and secondary findings.

P-077 - ANÁLISE DO POLIMORFISMO CYP17A1 (RS743572) DO GENE CYP17 MOSTRA HOMOGENEIDADE EM AMOSTRA DE CÂNCER DE PRÓSTATA

JOÃO VICTOR DIAS COSTA (UNIVERSIDADE ESTADUAL DO SUDOESTE DA BAHIA), MICHELLY OLIVEIRA GOMES (UNIVERSIDADE ESTADUAL DO SUDOESTE DA BAHIA), LEONARDO MOREIRA SANTOS (INSTITUTO FEDERAL DA BAHIA, CAMPUS DE VITÓRIA DA CONQUISTA), PATRÍCIA SANTOS PEREIRA LIMA (UNIVERSIDADE ESTADUAL DO SUDOESTE DA BAHIA), SANDRA MARA BISPO SOUSA (UNIVERSIDADE ESTADUAL DO SUDOESTE DA BAHIA)

O câncer é considerado uma doença complexa que, em muitos casos, resulta da interação entre exposições químicas, sejam de fontes ambientais ou dietéticas, e polimorfismos genéticos de defesas enzimáticas antioxidantes. O gene CYP17 codifica para a enzima citocromo P450c17, que é uma hidroxilase envolvida na via metabólica que converte o colesterol em hormônios esteróides, incluindo os andrógenos como a testosterona e o DHEA (dehidroepiandrosterona), dessa forma, atua realizando a conversão de 17-hidroxipregnenolona e 17-hidroxiprogesterona em dehidroepiandrosterona e androstenediona, respectivamente. A substituição de uma Timina por uma Citosina na região promotora 5´ do gene CYP17 pode causar um aumento em sua taxa de transcrição, resultando em uma produção elevada de andrógenos e consequentemente um aumento no risco de desenvolvimento do câncer de próstata. Analisar o papel do polimorfismo CY17A1 no câncer de próstataForam analisadas 62 amostras, sendo 37 casos e 25 controles, utilizando a técnica de PCR/RFLP e a endonuclease de restrição MspA1I , visualizadas em eletroforese de gel de agarose 2% com transiluminador de luz UV. As análises estatísticas foram realizadas com o uso do Software Genepop versão 4.7.5.As frequências genotípicas se encontram em equilíbrio de Hardy-Weinberg (p>0,05). As frequências alélicas foram 0,597 e 0,403 nos casos e 0,607 0,393 nos controles, respectivamente dos alelos *T e *C. As amostras casos e controles não apresentaram diferenciação gênica e nem genotípica (p>0,05), mostrando homogeneidade entre as amostras diferentemente do que seria esperado para as amostras de câncer de próstata para polimorfismo em uma enzima antioxidante.Uma provável hipótese seria o tamanho e o perfil amostral que não permitiu a sub estratificação da amostra de acordo com o escore Gleason, bem como a composição tri híbrida de amostras da população brasileira que pode levar a um efeito confundidor. A complexa rede de interações entre os genes envolvidos no metabolismo androgênico é algo que deve ser considerado para estudos posteriores, polimorfismos no gene AR (receptor de andrógeno) desempenham um papel importante na carcinogênese, de modo que a sensibilidade do tecido prostático aos andrógenos se torna elevada, sendo assim, investigações mais amplas e abrangentes acerca da modulação que esses e outros genes promovem no metabolismo hormonal podem contribuir para a elucidar essa interação. A exposição aos fatores ambientais também possui um papel importante nas neoplasias da próstata e pode fornecer informações que ajudarão a ampliar a compreensão da relação entre o polimorfismo CYP17A1 e o risco de desenvolvimento do CaP.

P-078 - POLIMORFISMO MIR-146A RS2910164 (G/C) EM AMOSTRA DE CÂNCER DE PRÓSTATA DA REGIÃO SUL DA BAHIA

MICHELLY OLIVEIRA GOMES (UNIVERSIDADE ESTADUAL DO SUDOESTE DA BAHIA), JOÃO VICTOR DIAS COSTA (UNIVERSIDADE ESTADUAL DO SUDOESTE DA BAHIA), LUIS FELIPE DE JESUS ARCANJO (UNIVERSIDADE ESTADUAL DO SUDOESTE DA BAHIA), LEONARDO MOREIRA SANTOS (INSTITUTO FEDERAL DA BAHIA, CAMPUS DE VITÓRIA DA CONQUISTA), PATRÍCIA SANTOS PEREIRA LIMA (UNIVERSIDADE ESTADUAL DO SUDOESTE DA BAHIA), SANDRA MARA BISPO SOUSA (UNIVERSIDADE ESTADUAL DO SUDOESTE DA BAHIA)

Estudos recentes mostram que os microRNAs desempenham um papel importante na tumorigênese, alterando a proliferação, diferenciação, resposta imune e morte celular. O miR-146 está envolvido na regulação da inflamação e sua expressão é regulada por fatores inflamatórios como a interleucina 1 e o fator de necrose tumoral alfa, inclusive regulando negativamente vários genes-alvo que estão envolvidos em vias de receptores do tipo Toll. Desta forma, como o Câncer de Próstata (CaP) é o mais comum entre os homens, causando 10% das mortes masculinas relacionadas ao câncer em todo o mundo há a necessidade de identificar marcadores genéticos de suscetibilidade e prognóstico, como os da via inflamatória.Assim, o presente estudo teve como objetivo analisar o papel do polimorfismo do gene miR-146a no CaP. Foram analisadas 102 amostras, sendo 57 casos e 45 controles, utilizando a técnica de PCR/RFLP e a endonuclease de restrição Hpy188I, visualizadas em eletroforese de gel de agarose 2% com transiluminador de luz UV. As análises estatísticas foram realizadas com o uso do Software Genepop versão 4.7.5.As frequências genotípicas se encontram em desvio do equilíbrio de Hardy-Weinberg ($p<0,05$). As frequências dos alelos *G e *C foram respectivamente, 0,559 e 0,441 nos casos e 0,620 0,380 nos controles, enquanto a população mundial apresenta frequência de 0,755 para o alelo *G e 0,245 para o alelo *C. As amostras casos e controles não demonstraram diferenciação gênica e nem genotípica ($p>0,05$).Essa homogeneidade pode ser explicada por diferentes hipóteses. Primeiramente, a heterogeneidade genética da população estudada pode significar que a variação genética entre os indivíduos não é suficientemente distinta para identificar diferenças significativas entre os grupos casos/controles. Ademais, é possível que outros fatores genéticos e/ou ambientais, não considerados no estudo, estejam influenciando os resultados, como no polimorfismo miR-146a, que embora possa desempenhar um papel na suscetibilidade ao CaP, outros genes podem estar interagindo de maneira complexa para determinar o risco de desenvolver a doença. Além disso, o tamanho da amostra no estudo são aspectos importantes a considerar, um tamanho de amostra relativamente pequeno pode dificultar a detecção de diferenças significativas entre os grupos, o que pode limitar a capacidade de identificar associações verdadeiras. Portanto, estudos adicionais com amostras maiores e considerando uma gama mais ampla de fatores genéticos e ambientais podem ser necessários para elucidar o papel deste polimorfismo no CaP.

Pôster

P-079 - DOENÇA RENAL POLICÍSTICA AUTOSSÔMICA DOMINANTE: RELATO DE CASO

JULIA BORGES BARBERO (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ), ALEXANDRA BORGES DE OLIVEIRA (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ), ANA FLÁVIA TONTIM SANTOS (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ), ELLAN DOS SANTOS DIAS (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ), EMILLY KAROLINE ARTUSO DESBESSEL (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ), GUILHERME THOMAZ AQUINO (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ), ISABELY DORTI MELLIM (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ), JULIA PIENARO PRADO ALENCAR DE MELO (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ), LARISSA PAULA PINHO SIMÃO (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ), LEONARDO ALMEIDA FRAGA (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ), JONATHAN DOS SANTOS FEROLDI E SOUZA (USP RIBEIRÃO PRETO)

A doença renal policística autossômica dominante (DRPA) é a condição hereditária renal mais comum, afetando entre 1 a cada 400 a 1000 nascidos. Os genes envolvidos são PKD1, encontrado no cromossomo 16p 1q3.3 em 85% dos casos, e PKD2, localizado no cromossomo 4q 21-23. Estudos fisiopatológicos indicam que os cistos nos túbulos renais se formam devido ao aumento da proliferação, desdiferenciação e alteração para um padrão secretor de transporte do fluido transepitelial.Mulher, 63 anos, diagnosticada com DRPA devido histórico familiar, hipertensão e cistos renais e hepáticos. Atualmente em estádio terminal da doença renal, requerendo início de hemodiálise. Em seu heredograma constatamos que seu avô paterno teve 5 filhos, todos com diagnóstico de DRPA, sendo que ele e 4 dos seus filhos faleceram devido a complicações da doença. Dos quatro irmãos da paciente, dois compartilham do mesmo diagnóstico, requerendo, todos por volta dos 60 anos, de terapia renal substitutiva, sendo um deles na modalidade hemodiálise e outro atualmente transplantado renal. Possui 2 filhas, ambas com diagnóstico de DRPA confirmado por exames de imagem, ainda sem complicações da patologia. Outros familiares foram igualmente afetados, enfrentando consequências como aneurismas cerebrais e a necessidade de terapia renal substitutiva. A DRPAD tem impacto familiar significativo, resultando em complicações renais, vasculares e óbito prematuro. Os cistos renais comprometem progressivamente a função renal, apresentando sinais como hipertensão e hematúria. Complicações extra-renais incluem cistos hepáticos e aneurismas intracranianos. Não há tratamento específico aprovado no Brasil, o manejo é baseado em controle pressórico, preferencialmente com uso de drogas que atuem no sistema renina-angiotensina-aldosterona, mudanças de estilo de vida, evitando drogas nefrotóxicas e aumento consumo de líquidos, e terapia renal substitutiva, quando indicada. Pesquisas recentes exploram novas abordagens terapêuticas, como antagonistas dos receptores do ácido lisofosfatídico e agonistas PPAR-947,, que visam bloquear a síntese da proteína CFTR, reduzindo o crescimento dos cistos e a secreção de íons Cl- no fluido cístico renal e biliar, no entanto ainda indisponíveis no Brasil.A DRPAD é uma condição hereditária com complicações progressivas. O aconselhamento genético é importante, com opções limitadas de escolha de embriões. Investimentos em pesquisa são cruciais para desenvolver terapias eficazes e melhorar a qualidade de vida dos pacientes e suas famílias.

P-080 - DOENÇA RENAL POLICÍSTICA AUTOSSÔMICA DOMINANTE: RELATO DE CASO

ROSA MARIA DOMINGUES TORRES (CENTRO UNIVERSITÁRIO FUNCESI), ANA PAULA ALVES MADEIRA BRANDÃO SILVA (CENTRO UNIVERSITÁRIO FUNCESI), BRENDA DE OLIVEIRA DA SILVA (CENTRO UNIVERSITÁRIO FUNCESI)

A Doença Renal Policística Autossômica Dominante (DRPAD) é uma doença genética, hereditária caracterizada pela presença de cistos renais que interferem no funcionamento do rim. O crescimento e desenvolvimento destes cistos ocorrem de forma progressiva, com tamanhos variados. A frequência é de aproximadamente 1:1000, com ocorrência em ambos os sexos. A DRPAD pode ser causada por mutações no gene PKD1 (16p13.3), que codifica a proteína policistina 1 (transmembrana) e no gene PKD2 (4q22.1), que codifica a proteína policistina 2 (canal para transporte de cálcio). Elas atuam na proliferação e diferenciação celular e no transporte de moléculas. Além do comprometimento renal, a hipertensão arterial, também pode estar presente. Para o diagnóstico são utilizadas técnicas de ultrassonografia e o tratamento consiste em controle das complicações apresentadas, maior ingestão de líquidos, inibidor da ECA (enzima conversora de angiotensina). Nos pacientes que desenvolvem insuficiência renal crônica são necessários a hemodiálise, diálise peritoneal ou transplante renal. Fazer uma descrição de um relato de caso sobre rim policístico de característica autossômica dominante.E.S.B, sexo feminino, 22 anos. Aos 5 anos de idade apresentou inchaço no rosto e aumento da pressão arterial (150/90 mmHg). Exame de urina com alteração nos valores de creatina, ureia e piúria. O resultado da Ecografia e Ecodoppler renal evidenciaram vários cistos com dimensões entre 5 mm e 10 mm no rim direito e com dimensões entre 7 mm e 11 mm no rim esquerdo. Após resultados de exames foi diagnosticada com rim policístico em ambos os rins. Desde então realiza acompanhamento médico e exames a cada seis meses para monitoramento. Apresentou recorrente infecção renal e cálculo renal ao longo da infância e adolescência. Entre os dezesseis e vinte um anos de idade passou por seis cirurgias para retirada de vários cálculos renais. Apresentou rompimento de cisto aos dezesseis anos com consequente ascite. Realizou procedimento cirúrgico para retirada de cistos medindo 4,7 cm no terço médio, 5,2 cm no terço inferior o qual comprimia a pelve renal e 2,7 cm no terço superior do rim. Atualmente realiza controle da pressão arterial com Clortalidona e Espironolactona, faz uso de citrato de potássio e de magnésio para prevenção de cálculos renais. Apresenta alimentação balanceada, com menor quantidade de sal.As complicações associadas à DRPAD englobam hipertensão, infecções renais recorrentes e formação de cálculos renais. A cirurgia pode ser necessária em casos de complicações. O acompanhamento regular é de suma importância para monitorar a progressão da doença e prevenir complicações graves, como insuficiência renal. O manejo adequado das complicações e o seguimento das medidas preventivas podem melhorar a qualidade de vida e reduzir o impacto da doença nas atividades diárias dos pacientes. O aconselhamento genético deve ser indicado, para orientações e informações da doença para a família.

P-081 - CASE REPORT OF A 8Q21.13 MICRODELETION SYNDROME

LETÍCIA CAMPOS MONTEIRO OELKE (CENTRO UNIVERSITÁRIO DE VÁRZEA GRANDE), RAUL KONRAD GONZAGA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO), AMANDA ROMANINI (CENTRO UNIVERSITÁRIO DE VÁRZEA GRANDE), NAYARA RODRIGUES DA SILVA (CENTRO UNIVERSITÁRIO DE VÁRZEA GRANDE), FABIANA APARECIDA CORRÊA DA COSTA AGUIAR (CENTRO UNIVERSITÁRIO DE VÁRZEA GRANDE), WANCLIS PINHEIRO POUSSAN (CENTRO UNIVERSITÁRIO DE VÁRZEA GRANDE)

Microdeletion is the submicroscopic loss of genetic material that cannot be observed in karyotype. Microdeletion syndrome is characterized by multiple symptoms (such as intellectual disability, developmental delay and a wide spectrum of dysmorphisms and congenital defects). Some microdeletion syndromes are well known and studied, with multiple cases present in literature. The 8q21.13 microdeletion syndrome, however, is not very present in literature, with its incidence and prevalence being unknown. Female patient, 6 years and 10 months old, was referred to the Pediatric ambulatory of the Integrated Clinic of Centro Universitário de Várzea Grande (UNIVAG) for childcare service follow up. At the time, she was already diagnosed with 8q21.13 microdeletion syndrome, after an investigation in private services due interatrial communication (surgically corrected), immune and neurological alterations. The patient was born at term from an uneventful pregnancy, by cesarean delivery due cervical dilatation interruption, weighing 2,800g. At 6 years and 10 months old, she presented cognitive impairment, which led to the autism spectrum disorder hypothesis and hypotonia. At 7 years and 4 months old, she presented gait disorder with pain in left lower limb. At 7 years and 9 months, she presented hypotonia in superior and lower limbs, muscular weakness, lumbar hyperlordosis, neurodevelopmental delay, frontal headaches and dizziness, obesity, heart palpitations and the autism spectrum disorder was excluded. It was reported recurrent respiratory infections over the past year. She presented no alterations at electroencephalogram. Chromosomal microarray analysis revealed a 6,5 Mb deletion of the 8q21.13 region encompassing 46 genes, including PEX2 (associated with Zellweger syndrome, OMIM 614866 and OMIM 614867) and PTOS1 (associated with Congenital Hereditary Ptosis 1, OMIM 178300).The result of chromosomal microarray can explain the symptoms presented by the patient. Despite Congenital Hereditary Ptosis 1 being associated with a gene in the deleted region, there was no symptom associated with this syndrome. Our patient presented atrial septal defect, developmental delay, hypotonia and cognitive impairment, which could be associated to Zellweger syndrome, yet there was no documented lipid profile, very long-chain fatty acid testing or other common symptoms (such as facial dysmorphisms, hepatomegaly, visual and hearing impairment and seizures).The patient reported herein is a case of 8q21.13 microdeletion syndrome. Currently, she is on a regular follow-up schedule with multidisciplinary care to minimize the impact of the symptoms in her routine.

P-082 - DIAGNOSIS OF INBORN ERRORS OF METABOLISM IN ELDERLY PATIENTS: A SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW

JÚLIA CORDEIRO MILKE (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), ARTHUR MINAS ALBERTI (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), MARIA-RITA MOIO (UNIVERSITY HOSPITAL OF TOURS), MARIE GERNAY (UNIVERSITY HOSPITAL OF TOURS), YANNICK MOUTAPAM8208,NGAMBY-ADRIAANSEN (UNIVERSITY HOSPITAL OF TOURS), EDUARDO SCHÜTZ (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), FRANÇOIS MAILLOT (UNIVERSITY HOSPITAL OF TOURS), IDA VANESSA DOEDERLEIN SCHWARTZ (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE)

Inborn errors of metabolism (IEM) are a group of genetic disorders mostly diagnosed in newborns, infants or children. However, either due to the increasing life expectancy or due to the later onset of symptoms, the number of young adult patients diagnosed with IEM is increasing. Nevertheless, until now, there is no data about the diagnosis of IEM in elderly patients.This study aims to characterize the IEM diagnosed in elderly patients (>=65 years old), including the age of onset of symptomatology and the most frequent symptoms and organs involved.A systematic review of the literature (SRL) was performed, following the current guidelines. PubMed, Embase, Lilacs and Web of Science were searched, until March 2023, using MESH terms for “IMDs” and “elderly people”. The inclusion criteria encompassed: 1) case reports, case series, cohort studies, systematic reviews, 2) IEM being diagnosed above 65 years old, 3) languages (English, Italian, French, Portuguese or Spanish). Studies about common metabolic diseases, such as diabetes, gout, hemochromatosis, hypercholesterolemia and amyloidosis, were excluded.A total of 28,168 articles were identified, and 272 were included, with 310 patients. The five more frequent diagnosis were Fabry disease, Alkaptonuria, Mitochondrial diseases, Gaucher disease, and Mc Ardle disease. Many other IEM have been identified, including some very rare disorders. The age of onset of the first symptoms was below 65 years old for most of the patients.This SLR points out the diagnostic odissey of IEM patients, and identifies a significant number of IEM that can be diagnosed in elderlyhood. Our data underscores the importance of not limiting the metabolic investigation only to younger patients, and it draws attention to the fact that health professionals who care for adult and elderly patients should be able to identify the main clinical manifestations of IEM. The question of some specific clinical presentations of IMDs in elderly patients has to be further elucidated.

PÔSTER DESTAQUE

P-083 - DETECTION OF CNVS FROM WHOLE EXOME SEQUENCING

CYNTHIA CRISTINA RODRIGUES NEMÉSIO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO - UNIFESP), ATMIS MEDEIROS HAIDAR (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO - UNIFESP), THIAGO RODRIGUES CAVOLE (LABORATÓRIO DLE/ GRUPO FLEURY), RENATO PUGA (LABORATÓRIO DLE/ GRUPO FLEURY), JOÃO PAULO DA CRUZ FERREIRA (LABORATÓRIO DLE/ GRUPO FLEURY), MATEUS DE OLIVEIRA TORRES (LABORATÓRIO DLE/ GRUPO FLEURY / UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO - UNIFESP), ANA EDUARDA SARAIVA PEREIRA CAMPOS (LABORATÓRIO DLE/ GRUPO FLEURY), BETÂNIA MACHADO LOURES (LABORATÓRIO DLE/ GRUPO FLEURY), MARCIA RIBEIRO (LABORATÓRIO DLE/ GRUPO FLEURY / UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO - UFRJ), FERNANDA TEIXEIRA BELLUCCO (LABORATÓRIO DLE/ GRUPO FLEURY), JACQUELINE FONSECA (LABORATÓRIO DLE/ GRUPO FLEURY), ARMANDO FONSECA (LABORATÓRIO DLE/ GRUPO FLEURY), CECILIA MICHELETTI (LABORATÓRIO DLE/ GRUPO FLEURY / UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO - UNIFESP)

Establishing a molecular genetic diagnosis is often challenging and, at the same time, fundamental for the adequate management of patients, as well as their families. An etiological diagnosis may represent genetic variations that involve from entire chromosomes to single nucleotide variants. Between these two extremes, a proportion of variants are represented by submicroscopic duplications and deletions, which may comprise 50 to thousands of nucleotides, called copy number variations (CNVs). To detect this type of structural variant, there are specific techniques, such as CGH-Array or MLPA. However, given the rising applicability of next generation sequencing (NGS), currently the methodology necessary for detecting CNVs has been validated for whole exome sequencing.The study aimed to evaluate the proportion of molecular tests that indicated the presence of copy number variations (CNVs) capable of totally or partially explain the clinical condition of the patient undergoing whole exome sequencing.Observational, descriptive and cross-sectional study with retrospective data collection. All whole exome sequencing performed by a private laboratory in São Paulo from March 2023 to March 2024 were analyzed. There were counted the exams whose reports pointed to the presence of CNVs totally or partially associated with the clinical condition of the patient described by the requesting physician.Of the 1348 exomes performed by the laboratory in the period described, 20 of them had results with CNVs, which represents a percentage of 1,44%. Among these 20 patients, the average age was 7.8 years (median: 5 years, maximum age: 42 years, minimum age: 1 month) and 55% were female, 12 of the 20 cases (60%) had neurodevelopmental disorders as the main indication for whole exome sequencing.In Brazil, the supplementary private health system follows the standards regulated by the National Supplementary Health Agency (ANS). The List of Procedures elaborated by the ANS in surveillance requires that, for whole exome sequencing to be covered by the health plan, the patient must have been previously investigated and present normal karyotype and Array results. This finding is a presumable justification for the apparent low percentage of exome results with CNVs. However, several recent studies point out that, given the ability of whole exome sequencing to detect CNVs, its use allows not only to increase the diagnosis rate (especially in cases where small CNVs would not be detected by microarray techniques), but also reduce the need to carry out tests in a staggered manner in some cases, which would also lead to a reduction in time and cost to reach a diagnosis.

P-084 - DEFICIËNCIA INTELECTUAL ASSOCIADA AO GENE KDM5B: RELATO DE DUAS NOVAS VARIANTES

LUIZA DA SILVA FERREIRA (UFCG), VINÍCIUS ALMEIDA DA NÓBREGA (UFCG), DÉBORA ARAÚJO DA COSTA (UFCG), GABRIEL SOARES MARQUES (UFCG), ROGÉRIO ALMEIDA SANTOS FILHO (UFCG), GIOVANNA OLIVEIRA SOARES (UFCG), MARIA BEATRIZ PITOMBEIRA DE AZEVEDO MOREIRA (UFCG), LÍCIA GOMES DA SILVA (UFCG), MARINA VIEIRA RIBEIRO (UFCG), LUCAS MARTINS GONÇALVES (UFCG), RAYANA ELIAS MAIA (HUAC- UFCG)

Alterações epigenéticas estão envolvidas no neurodesenvolvimento e ainda são pouco compreendidas. O gene KDM5B, atuante na codificação de histonas, expressão epigenética, estabilidade do genoma e reparação do DNA, possui funções essenciais no desenvolvimento embrionário inicial e na diferenciação neuronal, e foi recentemente associado a forma autossômica recessiva de transtorno do desenvolvimento intelectual.Paciente, sexo feminino, 5 anos e 6 meses, terceira gestação de pais não consanguíneos, teve pré-natal adequado, sem intercorrências e nasceu a termo. Evoluiu com atraso dos marcos do desenvolvimento: andou com quase 2 anos e falou as primeiras palavras aos 3 anos, porém ainda ininteligíveis, além de deficiência intelectual. A mãe tem 32 anos e tem quadro psiquiátrico, o pai tem 42 anos e é hígido. Ao exame físico, possui face triangular, estrabismo divergente, epicanto bilateral, aparente telecanto, ponte nasal achatada, sulco em lóbulo da orelha esquerda, helix saliente, palato alto e estreito, braquidactilia de 5º dedo, sindactilia cutânea de 2º e 3º pododáctilos. Além disso, fraqueza em membros inferiores, com dificuldade de subir escadas, e quadros de agressividade e agitação. A Ressonância de encéfalo evidenciou herniação das tonsilas cerebelares pelo forame magno (Chiari tipo 1), audiometria normal. O cariótipo e SNP Array são normais para o sexo feminino e o sequenciamento completo de exoma evidenciou duas variantes em heterozigose no gene KDM5B NM_006618.5:c.463del:p.(Ile155Leufs*37) e c.4022- 2A>G, classificadas como provavelmente patogênicas pelos critérios ACMG. A presença das mesmas foi confirmada por Sequenciamento Sanger e apenas uma foi identificada na mãe e nenhuma no pai. A paciente continua seguimento com equipe multiprofissional e em uso de clorpromazina e risperidona, tendo melhora na fala e no quadro de agressividade.As primeiras descrições de pacientes com variantes patogênicas no gene KDM5B ocorreram a partir de 2018 e denotam uma condição possivelmente subdiagnosticada. O presente relato ilustra um paciente com dismorfias, deficiência intelectual e malformação de sistema nervoso, em consonância com a literatura. Apesar de se tratar de um gene recessivo, as variantes de perda de função heterozigóticas têm penetrância incompleta, com casos sem dismorfias e ganho pondero estatural normal, o que poderia estar associado ao fenótipo materno.O quadro de atrasos neurológicos em pacientes pediátricos, especialmente em face a dismorfias, seguem como sinais cardinais para suspeição de condições genéticas. Ressalta-se aqui a descrição de genes associados a variação epigenética, como a metilação de histonas, que pode contribuir com o entendimento de como a epigenética está associada ao neurodesenvolvimento. Além disso, a penetrância em portadores de variantes de genes recessivos, que pode ser substancial para o aconselhamento genético adequado.

P-085 - SÍNDROME DE ARBOLEDA-THAM: RELATO DE CASO E DESCRIÇÃO DE NOVA VARIANTE

DANIEL MACEDO DE OLIVEIRA (UFPB), YASMIN VICTÓRIA SOUZA GONÇALVES (UFPB), ANA MARIA TOSCANO CARNEIRO VIEIRA LEAL (UFPB), JOAO RICARDO CAVALCANTI DO NASCIMENTO (UFPB), KARINA CARVALHO DONIS (UFPB), RAYANA ELIAS MAIA (UFPB)

A síndrome de Arboleda-Tham (SAT) foi descrita em 2015, associada a mutações no gene da lisina acetiltransferase 6A (KAT6A), com atraso do neurodesenvolvimento e malformações. Até o presente momento, mais de cem casos da SAT foram relatados na literatura, sendo uma das causas mais comuns de deficiência intelectual sindromica não diagnosticada. Descrevemos aqui um caso com este diagnóstico com nova mutação relacionada. Paciente do sexo masculino, com 4 anos e 4 meses, foi encaminhado a genética para investigar cardiopatia congênita (CIV) e dismorfias. Teve pré-natal sem intercorrências e nasceu de parto eutócico a termo, com Apgar 9/10, pesando 2945g, medindo 47 cm e perímetro craniano de 35 cm. Foi diagnosticado com CIV ao nascimento e evoluiu com atraso neuropsicomotor: andou sem apoio com 1 ano e 3 meses e falou a primeira palavra aos 2 anos e segue vocabulário limitado, mas boa linguagem receptiva. É o segundo filho de casal não consanguíneo, a mãe tem 36 anos e o pai 41 anos, sem história familiar relevante. Ao exame, paciente tem estatura no limite inferior, epicanto, micrognatia e ptose bilateral, prega palmar única, meato auricular externo estreito e genitália típica masculina. Tem Cariótipo 46, XY e SNP array normal. Evoluiu com diagnóstico de apraxia da fala e queda no rendimento escolar. O sequenciamento do exoma revelou variante patogênica KAT6A(NM_006766.5):c.1585_1593delCAAGAATACinsTp.(Gln529PhefsTer10), confirmando SAT. O paciente segue com estimulação global e evolui com melhora da fala.O presente relato contribui para corroborar o fenótipo descrito da condição, com achados clínicos em consonância com a literatura, em que cerca de 50% dos casos tem uma cardiopatia. Assim como com o genótipo, pois a variante do paciente é nula (frameshift) e acarreta perda de função, mecanismo previamente descrito, e o éxon afetado contém 5 domínios funcionais, também afetado por outras variantes já descritas. Responsável por codificar enzima que tem um papel fundamental na expressão gênica através da modificação de resíduos de histona-lisina que modulam a organização da cromatina, este gene reforça a importância da regulação epigenética no neurodesenvolvimento. Nosso relato contribui para a expansão do conhecimento acerca da síndrome de Arboleda-Tham por meio da apresentação de uma nova variante patogênica no gene que codifica a enzima KAT6A. Além disso, reforça a importância da investigação etiológica dos transtornos do neurodesenvolvimento.

P-086 - BANNAYAN-RILEY-RUVALCABA SYNDROME: A CASE REPORT

AMANDA HELENA LAMEIRO DIZ (FACULDADE DE MEDICINA, UFMT), MATHEUS GABRIEL CASTRO BEZERRA (FACULDADE DE MEDICINA, UFMT), RAUL KONRAD GONZAGA (FACULDADE DE MEDICINA, UFMT), BIANCA BORSATTO GALERA (DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS BÁSICAS EM SAÚDE, FACULDADE DE MEDICINA, UFMT), GLAUCIA CHIYOKO AKUTAGAVA-MARTINS (DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS BÁSICAS EM SAÚDE, FACULDADE DE MEDICINA, UFMT), MARCIAL FRANCIS GALERA (DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA, FACULDADE DE MEDICINA, UFMT), BRUNO JHONATAN COSTA BORDEST LIMA (DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA, FACULDADE DE MEDICINA, UFMT)

Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome (BRRS, OMIM158350) is a rare congenital disorder of autosomal dominant inheritance. In 60% of cases, it is caused by heterozygous mutations in the phosphatase and tensin homolog gene (PTEN, chr10q23). BRRS belongs to the PTEN hamartoma tumor syndrome (PHTS) group, which also includes Cowden, Proteus, and Proteus-like syndromes. Main clinical features include macrocephaly, intestinal hamartomatous polyposis, lipomas, skin anomalies, and developmental delays. Cancer surveillance is recommended in PTEN mutation-positive BRRS cases. There are less than 200 cases reported in the literature and the worldwide incidence is currently unknown.A female patient, four years old (yo), was referred to the Genetics Outpatient Clinic of Hospital Universitário Júlio Müller (HUJM, Cuiabá-MT, Brazil) for evaluation. The patient was born at 38 weeks´ gestation, weighing 3270g, measuring 48cm in length, and head circumference of 33cm. At birth, sparse hyperchromic spots were noticed. At four months old, she presented with hematochezia and colonic polyposis was identified following colonoscopy. At 10 months old, a rectosigmoidectomy with colostomy was performed, which had not yet been reversed at the last clinical evaluation. At two years old, a head circumference of 54cm (above the 99th percentile) and other facial features (olympic forehead, depressed nasal bridge, alopecia in the frontal region) were reported. The dermatological assessment found widespread cutaneous xerosis, the presence of hyperchromic linear verrucous plaques following Blaschko´s lines on the left upper limb and left thigh, extending to the vulvar region, some hyperchromic macules on the trunk and irregularly shaped hyperchromic plaques on the back. In addition, an ultrasound scan suggested abdominal wall lipoma. Molecular testing for hereditary cancer identified a heterozygous PTEN pathogenic variant (ClinVar: NM_000314.8: c.464A>G: p. (Tyr155Cys), ID404168, rs1060500126). Regarding family history, the mother presented developmental delays, macrocephaly, and died at 26 yo following a triple negative type stage IV breast cancer diagnosis. The patient described herein also has a younger sister with macrocephaly but no other comorbidities.Consensus diagnostic criteria for BRRS have not been set but are based heavily on the presence of macrocephaly, hamartomatous intestinal polyposis, lipomas, vascular malformations and pigmented macules of the glans penis. The patient presents macrocephaly, gastrointestinal polyps, lipoma, and dermatological features that are consistent with BRRS diagnosis. Family history is consistent with an autosomal dominant disorder.This patient meets clinical criteria for Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome, which is further supported by identification of a PTEN mutation. She is currently on a regular follow-up schedule to monitor her development.

P-087 - DESAFIOS NO ACESSO À SAÚDE E SUPORTE SOCIAL DE PACIENTES COM DOENÇAS GENÉTICAS RARAS NO RIO GRANDE DO NORTE

KARLA REGINA FIGUEIROA BATISTA (UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO GRANDE DO NORTE), MAYZA CRISTINE DE OLIVEIRA FREITAS (UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO GRANDE DO NORTE), MARIA EDUARDA VARELA CAVALCANTI SOUTO (UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO GRANDE DO NORTE), DENISE ROCHA DIAS DA SILVEIRA (UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO GRANDE DO NORTE), ANDRÉA SILVA MOTTA SANTOS DA SILVA (ASSOCIAÇÃO DE MUCOPOLISSACARIDOSES E DOENÇAS RARAS DO RN), PAULA SAMYLA FERNANDES FEITOSA (UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO GRANDE DO NORTE), SARA SOLANGE DUTRA DINIZ MORGADO (UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO GRANDE DO NORTE), FERNANDO LIBERALINO FERNANDES (UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO GRANDE DO NORTE), CHRISTIANE MEDEIROS BEZERRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO NORTE), THALES ALLYRIO ARAÚJO DE MEDEIROS FERNANDES (UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO GRANDE DO NORTE)

Pessoas com Doenças Genéticas Raras (DGR) enfrentam uma série de desafios ao acompanhamento e manejo das suas condições. E a ausência de um centro de referência especializado no Rio Grande do Norte (RN) potencializa esses obstáculos. O suporte social é outra dificuldade que os cuidadores e pacientes encontram nesta trajetória.Analisar o acesso a serviços de saúde e suporte social de pacientes com DGR residentes no RN.Foi realizado um estudo descritivo observacional, transversal e quantitativo. Foram recrutados indivíduos com DGR no RN utilizando o método não probabilístico do “snowball”, a partir de dados das associações de pacientes. Após prévia explicação dos objetivos e métodos aos participantes, foram solicitadas as assinaturas dos termos de assentimento e/ou consentimento e aplicou-se um instrumento padronizado e validado de avaliação da Percepção do Acesso à Saúde e Suporte Social em Acometidos por Doenças Raras - PASSS, bem como coletaram-se dados sociodemográficas dos pacientes. Os aspectos éticos da pesquisa foram avaliados e aprovados pelo Comitê de Ética Institucional.Analisaram-se 152 indivíduos com DGR, dos quais a maioria eram homens (60%), tinham até 18 anos (68,8%), residiam em Natal ou na região metropolitana (55,9%) e tinham no máximo o ensino fundamental incompleto (57,9%). Entre os cuidadores, a maioria era composta pelas mães (97,7%), com renda familiar inferior a 3 salários mínimos (80,9%) e escolaridade de no máximo ensino médio incompleto (60,9%). As DGR mais frequentes entre os pacientes/cuidadores entrevistados foram a Distrofia Muscular de Duchenne (n=63), mucopolissacaridose tipo 6 (n=14), amiotrofia muscular espinhal tipo 3 (n=13) e Síndrome de Seip-Berardinelli (n=10). A análise dos escores obtidos pelos pacientes/cuidadores com o instrumento utilizado revelou que para as doenças neuromusculares predominaram as faixas entre 25% até 50% para três domínios: saúde, financeiros e sociais. Para os aspectos individuais predominaram valores entre 0% até 25%. Já para os erros inatos do metabolismo houve concentração na faixas entre 50% e 75% para recursos em saúde e aspectos sociais, e de 25% até 50% para recursos financeiros e individuais. Para as DGR dermatológicas predominou a faixa de 25% a 50% nos domínios de recurso em saúde e financeiros, e de 50% a 75% os aspectos sociais e individuais. Quanto às alterações dos tecidos conectivos, no que tange a saúde e aspectos individuais predominou a faixa entre 25% a 50%. Já os sociais e financeiros permearam as faixas de 50% até 75%. Entre as síndromes genéticas estabelecidas predominaram valores entre 50% e 75% para os domínios de recursos em saúde e aspectos sociais, 25% a 50% para o domínio financeiro, e acima de 75% para o domínio de aspectos individuais.A percepção da maioria dos pacientes ou cuidadores para os domínios analisados era predominantemente ruim, com destaque para os aspectos individuais que apresentaram os piores escores.

P-088 - PACIENTE COM POLIPOSE ADENOMATOSA FAMILIAR ATENUADA: RELATO DE UM CASO

FERNANDA OLIVEIRA CARDOSO (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ), AMANDA MARTINEZ LAFETÁ (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ), RENAN OLIVEIRA DOS SANTOS (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ), BRENDA GARCIA VILAR DE MAGALHÃES (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ), BRUNA LUCIANA FERREIRA PORTEL MARTINS (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ), GUSTAVO BOSCOLI GALINDO CAMPOS SILVA (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ), HELEN LUIZA SILVESTRINI (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ), JULIANA SANTI SAGIN PINTO BERGAMIM (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ), ANA THERESA DORILEO GUEDES (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ), VICTORIA GARCIA FONTES DE SALLES GRAÇA (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ), ADALZIZIO VIEIRA DE ARAÚJO FILHO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO MATO GROSSO), EMILLY KAROLINE ARTUSO DESBESSEL (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ)

Polipose Adenomatosa Familiar Atenuada (PAFA) é caracterizada pela presença de múltiplos pólipos no cólon. Condição autossômica dominante associada a mutações no gene APC, localizado no cromossomo 5q22, o que resulta na redução e perda da atividade supressora tumoral. Outra possível forma de desenvolver a PAFA é através de mutações bi-alélicas no gene MUTYH. A doença tende a ter um curso mais brando, com o diagnóstico e desenvolvimento de câncer colorretal tardio. Geralmente, os pacientes com PAFA apresentam menos de 100 pólipos, principalmente na região proximal do cólon, e raramente têm lesões no reto. Paciente, sexo masculino, 68 anos, branco, encaminhado ao consultório oncológico com história de hematoquezia e dor abdominal do tipo cólica em baixo ventre há um mês, que se atenuava com uso de analgésicos, sem fator de piora. O exame físico não apresentava anormalidades. Foram solicitados exame de antígeno carcinoembrionário (CEA), exames de imagem e laboratoriais,os quais estavam dentro da normalidade, exceto por anemia moderada. Realizou tomografia computadorizada abdominopélvica, que evidenciou espessamento e irregularidades em parede de cólon sigmóide e transição reto superior, sem demais alterações. A colonoscopia revelou diversos pólipos de aspecto adenomatoso desde o ceco à reto superior . Na anatomia patológica foram identificados adenomas tubulovilosos. Concluído o diagnóstico de PAFA, o paciente não foi submetido a avaliação genética por escolha própria, desconhecendo a história familiar da doença. Foi submetido a proctocolectomia total com ileorretoanastomose com preservação do reto. Na biópsia, foi constatado adenocarcinoma moderadamente diferenciado e múltiplos adenomas tubulovilosos, sem metástases, compatíveis com PAFA. Não houve necessidade de quimioterapia adjuvante. Posteriormente, foram realizadas verificações semestrais do coto retal e avaliação de CEA, sem evidências de doença ativaCerca de 25-30% dos casos desconhecem qualquer relação familiar. A malignidade pode se desenvolver anos após o surgimento dos pólipos, por isso a importância de realizar biópsia. As principais opções cirúrgicas incluem a proctocolectomia total com ileosrretoanastomose, colectomia subtotal com anastomose ileorretal e proctocolectomia restauradora com formação de reservatório ileal e anastomose ileoanal. A decisão de remover o reto depende do número de pólipos retais e histórico familiar. Após a anastomose ileorretal, o risco de desenvolvimento de adenomas e carcinomas retais ainda é significativo, necessitando de vigilância vitalícia. A PAFA representa uma complexidade no âmbito da sua intervenção clínica, demandando estratégias cirúrgicas adaptadas individualmente e vigilância periódicas em virtude do potencial oncogênico persistente.

P-089 - CASE REPORT OF A PATIENT CARRYING 4 DIFFERENT GENODERMATOSIS-CAUSING VARIANTS

MATHEUS GABRIEL CASTRO BEZERRA (FACULDADE DE MEDICINA, UFMT), AMANDA HELENA LAMEIRO DIZ (FACULDADE DE MEDICINA, UFMT), PEDRO MIRANDA DE FREITAS PINHEIRO (FACULDADE DE MEDICINA, UFMT), BEATRIZ BRAGA DA SILVA (FACULDADE DE MEDICINA, UFMT), DHIOGO RAMOS DA SILVA (FACULDADE DE MEDICINA, UFMT), THÁBITA FERNANDA OLIVEIRA RIBEIRO (FACULDADE DE MEDICINA, UFMT), BIANCA BORSATTO GALERA (DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS BÁSICAS EM SAÚDE, FACULDADE DE MEDICINA, UFMT), BRUNO JHONATAN COSTA BORDEST LIMA (DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA, FACULDADE DE MEDICINA, UFMT), GLAUCIA CHIYOKO AKUTAGAVA-MARTINS (DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS BÁSICAS EM SAÚDE, FACULDADE DE MEDICINA, UFMT), MARCIAL FRANCIS GALERA (DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA, FACULDADE DE MEDICINA, UFMT)

Genodermatoses comprehend a large group of hereditary diseases with dermatological manifestations. Incidence and severity vary widely.Female patient was born preterm, at 35 weeks 4 days gestation, via cesarean section due to placental abruption. At birth, she weighted 2540g, measured 46cm in length, 34cm of head circumference, and Apgar 8/9. Immediately after birth, widespread scaly skin patches were observed. Palmoplantar keratoderma, erythroderma, slightly deformed fingers and toes, and minor eclabium were also noted. There was no evidence of bilateral ectropion or other facial deformations. Harlequin ichthyosis diagnosis was suggested based on clinical findings. The patient was then admitted to the neonatal intense care unit (NICU) for desquamated skin removal, dressing, and hydration. After 16 days of treatment in NICU with no further complications, the patient was discharged. She then continued on supplemented breastfeeding diet and pharmacological treatment that includes cholecalciferol, folic acid, and oral retinoid. At 4 weeks old, the patient was referred to the Genetics Outpatient Clinic of Hospital Universitário Júlio Müller (HUJM, Cuiabá-MT, Brazil) for evaluation. The patient is the second child of young, healthy, and non-consanguineous parents. The older sibling is healthy. A multigene panel for Mendelian dermatological conditions was requested. It identified 4 distinct variants: 1 NM_173076.3(ABCA12):c.6394-1G>A (p.?) (rs1574937813), 2 NM_173076.3(ABCA12):c.7186A>G p.(Arg2396Gly) (rs1698618417), 3 NM_002016.2(FLG):c.2476C>T (p.Arg826Ter) (ClinVar ID 215156, rs115746363), and 4 NM_001005731.3(ITGB4):c.2635C>T p.(Gln879Ter). Mutations of ABCA12 gene are known to cause ichthyosis, congenital, autosomal recessive 4B (harlequin) (ARCI4B, OMIM242500), mutations of FLG and ITGB4 genes are described as causing ichthyosis vulgaris (OMIM146700) and epidermolysis bullosa, junctional 5a, intermediate (OMIM619816), respectively.ARCI4B is caused by homozygous or compound heterozygous ABCA12 mutations. Due to a technique limitation, it was not possible to determine if the ABCA12 variants found in this patient are cis or trans. The clinical presentation is, however, consistent with ARCI4B phenotype. Only mutation 3 is ClinVar listed as pathogenic, the remaining mutations, despite not ClinVar catalogued, are considered pathogenic, as they are null (1), missense (2) or nonsense (4).The case described herein is of a patient presenting a complex array of genodermatosis causative mutations. Molecular testing of the parents has been requested, genetic counselling will be performed when results become available. The infant is currently on a regular follow-up schedule with pediatric dermatology service. Dermatological care will be a lifelong need to avoid common and potentially fatal complications of ARCI4B such as sepsis, dehydration, and impaired thermoregulation.

P-090 - TELEMEDICINA COMO ALTERNATIVA AO ACOMPANHAMENTO CLÍNICO DE PESSOAS COM DOENÇAS GENÉTICAS RARAS NO RIO GRANDE DO NORTE DURANTE A PANDEMIA DA COVID-19

MAYZA CRISTINE DE OLIVEIRA FREITAS (UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO GRANDE DO NORTE), KARLA REGINA FIGUEIROA BATISTA (UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO GRANDE DO NORTE), DENISE ROCHA DIAS DA SILVEIRA (UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO GRANDE DO NORTE), MARIA EDUARDA VARELA CAVALCANTI SOUTO (UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO GRANDE DO NORTE), ANDRÉA SILVA MOTTA SANTOS DA SILVA (ASSOCIAÇÃO DE MUCOPOLISSACARIDOSES E DOENÇAS RARAS DO RN), DANIELLE FALCÃO DE BRITO (UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO GRANDE DO NORTE), GILSON AQUINO CAVALCANTE (UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO GRANDE DO NORTE), FERNANDO LIBERALINO FERNANDES (UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO GRANDE DO NORTE), DARIA RAQUEL QUEIROZ DE ALMEIDA (UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO GRANDE DO NORTE), JOSÉ ANTÔNIO SILVA JUNIOR (UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO GRANDE DO NORTE), THALES ALLYRIO ARAÚJO DE MEDEIROS FERNANDES (UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO GRANDE DO NORTE)

Pacientes com doenças genéticas raras (DGR) encontram uma série de desafios em seu acompanhamento clínico e o surgimento da pandemia de COVID-19 gerou uma gama de novos óbices. Nesse contexto, a telemedicina tem se mostrado como uma alternativa para possibilitar a continuidade do acesso aos cuidados à saúde em condições que dificultaram a sua realização. O presente estudo teve como objetivo investigar a utilização da telemedicina e/ou acompanhamento online durante o período da pandemia da COVID-19, bem como analisar as impressões dos pacientes quanto a sua resolutividade.Realizou-se um estudo observacional descritivo do tipo transversal em indivíduos com DGR residentes no RN. Os pacientes foram recrutados utilizando o método não probabilístico do "snowball", a partir de dados das associações de pacientes com doenças genéticas. Após prévia explicação dos objetivos e métodos, foram solicitadas as assinaturas dos termos de assentimento e/ou consentimento, e aplicou-se um instrumento de autoria própria no qual eram coletados dados sócio-demográficos, bem como informações a respeito das principais limitações e dificuldades impostas pela pandemia. Os aspectos éticos da pesquisa foram avaliados e aprovados pelo Comitê de Ética Institucional.Analisaram-se 152 indivíduos com DGR, dos quais a maioria eram homens (60%), tinham até 18 anos (68,8%), residiam em Natal ou na região metropolitana (55,9%) e tinham no máximo o ensino fundamental incompleto (57,9%). Entre os cuidadores, a maioria era composta pelas mães (97,7%), com renda familiar inferior a 3 salários mínimos (80,9%) e escolaridade de no máximo ensino médio incompleto (60,9%). Os resultados do questionário aplicado mostraram que a grande maioria dos pacientes tiveram adiamento/cancelamentos de consultas presenciais (92,1%) e ocorrência de interrupções no tratamento (88,8%). Observou-se, ainda, que todos os pacientes que precisavam de cirurgias e/ou transplantes sofreram cancelamentos quando necessitaram. A falta de medicamentos para a doença genética ocorreu em 32 casos. Como alternativa para as dificuldades no atendimento presencial, a teleconsulta e/ou acompanhamento online foi realizado pela maioria dos entrevistados (66,4%) e grande parte destes (85,1%) se sentiram mais assistidos e amparados pelas teleconsultas, bem como considerou que esta modalidade de atendimento foi resolutiva (58,4%) ou parcialmente resolutiva (26,7%) e que foi uma boa alternativa para se estar em contato com os profissionais (61,4%).Os resultados deste estudo revelaram que as teleconsultas foram recursos importantes para uma boa assistência durante o período da pandemia. Assim, faz-se necessário ultrapassar barreiras culturais, institucionais e profissionais para o processo de disseminação e consolidação da telemedicina, visando diminuir as consequências de um acompanhamento e tratamento inadequado em tempos em que se observem dificuldades de contato direto com os profissionais.

P-091 - ALFA-MANOSIDOSE: RELATO DE DOIS CASOS NÃO APARENTADOS, UM DELES EM TRATAMENTO COM ALFAVELMANASE (LAMZEDE)

JOSIANE DE SOUZA (HOSPITAL PEQUENO PRÍNCIPE), MARA LUCIA SCHMITZ FERREIRA SANTOS (HOSPITAL PEQUENO PRÍNCIPE), DANIEL ALMEIDA DO VALLE (HOSPITAL PEQUENO PRÍNCIPE), MICHELLE ZENY (HOSPITAL PEQUENO PRÍNCIPE), ISRAEL GOMY (HOSPITAL PEQUENO PRINCIPE), SALMO RASKIN (LABORATÓRIO GENETIKA)

A alfamanosidose é uma doença genética ultra-rara causada pela deficiência da enzima alfa-manosidase, que leva ao acúmulo progressivo de certos açúcares complexos no organismo. A doença é causada pela presença de variantes patogênicas em homozigose ou heterozigose composta no gene MAN2B1 localizado no cromossomo 19. Os sintomas da alfamanosidose podem variar e incluem infecções de repetição, perda auditiva, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, anormalidades esqueléticas, hepatoesplenomegalia e características faciais grosseiras. O tratamento atual para a doença inclui o transplante de medula óssea e a terapia de reposição enzimática. O Objetivo deste trabalho é o relato de dois casos não aparentados de alfa manosidoseDescrevemos aqui dois casos não aparentados com diagnóstico molecular e enzimático de alfa-manosidose. Caso 1 – menino de 8 anos de idade, 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. O sequenciamento do exoma 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. Aos 5 anos iniciou terapia de reposição enzimática semanal com alfavelmanase evoluindo com melhora do equilíbrio, das habilidades motoras e do comportamento. No momento frequenta escola regular com professora tutora e apresenta bom desempenho. Caso 2 – menina de 12 anos de idade, filha de casal consanguíneo de terceiro grau, apresentava displasia de quadril bilateral, déficit de aprendizagem e perda auditiva. Realizou um painel de displasias esqueléticas que demonstrou a presença de uma variante em homozigose no gene MAN2B1:c.2237_2240del: p.(Asp746Alafs*19).. O diagnóstico de alfa-manosidose foi confirmado pela dosagem enzimática. Aos 10 anos realizou protetização total de quadril bilateral. Ainda não iniciou terapia enzimática.A terapia de reposição enzimática (alfavelmanase), aprovada em 2020 pela ANVISA tem sido bem tolerada e considerada tratamento padrão. Nos estudos realizados foi observado o retardo da progressão da doença, melhora em marcadores bioquímicos, função motora e função respiratória, melhora na qualidade de vida, diminuição de fatores incapacitantes e da dor. Nosso paciente (caso 1) em tratamento há 3 anos apresenta-se com bom desenvolvimento, não apresenta alterações ósseas e tem melhora de quadros de infecções respiratórias de recorrência. Consideramos que nossa paciente (caso 2) que apresenta importantes alterações ósseas irá se beneficiar grandemente do tratamento. O diagnóstico precoce permitiria o tratamento precoce e melhora do prognóstico.

P-092 - BROADENING THE PHENOTYPE OF NEURODEVELOPMENTAL, JAW, EYE, AND DIGITAL SYNDROME (NEDJED): A CASE REPORT

MARIANA JORDÃO FRANÇA (UNIVERSIDADE POSITIVO), EMANUEL RATTMANN (PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ (PUCPR)), MILLENA CERUTI LASS (PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ (PUCPR)), JULIA MENDES LOPES (PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ (PUCPR)), JOÃO PEDRO DA SILVA MUNHOZ (PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ (PUCPR)), MATHEUS COELHO MEINE (PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ (PUCPR)), BRUNO MAURICIO PEDRAZZANI (HOSPITAL PEQUENO PRINCIPE), RENATA TENORIO (HOSPITAL PEQUENO PRINCIPE), JOSIANE DE SOUZA (HOSPITAL PEQUENO PRINCIPE)

Introduction: The Neurodevelopmental, jaw, eye, and digital syndrome (NEDJED) is characterized by a genetic variant in the gene FBXW11. It has a large phenotypic diversity that can manifest with abnormalities in head, limbs, cardiovascular system,eye, genitourinary system, musculoskeletal system, nervous system and ear malformation. Gene FBXW11 is responsible for the encode of BTRCP2 protein. BTRCP protein is involved in the proteolytic process of GLI family zinc finger 3 (GLI3), that has a dual function as a transcriptional activator and repressor of the sonic hedhog pathway (SHH), playing role in the limb development. GLIP3 protein associated with transcriptional repressor GATA binding 1(TRPS1) plays a role in the regulation of the size of distal chondrocytes.Male patient, 13 year-old, was referred to our department for genetic counseling. He was born after an uncomplicated pregnancy and delivery. Neonatal screening tests were normal. Parents are non- consanguineous. He presented with short stature, height 126,5cm (z score -3,87), weight 35kg and hand length 12cm. In addition, he exhibited thick lips, low radix disproportion, rhizomelic humeral dwarfism, torso proportionately long, restriction of elbow extension and brachydactyly hands. He denied any hospitalization and referred to a normal neuropsychomotor development. His father and sister presents the same phenotype. 7 year-old sister height is 111cm (z score -2,06). The 43 year-old father height is 149cm. Whole exome sequencing test was performed in the boy and revealed a heterozygous pathogenic variant in the FBXW11 gene (c.856T>C, p.Trp286Arg). Pathogenicity of the variant was defined according to the guidelines of the American College of Medical Genetics and Genomics. Exoma test was also requested for his sister and father, still waiting for collection.Discussion: According to different in silico metrics, FBXW11 gene is moderately intolerant to variations. The gene score for Residual Variation Intolerance (RVIS) is -0,47, being in the rank of 23% of human protein coding genes most intolerant to functional variants, such as splice, nonsense and missence. Also, Genome Aggregation Database (gnomAD) metrics show that FBXW11 is intolerant to both loss of function variant (score 0,98) and missense variant (score 3.96). A case report from 2006, Koolen et al, described a 19 year-old male patient who had mild intellectual disability, epilepsy, mild pyramidal syndrome, vesicoureteral reflux, preaxial polydactyly, and facial dysmorphisms. Although our patient also has dysmorphisms, he distinguishes by maintaining intact intellectual capacities and absence of behavioral difficulties.Conclusion: We report an atypical case of a patient with Neurodevelopmental, jaw, eye, and digital syndrome, that exhibits normal neuropsychomotor development. Additionally, the resemblance of symptoms among family members suggests a hereditary component, implicating the FBXW11 gene.

P-093 - ALTERAÇÕES NEUROLÓGICAS: QUANDO SUSPEITAR DE SÍNDROME DE NOONAN? - RELATO DE CASO

BIBIANA RUPPENTHAL DA SILVA (UNIVERSIDADE DO VALE DO RIO DOS SINOS), EDUARDA BARBOZA RODRIGUES (UNIVERSIDADE DO VALE DO RIO DOS SINOS), GIOVANNA BELMIRO (UNIVERSIDADE DO VALE DO RIO DOS SINOS), GUSTAVO MARQUES BANDEIRA (UNIVERSIDADE DO VALE DO RIO DOS SINOS), HELLEN NICOLE KELLER (UNIVERSIDADE DO VALE DO RIO DOS SINOS), LUÍSA RADÜNZ STEGLICH COSTA (UNIVERSIDADE DO VALE DO RIO DOS SINOS), MARTINA SCHROEDER WISSMANN (UNIVERSIDADE DO VALE DO RIO DOS SINOS), MONIQUE BANIK SIQUEIRA (UNIVERSIDADE DO VALE DO RIO DOS SINOS), NATHALIA FALEIRO LAUTERT (UNIVERSIDADE DO VALE DO RIO DOS SINOS), VITÓRIA PICININI DA SILVA SAUER (UNIVERSIDADE DO VALE DO RIO DOS SINOS), LUIZA EMY DORFMAN (UNIVERSIDADE DO VALE DO RIO DOS SINOS), ANDRÉ ANJOS DA SILVA (UNIVERSIDADE DO VALE DO RIO DOS SINOS)

A Síndrome de Noonan (SN) é uma das mais frequentes condições não cromossômicas que afetam o desenvolvimento e o crescimento. Possui achados clínicos que fundamentam o diagnóstico, dentre elas, a baixa estatura, dismorfismo facial, alterações esqueléticas e ectodérmicas, estenose pulmonar, displasia linfática, déficit cognitivo, alterações de coagulação, alterações cardíacas, como estenose da válvula pulmonar, comunicação interatrial, cardiomiopatia hipertrófica, e criptorquidia. A variabilidade clínica já documentada está relacionada com a via de sinalização RAS/MAPK. Este relato descreve o caso de um paciente com SN com variante patogênica no gene SOS1, a qual esta presente em somente 15-20% dos casos. Paciente do sexo masculino, 4 anos, em atendimento com neurologista por crises convulsivas iniciadas aos 3 anos e 10 meses. Filho de pais não consanguíneos, irmã saudável, sem histórico familiar de patologias. Antecedentes gestacionais sem alterações. Ao nascimento foi detectada criptorquidia, comunicações interatrial e interventricular. Exames de imagem e eletroencefalograma demonstraram inversão hipocampal, malformação de Chiari tipo I (CI), alterações paroxísticas generalizadas. Apresenta linguagem pouco desenvolvida, sem atrasos no desenvolvimento neuropsicomotor. Iniciada medicação anticonvulsivante. No exame físico: dolicocefalia, hipertelorismo ocular, pescoço alado, pectus excavatum, escápula alada, peso e estatura levemente abaixo da média para idade, perímetro cefálico na média para idade. Exames cariótipo e CGH-array resultaram normais. Análise gênica para SN apresentou variante patogênica c.1297G>A (p.Glu433Lys) no gene SOS1.A identificação da variante patogênica c.1297G>A (p.Glu433Lys) ocorre na região crítica da proteína SOS1, as alterações da conformação dessa proteína são devido a mutação neste gene. A implicação clínica em indivíduos que apresentam inversão hipocampal e malformação de CI, manifestam, geralmente, convulsões e afetam diretamente a função cognitiva e implicações neurológicas. A suspeita do diagnóstico pode ser levantada a partir do conjunto de achados causados pela mutação no gene SOS1, sendo o paciente, submetido a exames clínicos para confirmação. Este relato de caso exemplifica a importância da identificação precoce e precisa de variantes específicas, para orientar o manejo clínico e o aconselhamento genético. A presença de anomalias neurológicas destaca a necessidade de uma abordagem multidisciplinar para o tratamento e acompanhamento dos pacientes. Embora este caso apresenta crises convulsivas e atraso na linguagem, o desenvolvimento neuropsicomotor preservado ressalta a variabilidade fenotípica da SN. A compreensão dos mecanismos moleculares subjacentes às manifestações clínicas é crucial para aprimorar o diagnóstico e o manejo dos pacientes, oferecendo-lhes uma melhor qualidade e prognóstico de vida.

P-094 - JARCHO-LEVIN SYNDROME: A CASE REPORT

ARTHUR AZEVEDO GAMBARRA EICH (FACULDADE DE MEDICINA, UFMT), MATHEUS GABRIEL CASTRO BEZERRA (FACULDADE DE MEDICINA, UFMT), AMANDA HELENA LAMEIRO DIZ (FACULDADE DE MEDICINA, UFMT), ISABELLA SANTOS GOMES (FACULDADE DE MEDICINA, UFTM), BIANCA BORSATTO GALERA (DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS BÁSICAS EM SAÚDE, FACULDADE DE MEDICINA, UFMT), BRUNO JHONATAN COSTA BORDEST LIMA (DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA, FACULDADE DE MEDICINA, UFMT), GLAUCIA CHIYOKO AKUTAGAVA-MARTINS (DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS BÁSICAS EM SAÚDE, FACULDADE DE MEDICINA, UFMT), MARCIAL FRANCIS GALERA (DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA, FACULDADE DE MEDICINA, UFMT)

Jarcho-Levin Syndrome (JLS) refers to a spectrum of radiological characteristics that include segmentation defects of the vertebrae (SDV) and abnormal rib alignment, often associated with variable points of intercostal fusion. Therefore, it is included in the group of spondylocostal dysostoses (SCDO). This clinical condition usually present an autosomal recessive pattern, caused by homozygous pathogenic variants in DLL3 (SCDO1, OMIM277300), MESP2 (SCDO2, OMIM608681), LFNG (SCDO3, OMIM609813), HES7 (SCDO4, OMIM613686), TBX6 (SCDO5, OMIM122600), or RIPPLY2 (SCDO6, OMIM616566) loci. However, an autosomal dominant inheritance due to a mutation in the TBX6 gene has been reported. The rib arch abnormalities, such as fusion, misalignment, splitting, or absence, can create a “crab-like” rib cage in imaging exams. Vertebral anomalies include hemivertebrae, vertebral agenesis, and hypoplastic vertebrae, among others. The reduced thoracic size in newborns often results in breathing difficulties and mortality during infancy.A male patient, 2 months old, was referred to the Genetics Outpatient Clinic of Hospital Universitário Júlio Müller (HUJM, Cuiabá-MT, Brazil) for evaluation due to identification of bone abnormalities on chest radiograph. The patient was born at full term, the second child of parents who are first cousins. At birth, thoracic shortening and scoliosis were evident. Chest radiographs revealed congenital abnormalities of the neuro-axis, characterized by hemivertebrae, fusion of rib arches, and blurring of some disc spaces. A globular and protruding abdomen and short neck were noted. Respiratory system evaluation found no alterations. Karyotype is 46, XYqh+ with no evidence of other abnormalities. Currently 4 years old, there is no evidence of developmental delay. A multigene panel testing for SCDO genes has been requested. The patient was referred to a Brazilian healthcare institution specialized in orthopedic medical care and rehabilitation and is currently on a waiting list.Based on radiological features, it is possible to establish the diagnosis of JLS. However, genetic testing is important to identify in which of the genes mentioned above the causative mutation lies, to confirm diagnosis. Clinical management of the syndrome varies according to the degree of skeletal changes and pulmonary impairment, but positive outcomes in infancy have been linked to early physical therapy and pulmonary care.The patient reported here is a case of Jarcho-Levin syndrome and is currently on a regular follow-up schedule with specialized healthcare providers. The results of molecular tests are awaited to determine SCDO type and to carry out genetic counseling.

P-095 - ALTERNATING HEMIPLEGIA OF CHILDHOOD 2: A CASE REPORT

PEDRO MIRANDA DE FREITAS PINHEIRO (FACULDADE DE MEDICINA, UFMT), MATHEUS GABRIEL CASTRO BEZERRA (FACULDADE DE MEDICINA, UFMT), AMANDA HELENA LAMEIRO DIZ (FACULDADE DE MEDICINA, UFMT), BEATRIZ BRAGA DA SILVA (FACULDADE DE MEDICINA, UFMT), THÁBITA FERNANDA OLIVEIRA RIBEIRO (FACULDADE DE MEDICINA, UFMT), DHIOGO RAMOS DA SILVA (FACULDADE DE MEDICINA, UFMT), BIANCA BORSATTO GALERA (DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS BÁSICAS EM SAÚDE, FACULDADE DE MEDICINA, UFMT), GLAUCIA CHIYOKO AKUTAGAVA-MARTINS (DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS BÁSICAS EM SAÚDE, FACULDADE DE MEDICINA, UFMT), MARCIAL FRANCIS GALERA (DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA, FACULDADE DE MEDICINA, UFMT), BRUNO JHONATAN COSTA BORDEST LIMA (DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA, FACULDADE DE MEDICINA, UFMT)

Alternating hemiplegia of childhood 2 (AHC2, OMIM614820) is a severe neurological disorder of early childhood. It is caused by mutations in the ATPase Na+/K+ transporting subunit alpha 3 gene (ATP1A3, chr19q13.2). This protein is responsible for maintaining the electrochemical gradients of sodium and potassium ions of neurons. AHC2 main clinical features are repeated and transient episodes of hemiplegia or quadriplegia that last minutes up to weeks, accompanied by dystonia, abnormal ocular movement, ataxia, choreoathetosis, seizures, and progressive cognitive impairment. It is a rare autosomal dominant disorder, with an annual incidence estimated at <1 case per 100,000 newborns.A female patient, 2 years old, was admitted to Hospital Universitário Júlio Müller (HUJM, Cuiabá-MT, Brazil) upon exhibiting acute global hypotonia, tetraparesis, and hyporeflexia. Physical examination, laboratory analyses, computed tomography and magnetic resonance imaging of the head, and electroencephalogram ruled out meningitis, both infectious or autoimmune, and encephalitis diagnoses. She was then referred to our Genetics Outpatient Clinic for assessment. There is no familial history of neurological disorders. A multigene panel for movement disorders was requested. It identified a heterozygous ATP1A3 missense mutation (NM_152296.5(ATP1A3):c.2267G>A (p.Arg756His), rs606231435) that is classified as pathogenic in ClinVar database (ID 161134). The patient is currently undergoing treatment with flunarizine 10mg/day, showing partial improvement of symptoms.Mutations in the ATP1A3 gene are the cause of, in addition to AHC2, dystonia 12 (OMIM128235), CAPOS syndrome (OMIM601338), and developmental and epileptic encephalopathy 99 (OMIM619606), all of which must be considered in differential diagnosis. Particular features of AHC2 are developmental delays and the possibility of episodes being triggered by stressors such as an infectious disease. In addition to neurological and motor symptoms reported above, the patient was diagnosed with toxoplasmosis and has speech delay. Thus, the clinical manifestations are consistent with a AHC2 case.The patient reported herein is a case of AHC2. After discharge, she showed progressive improvement of motor function and is now able to bring food to her mouth using cutlery and to sit with the support of her own hands. Toxoplasmosis treatment is ongoing. She is in a regular follow-up schedule with multiple healthcare professionals, including neurology, and physical and speech therapies. Genetic counselling was recommended and will be performed in the future.

PÔSTER DESTAQUE

P-096 - IDENTIFICAÇÃO DE CLUSTERS GEOGRÁFICOS DE DOENÇAS GENÉTICAS NO CENTRO-OESTE BRASILEIRO

JULIA REI PIRES (FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), BRUNO CANABARRO DELGADO COELHO (FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), VINICIUS BARRETO NOLIBOS (FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), PAULYANA DOS SANTOS MOURA (PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR), AUGUSTO CÉSAR CARDOSO DOS SANTOS (MINISTÉRIO DA SAÚDE), LAVÍNIA SCHÜLER-FACCINI (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE)

O Censo Nacional de Isolados (CENISO) é um programa na área de genética médica populacional com o propósito de detectar ´clusters´ geográficos com prevalência maior que a esperada de doenças raras ou anomalias congênitas em sub-populações isoladas geneticamente. O trabalho de mapeamento dos ´clusters´ é fundamental para a instituição de políticas públicas que acatem as necessidades de avaliação médica, tratamento e aconselhamento genético, particulares de cada uma dessas comunidades. O CENISO já identificou clusters em todas as regiões do Brasil, sendo o Centro-Oeste a região com menos dados até o momento. Identificar clusters de maior incidência de condições genéticas no Centro-Oeste.O banco de dados de ´clusters´ desenvolvido pelo CENISO tem duas principais fontes de informação: a captação de rumores e a revisão da literatura. A captação de rumores se dá pelo recebimento de relatos via formulário on-line que pode ser preenchido por qualquer pessoa. A partir disso, todos os rumores recebidos passam por uma investigação e classificação em quatro fases. Rumores sem referência bibliográfica são cadastrados como fase 1 e aqueles que forem qualificados por literatura cinzenta, trabalhos de congresso ou relatos de especialista como fase 2. Enquanto isso, os rumores validados por literatura científica passam a se chamar ´clusters´ e são separados em fases 3 e 4. Por último, ainda podemos intitular de ´HUB´ um aglomerado de ´clusters´ próximos geograficamente.Dos 266 rumores cadastrados atualmente na base de dados do CENISO, apenas 6 são localizados no Centro-oeste, sendo a região com menor número de clusters identificados até então. Foram detectados dois rumores de fase 1, ambos no Distrito Federal (Polidactilia Pré-axial tipo II e distúrbios de neurodesenvolvimento associados ao gene DEAF1). Também foram encontrados dois rumores em fase 2, um no Mato Grosso do Sul (Síndrome de Fraser tipo I), e outro no Mato Grosso (Síndrome de Hurler). Por fim, encontramos dois ´clusters´ de fase 4 no Centro-Oeste, ambos em Goiás (Xeroderma Pigmentoso e alta prevalência de haplótipo nulo dos genes GSTM1 e GSTT1). Além disso, não foi identificado nenhum HUB na região até então.O trabalho do CENISO na identificação dos ´clusters´ é de grande importância no mapeamento genético de comunidades isoladas e na promoção de assistência adequada à essa população. Contudo, ainda se têm poucos dados do Centro-Oeste, sendo provável a existência de ´clusters´ subnotificados na região.

P-097 - REPORT OF A NOONAN SYNDROME 5 CASE CARRYING A ROBERTSONIAN TRANSLOCATION (13,14)

RAUL KONRAD GONZAGA (FACULDADE DE MEDICINA, UFMT), AMANDA HELENA LAMEIRO DIZ (FACULDADE DE MEDICINA, UFMT), MATHEUS GABRIEL CASTRO BEZERRA (FACULDADE DE MEDICINA, UFMT), MARCO AURÉLIO PEREIRA DA SILVA (FACULDADE DE MEDICINA, UFMT), BIANCA BORSATTO GALERA (DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS BÁSICAS EM SAÚDE, FACULDADE DE MEDICINA, UFMT), BRUNO JHONATAN COSTA BORDEST LIMA (DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA, FACULDADE DE MEDICINA, UFMT), GLÁUCIA CHIYOKO AKUTAGAVA-MARTINS (DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS BÁSICAS EM SAÚDE, FACULDADE DE MEDICINA, UFMT), MARCIAL FRANCIS GALERA (DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA, FACULDADE DE MEDICINA, UFMT)

Noonan syndrome (NS) is a genetic disorder characterized by a wide spectrum of congenital heart defects, short stature, and facial dysmorphism. The pooled incidence is estimated at 1 case per 1,000-2,500 people. Genetic heterogeneity is also substantial: according to OMIM, mutations affecting 14 different loci have been found in NS patients so far. Based on these findings, NS cases are categorized into groups (NS1 to 14) according to the mutated gene and resulting phenotype. Most NS loci segregate in an autosomal dominant pattern. Heterozygous mutation of the Raf-1 proto-oncogene, serine/threonine kinase gene (RAF1, chr3p25) are known to cause Noonan syndrome 5 (NS5, OMIM611553), the main distinctive phenotypic characteristic of which being hypertrophic cardiomyopathy. Robertsonian translocations are the most common constitutional chromosomal rearrangement in humans, being present in approximately 1 in every 1,000 newborns. In up to 75% of the cases, the translocation involves chromosomes 13 and 14.A female patient, 9 months old, was referred to the Genetics Outpatient Clinic of Hospital Universitário Júlio Müller (HUJM, Cuiabá-MT, Brazil) for evaluation due to failure to thrive. The patient was born at full term by cesarean section due to polyhydramnios, weighing 3,300 g and measuring 43 cm in length. Childcare follow up started late, when the patient was 7 months old. By then, poor weight gain, neurodevelopmental delays, recurrent respiratory infections, and heart murmur were reported. Currently 5 years old, the patient presents a short and webbed neck, low-set ears, hypertelorism, and long philtrum. Karyotyping revealed a de novo structural abnormality: 45,XX,der(13,14)(q10,q10). Molecular testing revealed a heterozygous pathogenic variant in the RAF1 gene (ClinVar: NM_002880.4(RAF1):c.781C>T (p.Pro261Ser), ID 13958, rs121434594).The finding of a derivative chromosome likely occurred by chance, and is most probably unrelated to the patient´s clinical condition. Regarding facial dysmorphism, heart condition, and developmental delay, molecular testing was essential to confirm NS5 diagnosis, given overlapping symptoms with other conditions like Turner syndrome. Mutation identification is also essential for proper genetic counselling in NS cases.The patient reported herein is a confirmed NS5 case carrying a de novo Robertsonian translocation. Currently, she is on a regular follow-up schedule to monitor growth, heart murmur, and developmental progress.

P-098 - DESENVOLVIMENTO DE MÉTODO DE TRIAGEM POR CROMATOGRAFIA LÍQUIDA ASSOCIADA A ESPECTROMETRIA DE MASSAS DE ALTA RESOLUÇÃO PARA AUXILIAR NO DIAGNÓSTICO DE ERROS INATOS DO METABOLISMO

FERNANDA BERTÃO SCALCO (IQ/UFRJ), PAULA IVENS PINTO DE ARAÚJO (IQ/UFRJ), MARINA AMARAL ALVES (IPPN/UFRJ), RAFAEL GARRETT DA COSTA (IQ/UFRJ)

Os erros inatos do metabolismo (EIM) são um grupo de distúrbios metabólicos hereditários raros causados pelo bloqueio de atividades enzimáticas que, juntos, apresentam uma incidência de 1:1000. Os EIM podem levar à morte devido ao acúmulo de substratos específicos ou à falta de produtos essenciais. Assim, o diagnóstico e intervenções precoces são essenciais para evitar esse desfecho. No Brasil, ainda existem poucos EIM identificados em programas de triagem neonatal e predominam técnicas de análise mais clássicas baseadas em “uma análise, um metabólito, uma doença”. O objetivo deste trabalho foi desenvolver e validar um método de triagem por cromatografia líquida associada a espectrometria de massas de alta resolução (LC-HRMS/MS) para detecção de diversos biomarcadores de EIM na urina.Para estabelecer o método, foram selecionados 80 padrões analíticos polares de diferentes classes químicas descritos como biomarcadores de EIM. A análise de LC foi realizada em coluna de amida em gradiente de eluição de 15 min e três fases móveis (pH 3, 5 e 8) foram avaliadas. Os dados de MS foram adquiridos em um espectrômetro de massas Orbitrap e os parâmetros relacionados à fonte de ionização foram ajustados. Além disso, foram avaliados quatro modos de aquisição de dados. O processamento de dados foi automatizado e o método foi validado e aplicado em amostras de urina de pacientes com EIM e indivíduos saudáveis (controles).Utilizando uma coluna amida em pH 8, a maioria dos metabólitos apresentou picos bem resolvidos e distribuição uniforme de seus tempos de retenção ao longo de 15 minutos de análise. Dentre as aquisições de dados avaliadas foi possível obter alta cobertura de espectros de fragmentação com íons diagnósticos para a maioria dos metabólitos. Quando aplicado em amostras reais, o método mostrou diferentes biomarcadores entre pacientes com EIM e controles, podendo auxiliar no rastreamento dessas doenças.Utilizando uma única injeção de 50 956,l de urina, o método de triagem desenvolvido foi capaz de detectar 80 metabólitos relacionados a 78 EIM diferentes em uma análise de apenas 15 minutos por meio de uma abordagem de processamento de dados semiautomático direcionado, com identificação de alta confiança.

P-099 - A ATENÇÃO PRIMÁRIA EM SAÚDE NA VISÃO DOS CUIDADORES DE CRIANÇAS COM DOENÇA FALCIFORME DIAGNOSTICADAS PELA TRIAGEM NEONATAL

MARIA ALINE FERREIRA DE CERQUEIRA (HOSPITAL INFANTIL LUCÍDIO PORTELLA), ALYSSON FIGUEIREDO DE BRITO (UNIVERSIDADE ESTADUAL DO PIAUÍ), HILDENISE SÁRVIA DE SOUSA ALMEIDA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ), ANA KAROLINE OLIVEIRA DE MOURA (FACULDADE INTEGRAL DIFERENCIAL), SAINT-CLAIR DOS SANTOS GOMES-JUNIOR (INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA), JUAN CLINTON LLERENA-JUNIOR (INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA)

A Doença Falciforme (DF) é a doença genética mais prevalente na população brasileira e, desde 2014, é diagnosticada pela triagem neonatal pública entre crianças nascidas vivas no estado do Piauí. Por ser complexa e multissistêmica, são necessárias ações integradas da atenção primária, secundária e terciária para melhor qualidade de vida e menor morbimortalidade da população acometida.Caracterizar a atuação da atenção primária à saúde através de relatos dos cuidadores de crianças diagnosticadas com DF pela triagem neonatal do estado do Piauí, identificando lacunas na assistência oferecida.Foram entrevistados 76 cuidadores de crianças entre 01 e 10 anos, com doença falciforme, acompanhadas em serviço de referência de triagem neonatal (SRTN). As informações foram complementadas através de consulta em banco de dados interno e prontuários. Foram avaliados idade da criança no momento da coleta do teste do pezinho, idade na liberação do resultado e na primeira consulta no SRTN, além do percentual de cobertura assistencial de nível primário e adesão ao serviço especializado. Os resultados encontram-se na forma de frequências relativas, média ± desvio-padrão ou medianas com intervalo interquartil (IQR). Utilizou-se o método qui-quadrado na comparação entre grupos. A pesquisa foi submetida e aprovada por Comitê de Ética em Pesquisa (CAAE 63579122.3.0000.5269).A coleta do teste do pezinho ocorreu na idade mediana de 8 dias (IQR = 4 – 12) enquanto a mediana de idade para liberação do resultado foi de 59,5 dias (IQR = 35,1 – 83,6). As crianças com resultados alterados compareceram pela primeira vez ao serviço de referência com idade mediana de 97,5 dias (IQR = 63,9 - 131,1). Em 48,7% dos casos, o agente comunitário de saúde não realiza visitas regularmente enquanto 56,6% dos entrevistados afirmaram que não realizam acompanhamento com a equipe médica da unidade básica de saúde. Houve necessidade de compra de medicações do componente básico da assistência farmacêutica por 78,9% dos cuidadores. A média anual de consultas especializadas com hematologista foi de 3,7 ± 1,4 e 55,3% das crianças fazem consultas com mais de um especialista. Para 36,2% dos 58 pacientes que moram em cidades distintas ao do serviço de referência especializado, não houve auxílio no transporte para o tratamento fora de domicílio. A cobertura médica limitada na atenção básica não teve associação com perda de adesão na atenção especializada (p = 0,79).Verifica-se que os níveis de atenção à saúde ainda funcionam de forma desarticulada para demandas de pacientes com DF. A assistência pautada majoritariamente na atenção especializada ambulatorial evidencia a necessidade de rede integrada funcionante para cobertura das necessidades globais desses indivíduos.

PÔSTER DESTAQUE

P-100 - ATALUREN SLOWS THE DECLINE OF MUSCLE FUNCTION IN PATIENTS WITH NMDMD: A META-ANALYSIS OF THREE RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED TRIALS

YUH-JYH JONG (GRADUATE INSTITUTE OF CLINICAL MEDICINE, COLLEGE OF MEDICINE, KAOHSIUNG MEDICAL UNIVERSITY), ANA PAULA CARNEIRO DOS SANTOS (PTC FARMACÊUTICA DO BRASIL), DAIANA MACHADO (PTC FARMACÊUTICA DO BRASIL), ANDRESSA FEDERHEN (PTC FARMACÊUTICA DO BRASIL), PETER KARACHUNSKI (UNIVERSITY OF MINNESOTA), CHRISTIAN WERNER (PTC THERAPEUTICS GERMANY)

Study 041 (NCT03179631) is an international, phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled 72-week trial of ataluren in patients with nonsense mutation DMD (nmDMD) followed by a 72-week open-label period. To assess ataluren muscle function efficacy results from a meta-analysis of the Study 041 placebo-controlled phase and two randomized, double-blind, placebo-controlled, 48-week ataluren trials (Study 007 [phase 2b, NCT00592553] and ACT DMD [phase 3, NCT01826487]).In all three studies, boys were eligible if they had genetically confirmed nmDMD. The meta-analysis used a weighted random-effects model and included intention-to-treat populations from Study 041, Study 007 and ACT DMD. Endpoints included changes from baseline to week 48 in 6MWD, TFTs and NSAA total and linear scores (Study 041 and ACT DMD only), mean 48-week change in 6MWD was assessed in a subgroup of patients with baseline 6MWD 300–400m.The meta-analysis included 354 ataluren-treated patients and 347 placebo-treated patients. The differences in change from baseline to week 48 in 6MWD, TFTs and the NSAA scores between ataluren- and placebo-treated patients were statistically significant, favoring ataluren (least-squares mean difference, 6MWD: 15.8m, p=0.0032, 10m walk/run: 8722,1.1s, p=0.0026, climb four stairs: 8722,1.3s, p=0.0025, descend four stairs: 8722,1.3s, p=0.0021, NSAA total score: 1.1, p=0.0010, NSAA linear score: 2.6, p=0.0036). In the 6MWD 300–400m subgroup, ataluren significantly slowed 6MWD decline by 33.7m versus placebo (p<0.0001).In this meta-analysis of a large, heterogeneous population from the intention-to-treat populations of Study 041, Study 007 and ACT DMD, ataluren slowed decline in muscle function across multiple clinically meaningful endpoints versus placebo.

P-101 - MORTALIDADE ENTRE CRIANÇAS COM DOENÇA FALCIFORME APÓS IMPLANTAÇÃO DE PROGRAMA DE TRIAGEM NEONATAL NO ESTADO DO PIAUÍ

MARIA ALINE FERREIRA DE CERQUEIRA (HOSPITAL INFANTIL LUCÍDIO PORTELLA), ALYSSON FIGUEIREDO DE BRITO (UNIVERSIDADE ESTADUAL DO PIAUÍ), HILDENISE SÁRVIA DE SOUSA ALMEIDA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ), ANA KAROLINE OLIVEIRA DE MOURA (FACULDADE INTEGRAL DIFERENCIAL), SAINT-CLAIR DOS SANTOS GOMES-JUNIOR (INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA), JUAN CLINTON LLERENA-JUNIOR (INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA)

A doença falciforme (DF) apresenta sintomatologia variável, resultante de fenômenos vaso-oclusivos, inflamatórios e hemolíticos crônicos, podendo comprometer a qualidade de vida dos afetados de forma aguda, crônica e até potencialmente fatal. A melhora da sobrevida desses pacientes baseia-se em medidas gerais e preventivas sendo a detecção precoce por triagem neonatal um importante instrumento para a redução significativa da morbidade e da mortalidade decorrentes da DF.Avaliar o perfil da mortalidade por DF entre as crianças nascidas vivas no estado do Piauí, durante os anos de 2014 a 2024, após implantação do Programa de Triagem Neonatal para hemoglobinopatias.Fez-se consulta de dados secundários, extraídos do Sistema de Informação de Mortalidade (SIM), do Programa de Triagem Neonatal (PTN) e do Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos (SINASC) referentes a dados de 01/03/2014 a 28/02/2024. Foram avaliadas a idade da criança no momento do óbito, sexo, localidade do óbito, vinculação ou não ao PTN. Os resultados encontram-se na forma de frequências relativas e medianas com intervalo interquartil (IQR). Utilizou-se o teste de Mann-Whitney na comparação das médias entre grupos. A pesquisa foi submetida e aprovada por Comitê de Ética em Pesquisa (CAAE 63579122.3.0000.5269).Entre 2014 e 2023, foram diagnosticadas 241 crianças com DF e incidência média anual estimada em 1:1.900 nascidos vivos piauienses. A cobertura da triagem abrangeu 80,5% dos nascidos vivos. Nesse período, identificou-se um total de 19 óbitos registrados como decorrentes da doença falciforme. Desses, 11 ocorreram entre crianças diagnosticadas no PTN (2,94 óbitos/100 mil nascidos vivos testados) enquanto 08 crianças falecidas não foram testadas pelo PTN (8,87 óbitos/100 mil nascidos vivos não-testados). O coeficiente de mortalidade entre os nascidos não triados pelo PTN foi 3 vezes maior do que entre os triados. Em 63,2% dos casos, os óbitos acometeram crianças do sexo masculino. A faixa etária mais frequente para o desfecho fatal foi das crianças abaixo de 24 meses (68,4%) com mediana de 16 meses (IQR = 8-29). O óbito ocorreu na capital do Estado em 57,9% das situações e a causa básica mais frequente foi insuficiência respiratória (42,0%) seguida de choque hipovolêmico (36%). Não houve diferença estatística na comparação das médias de idade segundo sexo, procedência ou seguimento prévio pelo PTN.Os resultados obtidos reforçam a importância da triagem neonatal de hemoglobinopatias no estado do Piauí para redução da mortalidade por doença falciforme bem como evidenciam a população menor de 02 anos como mais vulnerável.

P-102 - MOSAIC TRISOMY 14 CASE SERIES AND LITERATURE REVIEW: PHENOTYPIC SPECTRUM AND DIAGNOSTIC PITFALLS

MARCELLA CARDOSO ALLEGRO (HCFMUSP), PRISCILA BARBOSA BETTY (HCFMUSP), CAROLINE BRANDÃO PIAI (HCFMUSP), ISABELA DORNELES PASA (HCFMUSP), ELISA FRANÇA CHAVES (HCFMUSP), BEATRIZ WOLFF (HCFMUSP), YANCA GASPARINI (HCFMUSP), LESLIE KULIKOWSKI (HCFMUSP), ANA KREPISCHI (IBUSP), RACHEL SAYURI HONJO KAWAHIRA (HCFMUSP), GUILHERME LOPES YAMAMOTO (HCFMUSP), DEBORA ROMEO BERTOLA (HCFMUSP), CHONG AE KIM (HCFMUSP)

Mosaic trisomy 14 (T14) is a chromosomal disorder that has only been reported in approximately 30 patients. This ultra-rarity may be explained by the high rates of embryonic lethality in higher-level mosaicism, as well as the challenges in the diagnosis due to low-level intratissue mosaicism (LLM), intertissue mosaicism, and variable, non-specific clinical presentation. Here we report 3 patients with mosaic T14. We aim to expand data regarding this cytogenetic disorder, to better comprehend its phenotypic spectrum and diagnostic pitfalls.Case 1: 5 year-old (y/o) male with bilateral hand syndactyly of all fingers, normal cognitive and motor development, body asymmetry, hyperpigmentation along Blaschko´s lines, and hypospadia, among other findings. Peripheral blood (PB) karyotype: 45,XY,rob(14,21)(q10,q10). CGH-array and whole genome sequencing (WGS) failed to detect any causative variants. The diagnosis was only established via PB optic genome mapping (OGM), which evidenced a ~17% T14 mosaicism.
Case 2: 24 y/o male with failure to thrive (FTT), feeding difficulties, global developmental delay (GDD)/intellectual disability (ID), dysmorphisms, body asymmetry, hyperpigmentation along Blaschko´s lines, annular pancreas, among other findings. PB karyotype and SNP-array, as well as an oral mucosa SNP-array failed to detect any abnormalities. A dermal fibroblast SNP-array detected T14. Case 3: 5 y/o female with FTT, cleft lip and palate, feeding difficulties, micro-trigonocephaly, GDD/ID, nasal dermoid cyst, broad nose, body asymmetry, and hyperpigmentation along Blaschko´s lines, among other findings. PB karyotype (50 metaphases) showed 8% T14 mosaicism. A methylation assay was performed and resulted in a biparental methylation pattern. DISCUSSION: Non-mosaic T14 is an embryonic lethal chromosomal disorder, hence, living patients with T14 usually present LLM - as seen in our cohort -, and are commonly missed by traditional genetic testing approaches. Additionally, a clinical suspicion is hindered by the highly variable and non-specific phenotype. Some of the most frequent findings are GDD/ID, broad nose, micrognathia, body asymmetry, and abnormal skin pigmentation, the latter two manifestations guide clinical reasoning towards the possibility of chromosomal mosaicism. The lack of access to adequate testing approaches, including genetic tests and use of different tissue samples, adds on to the diagnostic challenge. Clinicians must keep in mind that due to trisomic rescue mechanisms and chromosome imprinting, patients with mosaic T14 are at risk of mosaic chromosome 14 UPD, resulting in features of Kagami-Ogata or Temple syndrome. A methylation assay, as performed in case 3, should be performed according to clinical judgment. CONCLUSION: Despite T14 being ultra-rare, it is probably underdiagnosed due to failure to detect LLM, intertissue mosaicism, limited testing access, and no distinctive clinical picture.

P-103 - EPIDEMIOLOGICAL OVERVIEW OF FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA: INSIGHTS FROM A LARGE-SCALE RETROSPECTIVE STUDY IN BRAZIL

MIREILLE CAROLINE SILVA DE MIRANDA GOMES (DIAGNO769,STICOS DA AME769,RICA S.A., DASA), JULIANA LEAL ROCHA (DIAGNO769,STICOS DA AME769,RICA S.A., DASA), ANA CAMILA MENDES ANDRADE (DIAGNO769,STICOS DA AME769,RICA S.A., DASA), DARINE VILLELA (DIAGNO769,STICOS DA AME769,RICA S.A., DASA), PAULO ROBERTO TELLES PIRES DIA (DIAGNO769,STICOS DA AME769,RICA S.A., DASA), FLAVIA PAIVA PROENÇA LOBO LOPES (DIAGNO769,STICOS DA AME769,RICA S.A., DASA), MARCELO IMBROINISE BITTENCOURT (DIAGNO769,STICOS DA AME769,RICA S.A., DASA)

Familial hypercholesterolemia (FH) is one of the most common inherited monogenic diseases in the general population, with an estimated prevalence of about 1 in 220 individuals. With high penetrance and predominantly inherited in an autosomal dominant manner, FH can affect multiple generations of a family, increasing the familial risk for severe and early-onset cardiovascular atherosclerotic disease (CAD). The clinical diagnostic criteria include elevated LDL cholesterol levels, family history, and the presence of tendon xanthomas, with genetic testing contributing to the confirmation of suspected cases and screening of at-risk relatives. In the general population, the likelihood of having the disease is approximately 80% with LDL-c 8805, 250 mg/dl in individuals aged 30 years or older, LDL-c 8805, 220 mg/dl in those aged 20 to 29 years, or LDL-c 8805, 190 mg/dl in individuals younger than 20 years. Despite advances in diagnostic methods, epidemiological data on the prevalence of this disease in Brazil remain scarce.This study aimed to estimate the prevalence of potential FH cases in the state of São Paulo through a retrospective analysis of LDL cholesterol test results from patients attended in a private laboratory network from 2009 to 2015.Only the first LDL test result from each patient was included, and patients younger than 20 years and with LDL-c levels under 180 mg/dL were excluded from the study. A total of 865,661 tests were analyzed. Patients were stratified by age group (20-29 years, 8805, 30 years) and LDL-c levels (8805, 220 mg/dl, 8805, 250 mg/dl).In the age group of 20-29 years, 0.2% (233/133.410) of patients had LDL-c levels 8805, 220 mg/dl. Among patients aged 30 years or older, 0.1% (661/583.307) had LDL-c levels 8805, 250 mg/dl. Out of a total of 716.417 selected samples, 894 patients had critically elevated cholesterol levels, representing approximately 0.3% of the samples, likely making this the largest study of its kind in Brazil.Although further clinical criteria are necessary to confirm the diagnosis of FH, the results suggest that the prevalence of potential FH cases in the state of São Paulo is 0.3%, indicating an estimated 132,000 individuals with FH in a population of 44.4 million inhabitants. Additionally, it is important to highlight that regardless of an FH diagnosis, the results show that a significant part of the population is at increased risk of CAD due to elevated LDL-c levels. The study emphasizes the importance of screening programs in Brazil to identify and provide early treatment to individuals with FH and their affected relatives, aiming to reduce morbidity and mortality from CAD.

P-104 - ESTIMATING TOTAL NUMBER AND DIAGNOSED PREVALANCE OF LONG CHAIN FATTY ACID OXIDATION DISORDERS IN BRAZIL

E YANG (ULTRAGENYX PHARMACEUTICAL INC), S SADER (ULTRAGENYX BRASIL FARMACÊUTICA LTDA), T NALIN (ULTRAGENYX BRASIL FARMACÊUTICA LTDA)

Long-chain fatty acid oxidation disorders (LC-FAOD) are a group of rare genetic disorders stemming from inborn errors of metabolism. There is no universal newborn screening (NBS) in Brazil, however, there are a few pilot NBS projects, but these are not homogeneous in the number or types of LC-FAODs screened. LC-FAOD are therefore typically diagnosed symptomatically, with asymptomatic or pre-symptomatic individuals going unidentified. A previous study described a modeling methodology to estimate the total number and diagnosed prevalence of LC-FAOD pre-NBS and with NBS. This study applied the published epidemiological model to estimate the prevalence of LC-FAOD in Brazil.A global LC-FAOD birth incidence of 0.002% from previous literature was applied. Brazilian birth rate estimates were obtained from United Nations Population Division data 1950 to 2040 using median values. Assumptions for severity distribution at birth were 8% asymptomatic, 18% mild, 30% moderate, and 44% severe. LC-FAOD excess mortality rates per year for pre-NBS status were applied from 0.24% to 18% based on diagnosis and symptom status. Incidence-derived prevalence for overall LC-FAOD and diagnosed LC-FAOD were calculated for Brazil in two scenarios: no NBS and NBS starting from 2025.The model estimated a total of 1,591 and 1,559 patients with LC-FAOD in Brazil in 2030 and 2035, respectively. In the no NBS scenario, 31% of the LC-FAOD patients were diagnosed, with 488 (184 pediatric patients and 304 adults) and 476 (175 pediatric patients and 301 adults) diagnosed in 2030 and 2035, resulting in a diagnosed prevalence of 2.31 and 2.19 per 1M population, respectively. Assuming NBS starting in 2025, the diagnoses rates were 32% and 34% in 2030 and 2035. The diagnosed patient numbers were 508 (204 pediatric patients and 304 adults) in 2030 and 537 (236 pediatric patients and 301 adults) in 2035. The diagnosed prevalence of LC-FAOD increased to 2.40 and 2.47 per 1M population 5 years and 10 years after NBS initiation.Existing LC-FAOD prevalence research in Brazil is limited. This study leveraged a published epidemiology model to assess the total and diagnosed LC-FAOD patient populations in Brazil. Without NBS, the LC-FAOD diagnosis rate in Brazil was low. Implementation of LC-FAOD NBS in Brazil would increase diagnosis rates by 3% in 10 years. The primary limitation of this study is the lack of Brazil-specific data inputs such at birth incidence, LC-FAOD mortality and clinical diagnosis base rate.

P-105 - FISSURAS OROFACIAIS, APÊNDICES FINGER-LIKE E ANOMALIAS DE MEMBROS: DESORGANIZAÇÃO OU EXPANSÃO FENOTÍPICA DA SEQUÊNCIA DE BRIDAS AMNIÓTICAS?

HENRIQUE REGONASCHI SERIGATTO (HOSPITAL DE REABILITAÇÃO DE ANOMALIAS CRANIOFACIAIS DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO - HRAC/USP), SIULAN VENDRAMINI-PITTOLI (HOSPITAL DE REABILITAÇÃO DE ANOMALIAS CRANIOFACIAIS DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO - HRAC/USP), LUIZA VIRMOND (HOSPITAL DE REABILITAÇÃO DE ANOMALIAS CRANIOFACIAIS DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO - HRAC/USP), PRISCILA PADILHA MOURA (HOSPITAL DE REABILITAÇÃO DE ANOMALIAS CRANIOFACIAIS DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO - HRAC/USP), VINICIUS CONTRUCCI DANTAS SEGARRA (HOSPITAL DE REABILITAÇÃO DE ANOMALIAS CRANIOFACIAIS DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO - HRAC/USP), CARLA ROSENBERG (INSTITUTO DE BIOCIÊNCIAS DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO - IB/USP), ROSELI MARIA ZECHI-CEIDE (HOSPITAL DE REABILITAÇÃO DE ANOMALIAS CRANIOFACIAIS DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO - HRAC/USP), NANCY MIZUE KOKITSU-NAKATA (HOSPITAL DE REABILITAÇÃO DE ANOMALIAS CRANIOFACIAIS DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO - HRAC/USP)

Inicialmente, o quadro de Desorganização (Ds) foi descrito, em 1958, em ratos mutantes, sendo caracterizado por uma grande variedade de anomalias congênitas afetando diversos órgãos e sistemas. Sua ocorrência em seres humanos (OMIM %223200) foi proposta em 1989, a partir de um relato de caso com apêndice finger-like no abdome, agenesia renal unilateral e anomalia de membro inferior com polidactilia, todos à direita. Desde então, diversos casos com fenótipo sugestivo de Ds foram reportados. Clinicamente, a Ds em seres humanos é caracterizada por múltiplas anomalias congênitas, principalmente anomalias craniofaciais, urogenitais e de membros, apresentando importante sobreposição clínica com a sequência de bridas amnióticas (SBA, OMIM %217100), especialmente quando associado a anéis de constrição. O achado clínico mais característico da Ds são os apêndices cutâneos finger-like, achado este, não observado na SBA. No entanto, ambas as condições, até o momento, não possuem causa definida, dificultando ainda mais a avaliação clínica destes casos.Descrever os achados clínicos de indivíduos com o diagnóstico clínico sugestivo de Ds e reforçar sua ocorrência em seres humanos.Estudo retrospectivo, realizado no Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da Universidade de São Paulo. Foi realizada uma pesquisa na Base de Dados da Seção de Genética Clínica e Biologia Molecular utilizando-se os descritores “desorganização”, “desorganização-like” e “finger-like”. O critério de inclusão consistiu na presença de fissura orofacial e apêndice finger-like associado a anomalias de membros, além da presença de termo de consentimento do paciente e/ou familiares.Seis indivíduos foram incluídos, quatro do sexo masculino (66,7%) e dois do sexo feminino (33,3%). Além dos achados clínicos obrigatórios para inclusão (fissura orofacial, apêndice finger-like e anomalias de membros), foram observados fissuras raras da face (66,7%), hipertelorismo ocular (66,7%) e anomalias de sistema nervoso central (50%). Anéis de constrição em membros e dígitos foram observados em três casos. Cariótipo foi normal em todos os casos. MLPA para 22q11.2, realizado em dois casos, não apresentou alterações. Sequenciamento do gene SPECC1L, realizado em um caso, não detectou alterações.O fenótipo apresentado pelos seis indivíduos é compatível com o apresentado na literatura para a Ds, reforçando sua ocorrência em seres humanos. O apêndice finger-like é um achado relevante na Ds e auxilia no diagnóstico diferencial. Sobreposição com SBA foi observada em três casos que apresentaram fissuras raras da face associadas a anéis de constrição em membros. Estudos adicionais são necessários para confirmar a ocorrência e elucidar a causa da Ds.

P-106 - IMPACTO NA QUALIDADE VIDA E FUNCIONALIDADE DE PACIENTES COM DOENÇA DE POMPE UTILIZANDO TERAPIA DE REPOSIÇÃO ENZIMÁTICA EM UM CENTRO TERCIÁRIO - UMA SÉRIE DE CASOS

BEATRIZ FULADOR MACIEL (HOSPITAL GERAL), HELEN LUIZA SILVESTRINI (HOSPITAL GERAL), ISABELLE THOMAZ DE CAMPOS (HOSPITAL GERAL), LETÍCIA LAGE SILVA (HOSPITAL GERAL), HINGRID CRISTINE ARRUDA DE OLIVEIRA (HOSPITAL GERAL), ALBÉRICO ROCHA LIMA NETO (HOSPITAL GERAL), RAFAELLA RESPLANDE XAVIER (HOSPITAL GERAL), RHAYMYSON JASMY GOMES ABREU (HOSPITAL GERAL), VICTOR HUGO DE SOUZA SILVA GOMES (HOSPITAL GERAL), BIANCA BARBOSA ARALDI FREITAS (HOSPITAL GERAL), HELOISE HELENA SIQUEIRA (HOSPITAL GERAL)

A Doença de Pompe (DP), é de natureza genética, causada por variantes patogênicas no gene que codifica a alfa-glicosidase ácida (GAA), no gene 17q25.2-q25.3, resultando na deficiência da GAA e consequente acúmulo de glicogênio no lisossomo dos tecidos. Devido o acometimento da musculatura, os pacientes cursam com fraqueza muscular proximal, que possui relação direta a funcionalidade motora, fadiga e, consequentemente, qualidade de vida. Segundo os principais estudos, a prevalência de fadiga na DP varia entre 67% e 78%, sendo referida com sintoma inicial por 25% dos acometidos. Por outro lado, os pacientes com DP relataram níveis ligeiramente mais baixos de saúde mental em comparação com a população geral, o que indica que a fadiga apresentada não recebe grande influência de distúrbios psiquiátricos. Em relação a funcionalidade motora, os pacientes avaliados pela escala de Rotterdam apresentam redução cerca de 25% quando comparado aos adultos saudáveis. Avaliar o acometimento da qualidade de vida, funcionalidade motora e fadiga em uma série de pacientes com DP em uso de terapia de reposição enzimática regularmente.Pacientes adultos com DP acompanhados pelo Serviço de Neurologia do HGU, avaliados por escalas validadas: Questionário de Qualidade de Vida (SF-36), Rotterdam Handicap Scale (RHS), Teste de caminhada de 25 pés (T25-FW) e Escala de Severidade de Fadiga (FSS), em um grupo de 5 pacientes utilizando regularmente Terapia de Reposição Enzimática (alfa-aglicosidase).5 indivíduos foram incluídos no estudo, 3 homens e 2 mulheres, todos com a forma tardia da doença. Na FSS, 80% dos pacientes obtiveram uma pontuação acima de 28 pontos, prevalecendo queixas de fadiga severa. No quesito de avaliação motora, a média do tempo dos pacientes no T25-FW foi de 11 segundos, estando todos dentro da faixa esperada, já pela RHS a média foi de 27,6 pontos, sendo 9 a pontuação mínima e 36 a pontuação máxima para a capacidade de cumprir atividades. Analisando aspectos da qualidade de vida dos participantes, por meio da aplicação do SF-36, que varia de 0 a 100%, foi obtido média de 36% para a capacidade funcional e 45% para limitação por aspectos físicos. No que corresponde à dor, os pacientes relataram pontuações médias de 48% e no aspecto sócio-emocional pontuou-se 80% em ambos, além de 68% no domínio relativo à saúde mental. Quanto ao estado de saúde e vitalidade, os participantes obtiveram média de 40%.A terapia de reposição enzimática (alfa-alglucosidade) apresentou impacto positivo na funcionalidade motora dos pacientes deste estudo, porém com resultados insatisfatórios no quesito fadiga, impacto na qualidade de vida, dor e vitalidade. Dessa forma, conclui-se que é de suma importância a realização seriada e rotineira de escalas de avaliação validadas como forma de acompanhamento das limitações e incapacidades destes pacientes, a fim de avaliar a necessidade de mudança terapêutica e associação terapias adjuvantes, como fisioterapia e psicoterapia.

P-107 - HIPOGÊNESE OROMANDIBULAR E DOS MEMBROS: RELATO DE TRÊS CASOS, CLASSIFICAÇÃO E VARIABILIDADE CLÍNICA

PRISCILA PADILHA MOURA (HOSPITAL DE REABILITAÇÃO DE ANOMALIAS CRANIOFACIAIS, UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO (HRAC/USP)), ROSELI MARIA ZECHI-CEIDE (HOSPITAL DE REABILITAÇÃO DE ANOMALIAS CRANIOFACIAIS, UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO (HRAC/USP)), NANCY MIZUE KOKITSU-NAKATA (HOSPITAL DE REABILITAÇÃO DE ANOMALIAS CRANIOFACIAIS, UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO (HRAC/USP)), SIULAN VENDRAMINI-PITTOLI (HOSPITAL DE REABILITAÇÃO DE ANOMALIAS CRANIOFACIAIS, UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO (HRAC/USP)), HENRIQUE REGONASCHI SERIGATTO (HOSPITAL DE REABILITAÇÃO DE ANOMALIAS CRANIOFACIAIS, UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO (HRAC/USP)), CRISTIANO TONELLO (HOSPITAL DE REABILITAÇÃO DE ANOMALIAS CRANIOFACIAIS, UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO (HRAC/USP)), ADRIANO PORTO PEIXOTO (HOSPITAL DE REABILITAÇÃO DE ANOMALIAS CRANIOFACIAIS, UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO (HRAC/USP)), DANIELA GARIB (HOSPITAL DE REABILITAÇÃO DE ANOMALIAS CRANIOFACIAIS, UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO (HRAC/USP))

A hipogênese oromandibular e dos membros (HOMM, OMIM103300) representa um grupo de condições raras de etiologia desconhecida. Atualmente, a HOMM é classificada em 5 grupos e vinte subtipos, representados por achados clínicos isolados ou sobrepostos a outras condições craniofaciais, tornando o espectro clínico amplamente variável e de difícil classificação. Caracterizar as alterações morfológicas das estruturas craniofaciais (na face média, na mandíbula, língua e arcos dentários) e alterações de membros, quando presentes em indivíduos com HOMM. Avaliação genético-clínica de casos com diagnóstico de HOMM acompanhados na Seção de Genética Clínica do Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da Universidade de São Paulo. O critério de inclusão foi a presença de alteração mandibular, anomalia de língua, associado ou não com anomalia de membros. Exames de imagem, incluindo tomografia computadorizada (TC) e radiografias, foram analisados para auxiliar na caracterização das estruturas ósseas craniofaciais e de membros. Para a reconstrução das TC em três dimensões, de crânio foi utilizado o software RadiAnt. Os casos foram classificados de acordo com a classificação de Hall (1971) e de Chicarilli e Polayes (1985). Foram incluídos três indivíduos de ambos os sexos. Todos os indivíduos apresentaram assimetria de face, sequência de Robin (micrognatia, glossoptose e dificuldade respiratória), palato ogiva, hipoglossia e múltiplas agenesias dentárias. Radiologicamente, foram observadas alterações na região ventral da mandíbula em todos os casos, hipoplasia mandibular acentuada com corpo mandibular em V em 2 casos e hipoplasia acentuada do corpo mandibular em 1 caso. Com base nos achados observados, 2 casos foram classificados como hipogenese oromandibular e dos membros tipo I-A (hipoglossia) e tipo V-C (síndrome de Sequência de Robin) e 1 caso com fenótipo mais grave, como tipo II-C (hipoglossia e hipodactilomelia) e tipo V-A (síndrome de Hanhart) pela classificação de Hall (1971). Em contrapartida, pela classificação de Chicarilli e Polayes (1985) os 3 casos foram classificados como hipogenese oromandibular e dos membros Tipo I (sequência de Robin e síndrome de Hanhart) e Tipo II (microglossia). Os dados analisados nesses 3 casos demonstram a complexidade de estabelecer um padrão assertivo nas classificações existentes. A descrição clínica e radiológica de casos adicionais poderia auxiliar na elaboração classificação mais efetiva e, consequentemente, no diagnóstico e no melhor manejo do paciente com HOMM.

P-108 - CARIÓTIPO 47,XYY EM MENINO COM SÍNDROME DO X-FRÁGIL: RELATO DE CASO

GIOVANNA BELMIRO (UNISINOS), ARIANE POLIDORO BELUSSO (UNISINOS), BIBIANA RUPPENTHAL DA SILVA (UNISINOS), GABRIELA DE ARAUJO RODRIGUES (UNISINOS), GUSTAVO MARQUES BANDEIRA (UNISINOS), HELLEN NICOLE KELLER (UNISINOS), KATYALINE HENRICH (UNISINOS), NATHALIA FALEIRO LAUTERT (UNISINOS), VITÓRIA FERNANDES FLORES (UNISINOS), VITÓRIA PICININI DA SILVA SAUER (UNISINOS), LUIZA EMY DORFMAN (UNISINOS), ANDRÉ ANJOS DA SILVA (UNISINOS)

A Síndrome do X-frágil (FXS) é uma das causas mais comuns de atraso intelectual hereditário, sendo ocasionada por alterações no gene FMR1, localizado no cromossomo X. Além de atraso intelectual e do desenvolvimento, pode apresentar uma diversa variedade de sinais comportamentais. Indivíduos que possuem cariótipo 47,XYY podem apresentar dificuldades de aprendizado e alterações comportamentais. Este relato descreve o caso de um paciente com coexistência de duas alterações genéticas e discute possíveis complicações sistêmicas associadas a elas.Paciente do sexo masculino, 4 anos, encaminhado por atraso no desenvolvimento e alterações neurocomportamentais. Gestação sem intercorrências, nascido a termo, teste de triagem neonatal sem alterações. Caminhou com cerca de 2 anos, porém ainda apresentando dificuldade de coordenação para degraus e obstáculos. Iniciou a fala por volta dos 3 anos, mas com vocabulário e linguagem bastante restritos. Frequenta escola, mas com pouca interação social e brincadeiras bastante limitadas. Exames de imagem cerebral e avaliação auditiva sem alterações. Ao exame físico: peso, estatura na média para idade e perímetro cefálico no limite superior para a idade, hipotonia leve, hiperelasticidade das articulações, palato alto, pés planos, sem outras dismorfias. Na história familiar, pais não consanguíneos e saudáveis, primeiro filho do casal, primo materno com 8 anos e sintomas semelhantes, diagnosticado com transtorno do espectro autista (TEA). Solicitado cariótipo que resultou em 47,XYY e PCR para FXS que apresentou resultado alterado (>200 repetições).Os resultados são compatíveis com as características físicas e comportamentais do paciente e, especialmente, o diagnóstico da FXS exige aconselhamento genético adequado para a família materna. A FXS se manifesta em decorrência de uma variante patogênica no gene FMR1, com mais de 200 repetições do trinucleotídeo CGG na região 5´ UTR, resultando em atraso no desenvolvimento, deficiência intelectual, além de problemas comportamentais como o TDAH, podendo estar associada ao TEA. A síndrome de Jacobs, ou síndrome 47,XYY, é uma condição genética rara, usualmente diagnosticada tardiamente (idade mediana de 17 anos), caracterizada por apresentação clínica variada, incluindo estatura alta, macrocefalia, hipertelorismo, atraso na fala e aumento do risco de TEA e TDAH, embora muitos pacientes tenham poucas ou nenhuma anormalidade fenotípica.A coexistência dessas síndromes em um paciente gera um quadro clínico complexo, com grande variabilidade na apresentação dos sintomas e na resposta ao tratamento. Assim, a investigação genética torna-se fundamental para um aconselhamento genético adequado, considerando o padrão de herança ligado ao cromossomo X na FXS, e para direcionar o seguimento e manejo multiprofissional do paciente e sua família.

P-109 - AVALIAÇÃO DE MACROGLOSSIA: QUANDO PENSAR NA SÍNDROME DE BECKWITH-WIEDEMANN?

GIOVANNA BELMIRO (UNISINOS), ARIANE POLIDORO BELUSSO (UNISINOS), BIBIANA RUPPENTHAL DA SILVA (UNISINOS), CAROLINE SARMENTO DE SOUZA (UNISINOS), KATYALINE HENRICH (UNISINOS), MARIANA DALL´AGNOL REDEL (UNISINOS), THAINÁ DALLAROSA ANGELI (UNISINOS), THAÍSSE LUANI DE ANDRADE (UNISINOS), YASMIN MAIA MACHADO MARTINS (UNISINOS), LUIZA EMY DORFMAN (UNISINOS), ANDRÉ ANJOS DA SILVA (UNISINOS)

A síndrome de Beckwith-Wiedemann (SBW) é uma doença genética congênita, caracterizada por crescimento somático excessivo e um amplo espectro clínico que inclui macrossomia, macroglossia, visceromegalia e desenvolvimento de tumores embrionários, o que torna o diagnóstico desafiador. A etiologia da SBW é atribuída a alterações genéticas e epigenéticas em genes reguladores do crescimento na região cromossômica 11p15, exibindo uma significativa correlação genótipo-fenótipo. Este resumo relata dois casos dessa síndrome que apresentam macroglossia em comum, porém diferem em outras manifestações clínicas. Paciente 1 (P1), sexo feminino, 3 meses de idade, encaminhada para avaliação de macroglossia e hepatomegalia. Gestação prematura tardia (idade gestacional 36 semanas) e sem intercorrências. No exame físico, apresentou peso e estatura na média para idade, perímetro cefálico no limite superior da normalidade, macroglossia, leve assimetria de comprimento, circunferência em membros superiores com hemihipertrofia à esquerda. História familiar sem patologias. Paciente 2 (P2), sexo feminino, 6 meses de idade, encaminhada para avaliação de macroglossia. Gestação a termo, sem intercorrências. Apresentou hipoglicemia leve neonatal e icterícia com necessidade de fototerapia. No exame físico, apresentou peso e estatura na média para idade, perímetro cefálico no limite superior da normalidade, pinçamento bitemporal, hemangioma na região nucal, macroglossia, leve assimetria de circunferência em membros inferiores com hemihipertrofia à esquerda, abdômen sem megalias. História familiar sem patologias. A análise de metilação no cromossomo 11p15, onde se encontram genes fundamentais para o crescimento fetal, como o IGF2 e o gene CDKN1C, foi conduzida em ambas as pacientes, confirmando o diagnóstico de SBW. Em ambos os casos, um acompanhamento genético adequado foi realizado, evidenciando um desenvolvimento neuropsicomotor dentro dos parâmetros esperados. Na P1, observou-se níveis ligeiramente elevados de alfa-feto-proteína, enquanto na P2, registrou-se um único episódio de crise convulsiva durante uma febre aos 10 meses de idade. A SBW é uma condição genética associada a anomalias na expressão gênica no cromossomo 11, região 11p15. Cerca de metade dos casos resulta de distúrbios na metilação do IC2, afetando a expressão dos genes CDKN1C, KCNQ1 e KCNQ1OT1, podendo levar ao crescimento excessivo de tecidos e órgãos.O diagnóstico da SBW é crucial devido ao risco de tumores embrionários e hipoglicemias graves. O manejo inclui cirurgia corretiva, triagem de hipoglicemia, rastreamento de tumores e avaliação somatométrica. Alguns pacientes necessitam de cirurgia redutora da língua e suporte de fonoaudiologia e odontologia. A incidência é baixa e possivelmente subestimada. Acompanhamento multidisciplinar contínuo é essencial devido ao risco de complicações e neoplasias malignas.

P-110 - FREQUÊNCIA DE HETEROZIGOTOS PARA DOENÇA FALCIFORME NA BAHIA: ACHADOS INCIDENTAIS EM SEQUENCIAMENTO DE EXOMA

MARIA EDUARDA AMORIM VIEIRA ALVES (ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAAÚDE PÚBLICA), LUÍZA CAJADO COSTA (ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA), POLIANNA MASSA CEQUEIRA (ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA), RODRIGO AMAZONAS SAMPAIO (ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA), RAFAEL NASCIMENTO DE CARVALHO (ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA), DAVID BASTOS OLIVEIRA DINIZ (ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA), REJANE HUGHES CARVALHO (DNA CENTRO LABORATORIAL DE GENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR), DIEGO SANTANA CHAVES GERALDO MIGUEL (ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA)

A doença falciforme (DF) é caracterizada por eventos vaso-oclusivos intermitentes e anemia hemolítica crônica, abrangendo todas as formas sintomáticas de alterações do gene HBB, tanto em homozigose quanto em combinação. A anemia falciforme, especificamente, destaca-se como a doença hereditária monogênica mais prevalente na população brasileira, tornando as doenças falciformes um problema de saúde pública no país. Diante dessa alta prevalência, torna-se essencial analisar as variantes germinativas patogênicas associadas a essas doenças.O objetivo deste estudo é descrever e relatar as frequências das variantes patogênicas germinativas mais prevalentes no gene HBB associadas a doenças falciformes na Bahia.Trata-se de estudo em corte transversal observacional analítico de caráter descritivo. A amostra estudada se baseia nos dados genômicos obtidos de Sequenciamento de Exoma incluindo o gene HBB, oriundos de 833 probandos encaminhados para este teste genético após serem avaliados por seus médicos assistentes. Selecionamos as características principais das variantes encontradas no período de agosto de 2017 a maio de 2024 em laboratório privado de médio porte em Salvador/Bahia.Dentre os 833 indivíduos, a substituição c.20A>T foi a mais prevalente encontrada no gene HBB, afetando em heterozigose 49 probandos (6%). Tal variante (p.Glu7Val) do tipo missense, localizada no cromossomo 11 é um polimorfismo de nucleotídeo único. A segunda variante mais prevalente c.19G>A também é do tipo missense e codifica uma substituição (p.Glu7Lys), afetando em heterozigose 12 probandos (1,4%). Ambas as variantes foram descritas pela primeira vez em 1958 por Vernon Ingram e J. A. Hunt.O estudo constatou, nesta amostra da população do estado da Bahia a frequência do traço falciforme HbA/HbS em 1:17 probandos, condizendo com a literatura que descreve essa mesma frequência na população baiana. A prevalência do alelo HbC na amostra foi de 1:69 probandos, destoando da literatura que aponta a frequência desse alelo como 1:40 baianos. Historicamente, essa prevalência está associada à ascendência africana da população no Nordeste brasileiro. Além disso, a associação do traço falciforme com HbC predispõe a hiperesplenismo, crise aplástica e acidente vascular cerebral. A frequência de hemoglobinopatia SC é de 38,3% entre os casos de doenças falciformes na Bahia. Dessa forma, ressalta a necessidade de mais estudos para averiguar a combinação destas variantes na população e seus haplótipos.

P-111 - SÍNDROME DE MICRODUPLICAÇÃO 17Q21.31: RELATO DE CASO

ALEXIA RANGEL DE CASTRO (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO), PAULO VICTOR ZATTAR RIBEIRO (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO), JHONATAN WENDEL DE SOUZA DOS SANTOS (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO), RENÊ ELIOMAR PINHEIRO DIÓGENES (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO), EDUARDO JOSÉ PEREIRA NAVES (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO), LISANDRA LETÍCIA PALARO (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO), VITÓRIA BEZERRA DE SÁ ZANLUCHI (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO), JULIANA DOS SANTOS CINTRA (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO), PAULO HENRIQUE FURUKAWA GADANI (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO), CAROLINA ALMEIDA SILVA BALLUZ (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO), THALIANE BURANELLO (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO), ESTER SILVEIRA RAMOS (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO)

A síndrome de microduplicação 17q21.31, descrita em 2007, apresenta, até o momento, 10 casos relatados.Foi aplicado TCLE à responsável. Paciente do sexo masculino, encaminhado da Pediatria com 1 ano e 7 meses devido a dismorfias e leve atraso do desenvolvimento neuropsicomotor. Nasceu com 35 semanas de idade gestacional (após sangramento materno), com 3350g e 47 cm, teve alta com 4 dias por não sugar bem o seio materno. Evoluiu com hipotonia axial e iniciou fisioterapia aos 8 meses, com recuperação completa dos marcos. Aos 5 anos, não falava frases completas e apresentava irritabilidade, auto e heteroagressividade e postura opositora. Seu irmão, 10 anos mais velho, tem transtorno de hiperatividade e alterações de fala do tipo troca de fonemas. O paciente está com 11 anos, não é plenamente alfabetizado, tem disfemia, e faz uso de risperidona, com melhora das queixas comportamentais. Realizou orquidopexia à direita aos 10 anos e foi acompanhado por gastropediatria por refluxo e constipação crônica. Seu exame dismorfológico evidenciou fios de cabelo grisalhos, discreta sinofre, raiz e ponte nasal largas, ponta nasal um pouco bulbosa, filtro nasolabial longo, lábio superior fino, orelhas proeminentes, quinto quirodáctilos curtos bilateralmente e aparente excesso de pelos (em dorso e acima do lábio superior). Foi feita a seguinte avaliação complementar: ressonância de encéfalo, ecocardiograma, ultrassonografia de abdome, avaliação oftalmológica e PCR de FMR1 todos dentro da normalidade, além de audiometria, que evidenciou perda auditiva mista leve à direita e neurossensorial discreta à esquerda, e cariótipo, com resultado 46,-XY,-1qh+,-inv(9)-(p13q21). Array CGH evidenciou duplicação 17q21.31 (chr17:44,187,491-44,784,639) com extensão de 597.148 Kb com dois genes descritos pelo OMIM (KANSL1-612452- E NSF-6D1633-) e deleção 6q11.1, com um gene (KHDRBS2 -610487-). Discussão: Os exames associados aos achados clínicos são compatíveis com a síndrome de microduplicação 17q21.31. Tal síndrome, pode ser herdada ou de novo e apresenta ampla variabilidade clínica, tendo como principais manifestações o atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, atraso e alterações de fala, alterações comportamentais e de interação social e deficiência intelectual leve. Dismorfias e outras alterações fenotípicas, incluindo auditivas, gastrointestinais e genitais já foram descritas. A deleção da região 6q11.1, contém apenas um gene associado à retinite pigmentosa autossômica recessiva, e até o momento, o paciente não apresenta manifestações clínicas associadas. Não foi realizada avaliação ou exame molecular de outros membros da família.Conclusão: Apesar dos poucos casos descritos e da sua heterogeneidade clínica, o paciente apresenta achados consistentes com o quadro da síndrome de duplicação parcial do cromossomo 17. Sua descrição e seu acompanhamento podem auxiliar na melhor caracterização do quadro clínico e evolução dessa condição.

P-112 - DESAFIOS E PERSPECTIVAS: TESTE DE PREDISPOSIÇÃO GENÉTICA PARA HBOC NO BRASIL E O PAPEL DO SUS

JÚLIA FERNANDES SILVA (UNICESUMAR), ISABELA RAMOS (UNICESUMAR), EDUARDO EIJI FERNANDES SEGUCHI (UNICESUMAR), CLARISSA TORRESAN (UNICESUMAR)

O câncer figura como a segunda principal causa de óbito global. Sabe-se que 5 a 10% de todos os casos de câncer de mama estão relacionados à herança de mutações genéticas que se enquadram na Síndrome Hereditária de Câncer de Mama e Ovário (HBOC). A testagem genética faz parte da avaliação adequada de risco para o câncer hereditário. Apesar disso, há uma carência de estudos que delineiem com precisão o balanço entre os custos e benefícios decorrentes da realização de testes genéticos em contraposição à condução terapêutica do câncer propriamente dito. Nesse contexto, foi desenvolvida uma revisão integrativa com o objetivo de avaliar o panorama atual da testagem genética para HBOC no Brasil. Foram utilizados critérios para seleção de artigos dos últimos 10 anos nas bases PubMed e Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), além de dados epidemiológicos de acesso público. Observou-se que, ao longo das últimas décadas, múltiplas variantes patogênicas relacionadas à HBOC foram identificadas, abrangendo variantes em diversos genes, tais como BARD1, RAD51C, RAD51D, ATM, PALB, CDH1, CHEK2, PTEN e, sobretudo, BRCA1, BRCA2 e TP53. Contudo, é relevante ressaltar que a testagem genética permanece indisponível no âmbito do Sistema Único de Saúde, restringindo-se ao setor privado e destinando-se a indivíduos que preencham critérios específicos, tais como histórico familiar de câncer de mama precoce, presença de múltiplos casos na família ou ascendência judaica Ashkenazi, entre outros. Nessa perspectiva, foram identificadas alternativas que visam à redução dos custos envolvidos na testagem genética e manejo dos pacientes. O high-resolution melting (HRM) e o Questionário de Triagem Histórica 7 (FHS-7), ambos aplicáveis na Atenção Primária à Saúde, apresentam o intuito de ampliar o rastreamento de variantes genéticas e mitigar a realização de testes genéticos redundantes. Ainda, devido à miscigenação do país, a aplicação de análises epidemiológicas regionais para identificação de variantes mais prevalentes mostra-se relevante. Conclui-se, portanto, que a detecção precoce de casos de elevado risco pode se mostrar economicamente viável, com estratégias preventivas pós-teste positivo, sugerindo um custo inferior ao tratamento convencional do câncer. Políticas públicas abrangentes e eficazes, voltadas para um rastreamento mais efetivo, aliado à identificação de fatores de risco por meio de uma anamnese meticulosa e indicação personalizada do teste mais adequado, são preponderantes para a condução de um teste genético pertinente, culminando na redução dos custos globais, inclusive aqueles associados aos testes supérfluos.

P-113 - EXPLORANDO AS FRONTEIRAS ENTRE O AMBIENTE E A GENÉTICA NA TERATOGÊNESE: LIÇÕES DE UMA SÉRIE DE CASOS

BIBIANA MELLO DE OLIVEIRA (CASA DOS RAROS), BRUNA BAIERLE GUARANA (CASA DOS RAROS), MARCELA RODRIGUES NUNES (CASA DOS RAROS), FRANCIELE BARBOSA TRAPP (CASA DOS RAROS), KAREN DANIELA PICCOLI LUCAS (CASA DOS RAROS), TATIANE ALVES VIEIRA (CASA DOS RAROS), TÁSSIA TONON (CASA DOS RAROS), TAÍS SIMEONI AMADO (CASA DOS RAROS), LARISSA POZZEBON DA SILVA (CASA DOS RAROS), DANIELE LIMA ROCHA (CASA DOS RAROS), LETÍCIA LUDOVICO (CASA DOS RAROS), MARILUCE RIEGEL-GIUGLIANI (CASA DOS RAROS), ROBERTO GIUGLIANI (CASA DOS RAROS), CAROLINA FISCHINGER MOURA DE SOUZA (CASA DOS RAROS)

A identificação e compreensão de condições médicas raras muitas vezes representa um desafio significativo para os profissionais de saúde. Em alguns casos, a apresentação clínica inicial e a história gestacional podem sugerir uma etiologia ambiental. No entanto, é fundamental considerar também a influência de fatores genéticos na manifestação de sintomas e na progressão da doença.Esta série de casos visa a relatar casos encaminhados a avaliação genética devido à suspeita de etiologia ambiental, mas nos quais foi posteriormente confirmada uma doença genética subjacente. Revisão de registros de pacientes com apresentações clínicas sugestivas de etiologia ambiental acolhidos entre 2023 e 2024 na Casa Dos Raros, nos quais um diagnóstico genético confirmatório foi obtido.Caso 1: Masculino, 1a3m, encaminhado devido a atraso do neurodesenvolvimento, epilepsia, laringomalácia e hipotonia, com relato de exposição vertical a sífilis, tabaco e álcool. O sequenciamento completo do exoma evidenciou a variante genética c.34G>T, em heterozigose, no gene STXBP1, provavelmente patogênica, confirmada de novo e compatível com o diagnóstico de Encefalopatia epiléptica e do desenvolvimento tipo 4. Caso 2: Masculino, 5a, hipoatividade neonatal e dificuldades alimentares e deformidades em pés, evoluiu com atraso global do desenvolvimento, transtorno do espectro autista (TEA) e epilepsia. História de surto de toxoplasmose no município e contaminação materna no primeiro trimestre de gestação, trazia amniocentese negativa para toxoplasmose no 6º mês de gestação e sequenciamento do exoma negativo. A reanálise do exoma identificou a presença da variante c.1927G>T no gene TNPO2 em heterozigose, confirmada como de novo, confirmando o diagnóstico de Transtorno do Desenvolvimento Intelectual com hipotonia, fala comprometida e características dismórficas. Caso 3: Masculino, 4 anos, apresenta baixo peso e estatura, epilepsia, TEA, pé torto congênito, baixa estatura e Síndrome de Moebius. Houve exposição a tabagismo, crack, cocaína e álcool durante toda a gestação. No sequenciamento de exoma foi identificada variante provavelmente patogênica c.545T>C no gene GHSR, associada ao Atraso constitucional de crescimento e puberdade em crianças.A identificação de síndromes genéticas que são muitos semelhantes aos efeitos de teratógenos conhecidos lança luz sobre a complexa interação de fatores ambientais e genéticos, uma área de estudo complexa e em evolução. No caso 3 evidencia-se um diagnóstico que não explica a totalidade do fenótipo, sugerindo que possa ser resultante da interação de fatores genéticos e ambientais. Em alguns cenários clínicos, diagnósticos prévios podem ser baseados em suposições ou interpretações simplificadas dos resultados, o que pode resultar em conclusões inadequadas, especialmente em casos que envolvem uma interação complexa de fatores genéticos e ambientais.

P-114 - REVISÃO SOBRE O PERFIL MOLECULAR DE HBOC NO BRASIL

NATÁLIA BIAZON (UNICESUMAR), ADRIANO GREGÓRIO QUEIROZ ITO (UNICESUMAR), CLARISSA TORRESAN (UNICESUMAR)

A Síndrome Hereditária de Câncer de Mama e Ovário (HBOC) é um distúrbio genético hereditário que predispõe ao desenvolvimento de câncer de mama, ovário e outras neoplasias. O risco presente é decorrente de mutações genéticas, principalmente nos genes BRCA1 e BRCA2, cruciais no reparo do DNA. Contrário aos portadores de variantes patogênicas nesses genes, pacientes sem variantes patogênicas conhecidas carecem do devido manejo clínico direcionado e aconselhamento genético, apesar de apresentarem características clínicas e risco semelhantes. Isso reforça a necessidade não apenas da identificação, mas também da caracterização de outros genes associados à HBOC. O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão integrativa sobre o perfil molecular da HBOC no Brasil e comparar com perfis internacionais. Para compor a revisão integrativa, foram selecionados artigos das bases de dados Pubmed e Google Scholar, através de critérios de seleção e descritores validados pela plataforma ´DeCs´, do período de fevereiro de 2015 a fevereiro de 2024.Dentre os estudos brasileiros, se observou uma predominância de variantes nos genes BRCA 1/2 e TP53, mas também uma grande variedade de variantes não-BRCA, provavelmente relacionada à alta heterogeneidade da população brasileira. Observou-se um tamanho reduzido da amostra nesses estudos e a deficiência de testagem genética ao nível do SUS, fazendo com que os perfis moleculares das famílias afetadas ao nível nacional permaneçam ainda pouco estabelecidos. Quanto aos achados relatados em estudos internacionais, embora tenham sido realizadas algumas correlações quanto às variantes patogênicas em BRCA1/2, também se observou uma significativa variação na frequência e nos tipos de mutações, que pode ser explicado pela variação genética e ambiental específica de cada região. Os genes não-BRCA ainda carecem de informações mais consistentes, o que afeta a compreensão do espectro de suscetibilidade genética e dos riscos específicos destes para a população estudadaOs resultados ressaltam a complexidade da predisposição genética relacionada à HBOC. Poucas correlações novas podem ser estabelecidas perante as variantes identificadas nacionalmente em comparação com dados internacionais. Para enriquecer esta análise, é crucial considerar uma investigação mais abrangente na população brasileira, possibilitando uma melhor compreensão da contribuição da variabilidade genética nacional para a ocorrência da HBOC. E, então, poderão ser identificadas maiores similaridades e diferenças no perfil molecular da HBOC em diferentes populações.

P-115 - UM VISLUMBRE DA COMPLEXIDADE DAS DOENÇAS RARAS: A EXPERIÊNCIA INICIAL DA CASA DOS RAROS

CAROLINA FISCHINGER MOURA DE SOUZA (CASA DOS RAROS), TÁSSIA TONON (CASA DOS RAROS), BIBIANA MELLO DE OLIVEIRA (CASA DOS RAROS), BRUNA BAIERLE GUARANÁ (CASA DOS RAROS), FRANCIELE BARBOSA TRAPP (CASA DOS RAROS), KAREN DANIELA PICCOLI LUCAS (CASA DOS RAROS), TATIANE ALVES VIEIRA (CASA DOS RAROS), TAÍS SIMEONI AMADO (CASA DOS RAROS), LARISSA POZZEBON DA SILVA (CASA DOS RAROS), DANIELE LIMA ROCHA (CASA DOS RAROS), LETÍCIA LUDOVICO (CASA DOS RAROS), MARCELA NUNES (CASA DOS RAROS), MARILUCE RIEGEL-GIUGLIANI (CASA DOS RAROS), ROBERTO GIUGLIANI (CASA DOS RAROS)

A Casa dos Raros (CDR) localizada em Porto Alegre, Rio Grande do Sul, prioriza uma assistência multidisciplinar e integral do paciente, oferecendo uma abordagem inovadora para pacientes com doenças raras. Os pacientes são acolhidos por meio de teleatendimento, seguido de teleconsulta com médico geneticista e avaliação multidisciplinar presencial, na qual são submetidos a atendimentos por diversos profissionais em um mesmo momento e realizam investigação de acordo com protocolos internacionais, adaptados caso a caso. Todos os pacientes são discutidos em reuniões multidisciplinares, nas quais é definido o diagnóstico e planos de manejo individualizados.Apresentar o perfil sociodemográfico e clínico dos casos acolhidos na CDR no período entre junho/2023 até abril/2024.A coleta de dados foi realizada por meio de chamadas telefônicas diretas aos pacientes e/ou seus responsáveis legais. Os dados foram registrados em formulário padronizado. A concordância para participação no estudo foi obtida mediante a assinatura de um termo de consentimento livre e esclarecido.Durante o período avaliado, a CDR acolheu 347 pacientes, com uma média de idade de 17,5 anos (variação: 0 a 82 anos), sendo a maioria do sexo masculino (54,9%). Cerca de 45% recebiam benefícios sociais, enquanto apenas 19,2% eram associados a alguma organização de pacientes. 54,1% dos pacientes não eram alfabetizados ou estavam em idade pré-escolar no primeiro contato. Histórico de prematuridade foi relatado por 18,3% dos pacientes. Quanto ao fenótipo, a maioria dos pacientes apresentou atraso do neurodesenvolvimento (52,4%) e/ou da fala (50,7%). Neuroimagem alterada foi relatada por 113 pacientes (32,5%), enquanto 28,5% tinham registro de convulsões. Em relação ao diagnóstico, 40,8% tinham diagnóstico clínico ou laboratorial confirmado, 35,1% tinham suspeita de um diagnóstico e 24,1% não tinham diagnóstico estabelecido. 48,6% dos pacientes já havia realizado algum exame genético prévio, sendo os exames pregressos mais frequentes cariótipo (17,5%) e sequenciamento do exoma (13,5%). Recorrência familiar foi relatada em 42,4% dos casos e havia histórico de consanguinidade em 4,9%. Os pacientes informaram em média 3,8 internações hospitalares pregressas. Em relação ao grau de instrução do chefe da família, 32,0% apresentavam ensino médio completo. De acordo com o Critério Brasil, grau de instrução do chefe da família e serviços públicos, a maioria das famílias foram classificadas na classe C2.Os resultados evidenciam a diversidade e complexidade das condições enfrentadas pelos pacientes atendidos pela CDR. Além das questões clínicas que implicam em alta morbidade, aspectos socioeconômicos como dependência de benefícios sociais e baixa representação em organizações de pacientes destacam a necessidade de uma abordagem integral, objetiva e centrada no paciente com doença rara.

P-116 - REPORT OF A PHELAN-MCDERMID SYNDROME CASE

MARCO AURÉLIO PEREIRA DA SILVA (FACULDADE DE MEDICINA, UFMT), AMANDA HELENA LAMEIRO DIZ (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), BRUNA FERRO GUIMARÃES (FACULDADE DE MEDICINA, UFMT), LUCAS AUGUSTO NICOLAY MENDES PEIXOTO (FACULDADE DE MEDICINA, UFMT), VITÓRIA MARINA BALBINOT DOS ANJOS (FACULDADE DE MEDICINA, UFMT), BIANCA BORSATTO GALERA (DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS BÁSICAS EM SAÚDE, FACULDADE DE MEDICINA, UFMT), BRUNO JHONATAN COSTA BORDEST LIMA (DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA, FACULDADE DE MEDICINA, UFMT), GLAUCIA CHIYOKO AKUTAGAVA-MARTINS (DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS BÁSICAS EM SAÚDE, FACULDADE DE MEDICINA, UFMT), MARCIAL FRANCIS GALERA (DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA, FACULDADE DE MEDICINA, UFMT)

Phelan-McDermid syndrome (PHMDS, OMIM606232), also referred to as 22q13 deletion syndrome, is a rare genetic disorder caused by chr22q deletion. The deleted sequence may vary from 0.2 up to 9.2Mb, resulting in gene loss, particularly of SHANK3. PHMDS phenotype is characterized by global developmental delay, intellectual disability, absent or severely delayed speech, hypotonia, minor dysmorphic features, and autism spectrum disorder. The prevalence of PHMDS is unknown.A female patient, 10 years old, was referred to the Genetics Outpatient Clinic of Hospital Universitário Júlio Müller (HUJM, Cuiabá-MT, Brazil) for evaluation. During a routine prenatal ultrasonography at 30 weeks of gestation, hydrocephalus was identified. She was born 7 weeks later via cesarean section due to fetal brain-sparing, with an Apgar score of 7 and 9 at 1 and 5 minutes, respectively. Birth weight was 2175 g, measuring 44 cm in length and 33 cm of head circumference. After birth, the patient evolved with prolonged jaundice due to ABO incompatibility. Patent ductus arteriosus and aortic coarctation were detected through echocardiography and were surgically corrected when the patient was 6 months old. The patient showed infantile hypotonia and could not control his head until he was 6 months old, when she also started sitting with support. The ability to sit independently was acquired at 17 months old. Facial dysmorphic features include macrocephaly, small chin, prominent ears, saddle nose, and bulbous nasal tip. In addition, she also has large fleshy hands and dysplastic toenails. Currently, global developmental delay, regression of language skills, with poor communication and autism-like behaviors are evident. Increased tolerance to pain, recurrent respiratory infections, and precocious puberty (Tanner M3P4) were reported. Chromosomal microarray identified a de novo heterozygous deletion of 7.6Mb in the 22q13.31-q13.38 region, spanning 74 genes (including SHANK3).The case reported here is a classic clinical presentation of PHMDS. Haploinsufficiency of SHANK3, due to intragenic deletions or point mutations, is sufficient to cause many neurobehavioral manifestations, although several additional genes located within larger 22q13 deletions can contribute to PHMDS phenotypic heterogeneity. In this sense, previous genotype-phenotype studies have revealed that many clinical features of the syndrome are associated with deletion size, which may explain the severe manifestations observed in this patient.This report describes a patient with a large 22q13 deletion (including SHANK3), thus meeting both clinical and molecular genetic criteria for PHMDS. She is currently on a regular follow-up schedule to monitor her growth, speech, and motor development and to manage symptoms.

P-117 - VARIANTES GÊNICAS ASSOCIADAS A TRANSTORNOS DO NEURODESENVOLVIMENTO: RELATO DE CASOS DE DOIS IRMÃOS ACOMETIDOS

ALEXIA RANGEL DE CASTRO (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO), PAULO VICTOR ZATTAR RIBEIRO (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO), ARTHUR ARENAS PÉRICO (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO), THALIANE BURANELLO (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO), EDUARDO JOSÉ PEREIRA NAVES (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO), LISANDRA LETÍCIA PALARO (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO), VITÓRIA BEZERRA DE SÁ ZANLUCHI (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO), JULIANA DOS SANTOS CINTRA (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO), PAULO HENRIQUE FURUKAWA GADANI (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO), JHONATAN WENDEL DE SOUZA DOS SANTOS (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO), RENÊ ELIOMAR PINHEIRO DIÓGENES (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO), LISANDRA MESQUITA BATISTA (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO)

O transtorno do espectro autista (TEA) e a deficiência intelectual (DI) são transtornos do neurodesenvolvimento que podem ocorrer de forma sindrômica e não sindrômica, além de poderem ter etiologias genéticas, multifatoriais e ambientais. Este trabalho objetiva descrever casos clínicos de dois irmãos que apresentam variantes gênicas associadas a transtornos do neurodesenvolvimento. Foi aplicado TCLE ao responsável. Paciente de 13 anos, sexo masculino, com quadro de TEA grave, classificado como sindrômico por possuir dismorfias e DI associada, além de histórico familiar de irmã com TEA. Apresentou translucência nucal aumentada em ultrassonografia obstétrica de primeiro trimestre, com cariótipo por amniocentese normal. Paciente termo, adequado para idade gestacional, nasceu cianótico, tendo necessitado permanecer em incubadora com oxigênio. Apresentou atraso de desenvolvimento neuropsicomotor e não desenvolveu fala. Seu exame dismorfológico evidencia dolicocefalia, rosto alongado, epicanto bilateral, orelhas discretamente proeminentes, filtro nasolabial longo e apagado, nariz afilado com hipoplasia de aletas nasais, boca permanentemente aberta com dentes espaçados e sobrepostos. Rastreio com ecocardiograma, ressonância magnética de encéfalo e ultrassonografia de abdome foram normais, além de cariótipo em sangue periférico e pesquisa de repetições CGG em FMR1. Sua irmã de 8 anos tem quadro de TEA sem DI, ou alterações do desenvolvimento neuropsicomotor, exceto por regressão da fala aos 4 anos. Ela apresenta ao exame físico perímetro cefálico no limite superior da normalidade. O paciente índice foi submetido a sequenciamento completo do genoma pelo projeto “Genomas Raros” que evidenciou as seguintes alterações: variante provavelmente patogênica no gene SETD5 (c.3476_3477del | p.Gln1159Argfs*6), e uma variante provavelmente patogênica no gene CHD8 (c.915dup | p.Tyr306Ilefs*12), ambas em heterozigose, com padrão de herança autossômico dominante. Foi realizada pesquisa de variantes para a sua irmã, a qual apresenta a variante em CHD8. Discussão: Variantes em SETD5 estão associadas ao transtorno intelectual e de desenvolvimento autossômico dominante 23, que cursa com atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, com pouco desenvolvimento de fala e alterações comportamentais, como TEA. Dismorfias já foram descritas, mas sem padrão definido. Já variantes no gene CHD8, estão associadas a transtorno intelectual e do desenvolvimento com autismo e macrocefalia, que pode cursar com fenótipo de TEA com alta penetrância, além de alterações neurológicas, sintomas gastrointestinais e dificuldade do sono. Conclusão: Quadros inespecíficos que não remetem a uma síndrome clássica se beneficiam do sequenciamento completo do genoma para elucidação diagnóstica, de forma a auxiliar o manejo e aconselhamento genético à família. O paciente que apresentou as duas variantes apresenta quadro mais grave que a paciente com a variante apenas em CHD8.

PÔSTER DESTAQUE

P-118 - EXPERIÊNCIA DE UM LABORATÓRIO PRIVADO NO BRASIL NA INVESTIGAÇÃO ETIOLÓGICA DO TRANSTORNO DO ESPECTRO DO AUTISMO E NA DEFICIÊNCIA INTELECTUAL: UTILIZAÇÃO DA ANÁLISE CROMOSSÔMICA POR MICROARRAY E SEQUENCIAMENTO DO EXOMA NO DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO.

RODRIGO AMBROSIO FOCK (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO (UNIFESP) , DIAGNÓSTICOS DA AMÉRICA, S.A., DASA), JOSELITO SOBREIRA FILHO (DIAGNÓSTICOS DA AMÉRICA, S.A., DASA), DAYSE OLIVEIRA DE ALENCAR (DIAGNÓSTICOS DA AMÉRICA, S.A., DASA), LUCIANA SANTOS SERRÃO DE CASTRO (DIAGNÓSTICOS DA AMÉRICA, S.A., DASA), DIANA CAROLINA SALAZAR BERMEO (DIAGNÓSTICOS DA AMÉRICA, S.A., DASA), THEREZA LOUREIRO (DIAGNÓSTICOS DA AMÉRICA, S.A., DASA), DARINE VILLELA (DIAGNÓSTICOS DA AMÉRICA, S.A., DASA), MATHEUS CARVALHO BURGER (DIAGNÓSTICOS DA AMÉRICA, S.A., DASA), JULIANA SANTOS SILVA (DIAGNÓSTICOS DA AMÉRICA, S.A., DASA), CAMILA ALVES DE SOUZA (DIAGNÓSTICOS DA AMÉRICA, S.A., DASA), PATRICIA MAZZONETTO (DIAGNÓSTICOS DA AMÉRICA, S.A., DASA), JULIANA DA SILVEIRA SCHAUREN (DIAGNÓSTICOS DA AMÉRICA, S.A., DASA), CARLA ROSENBERG (DIAGNÓSTICOS DA AMÉRICA, S.A., DASA), HENRIQUE DE CAMPOS REIS GALVÃO (DIAGNÓSTICOS DA AMÉRICA, S.A., DASA)

A investigação etiológica de causas genéticas do transtorno do espectro do autismo (TEA) e da deficiência intelectual (DI) ganharam espaço na prática clínica na última década. As duas principais meta-análises sobre o tema apresentam resultados semelhantes sobre a resolutividade da análise cromossômica por microarray (chromosomal microarray analysis -CMA) e sequenciamento do exoma na investigação de TEA e DI. Contudo, ainda são escassos os dados no cenário clínico brasileiro a respeito da resolutividade de ambos na investigação etiológica do TEA e da DI.Avaliar a taxa de diagnóstico da CMA e sequenciamento do exoma em uma coorte de pacientes com TEA e/ou DI, avaliados em um laboratório privado no Brasil, no período entre 2021 e 2023. Realizamos a análise retrospectiva de 8.217 CMA e 4.580 exomas realizados para investigação etiológica. Os casos foram classificados em TEA sem DI, DI sem TEA, e TEA com DI, utilizando como base o relatório do médico solicitante com informações clínicas que permitissem a classificação em um dos três grupos. Esse estudo teve aprovação do comitê de ética e pesquisa do Hospital 9 de Julho (CAAE: 55817821.3.0000.5455).Do total de casos avaliados por CMA, 5.121 apresentavam relato de TEA, DI ou ambos. Destes, 25% apresentavam DI, 48% TEA e 27% TEA com DI, sendo identificada uma variante que justifique a etiologia da doença em 24%, 6% e 11% de cada grupo, respectivamente. Já em relação aos casos avaliados por sequenciamento do exoma, 2.784 apresentavam relato de TEA, DI ou ambos. Destes, 56% apresentavam DI, 14% TEA e 30% TEA com DI, sendo identificada uma variante que justifique a etiologia em 20%, 11% e 13% de cada grupo, respectivamente. Quando comparamos os resultados dos dois testes genéticos em nossa coorte, temos uma taxa de resolutividade de 12% e 17% para CMA e sequenciamento do exoma, respectivamente. Considerando o número total de casos investigados, nossa coorte supera as de algumas meta-análises na literatura sobre o tema. A taxa de diagnóstico da CMA e sequenciamento do exoma é ligeiramente menor aos dados previamente reportados, porém, mantendo a relação já conhecida de maior resolutividade no grupo DI se comparado aos demais.

P-119 - EMPREGO DO SEQUENCIAMENTO COMPLETO DO GENOMA EM PACIENTES PEDIÁTRICOS CRITICAMENTE ENFERMOS PARA O DIAGNÓSTICO PRECOCE DE DOENÇAS RARAS: ESTUDO TRANSVERSAL

MARIANE BIONE ALVES DE LIMA LAURENTINO (INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROFESSOR FERNANDO FIGUEIRA), JOSELITO SOBREIRA FILHO (INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROFESSOR FERNANDO FIGUEIRA), PAULA TEIXEIRA LYRA (INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROFESSOR FERNANDO FIGUEIRA), ANA CECÍLIA MENEZES DE SIQUEIRA (INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROFESSOR FERNANDO FIGUEIRA), GABRIELA FERRAZ LEAL (INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROFESSOR FERNANDO FIGUEIRA), LUIZA ARAÚJO DE FRANÇA (FACULDADE PERNAMBUCANA DE SAÚDE), MARIA FERNANDA LYRA BARBOSA (FACULDADE PERNAMBUCANA DE SAÚDE), MARINA MIGNAC MONTEIRO DA CUNHA MELO (FACULDADE PERNAMBUCANA DE SAÚDE), ROMERO PASSOS ÁVILA FILHO (FACULDADE PERNAMBUCANA DE SAÚDE)

No Brasil, doenças raras são definidas quando uma enfermidade acomete no máximo 65 para cada 100.000 habitantes. Mais de 50% dessas doenças acometem a faixa etária pediátrica, destacando-se as anomalias congênitas e doenças genéticas como principais causas de hospitalização e mortalidade no primeiro ano de vida. Testes genéticos são ferramentas essenciais na confirmação diagnóstica, permitindo a análise simultânea de múltiplos genes. O cenário dessa pesquisa objetiva realizar sequenciamento completo do genoma em pacientes menores de 1 ano, internados em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) de um hospital infantil de referência no Nordeste, a fim de identificar doenças raras precocemente. Deriva do Projeto Genomas Raros, o qual, em parceria com o Ministério da Saúde e o Hospital Albert Einstein, objetiva sequenciar o genoma de milhares de brasileiros e criar o maior banco de dados genéticos brasileiro com doenças raras e risco hereditário de câncer, no âmbito do Sistema Único de Saúde.Analisar os resultados do sequenciamento completo do genoma humano em pacientes críticos, com suspeita de doença rara, idade inferior a 1 ano de idade, internados em UTI.Foi realizado um estudo observacional, transversal. Incluíram-se pacientes em estado crítico, internados em UTI, menores de 1 ano e com suspeita de doença rara. Dois grupos foram definidos: paciente agudamente enfermo e quadro malformativo. Para os casos agudos, excluíram-se: prematuridade <34 semanas (isolada), hiperbilirrubinemia indireta (isolada), infecção isolada com resposta favorável à terapia, diagnóstico genético previamente confirmado, insuficiência respiratória isolada, de etiologia estabelecida, histórico de aspiração meconial, evidência de encefalopatia hipóxico-isquêmica e histórico de trauma, essas três últimas se isoladamente justificassem o quadro clínico. Para os quadros malformativos, os critérios de exclusão foram suspeita de aneuploidia ou diagnóstico etiológico (genético) previamente confirmado. Em um período de 4 meses, 14 pacientes foram incluídos. Desses, 57% foram do sexo masculino e 43%, feminino. No seguimento, em 50% dos casos foi instituída paliação e 57% dos pacientes foram a óbito. O resultado da análise genômica demonstrou resultado positivo em 50% dos pacientes, 35% negativo e 15% inconclusivo. Foram encontradas alterações cromossômicas e gênicas, com classificação patogênica, provavelmente patogênica e variante de significado incerto. Todos os pacientes com resultado positivo apresentavam doenças raras. O emprego do sequenciamento completo do genoma possibilita a detecção precoce de doenças raras, a instituição de tratamento adequado, avaliação de prognóstico, além de adoção de aconselhamento genético aos familiares. A pesquisa contribui para a concretização do projeto mãe, a qual objetiva a criação do maior banco de dados genéticos brasileiro com doenças raras no âmbito do SUS, fomentando ainda, o fortalecimento das políticas públicas voltadas para esse público.

P-120 - SÍNDROME DE O`DONNELL-LURIA-RODAN:RELATO DE CASO E REVISÃO DE LITERATURA

MARIA ISABEL RIESEMBERG (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO(UNIFESP)), RODRIGO AMBROSIO FOCK (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO (UNIFESP))

A Síndrome de O `Donnell-Luria-Rodan (ODLURO-OMIM:618512) foi descrita, pela primeira vez, em 2019, em 38 pacientes apresentando fenótipo variável de distúrbios do neurodesenvolvimento (atraso em fala sobretudo) e dismorfias craniofaciais inespecíficas. Todos os indivíduos apresentavam variantes no gene KMT2E (desde variantes de nucleotídeo único a microdeleções envolvendo esse gene), sendo proposta herança autossômica dominante com expressividade variável. Relatamos o primeiro caso, conforme levantamento bibliográfico, de um paciente brasileiro com Síndrome de O ´Donnell-Luria-Rodan, causada por microdeleção.RELATO DO CASO: Paciente do sexo masculino, 8 anos e 10 meses, filho único de casal não consanguíneo, nascido a termo, sem intercorrências gestacionais ou neonatais. Evoluiu com atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, distúrbio comportamental e deficiência intelectual Ao momento da avaliação não apresentava marcha comunitária independente e ao exame físico e morfológico, apresentava antropometria, braquicefalia com pinçamento bifrontal, epicanto bilateral, nariz longo e tubular, lábios grossos e evertidos, macrodontia com diastema em incisivos centrais, fosseta pré-auricular em orelha direita, escoliose toracolombar e camptodactilia de segundo, terceiro e quarto quirodáctilos bilateralmente. Apresentava também riso imotivado e agitação psicomotora importante. Realizados cariótipo com resultado 46,XY,13pstk+ e Low-Pass Genome com identificação da microdeleção 7q22.1q31.2(104165839_115115838)x1 de 11Mb e da microduplicação de 1mb 1q21.1(145184588_146184587)x3, sendo a primeira classificada como variante patogênica (envolvendo o gene KMT2E) e a última sendo variante de significado incerto. DISCUSSÃO: Paciente apresenta fenótipo compatível com ODLURO, tendo correlação clínica com a alteração genômica encontrada. Há 68 casos relatados em literatura médica, na maioria causados por variante de novo. A grande maioria das variantes se constitui de troca ou deleção de nucleotídeo único (SNVs), no entanto, tal qual este relato, também pode ocorrer microdeleção envolvendo a região do gene. Evidências sugerem que a haploinsuficiência, levando a perda de função, seja o mecanismo patogênico. Em estudo com modelo animal, já foi observada relação do gene KMT2E haploinsuficiente e desenvolvimento de distúrbio de comportamento social e neurogênese prejudicada.CONCLUSÃO: A Síndrome de O`Donnell-Luria-Rodan, por não ter gestalt facial, muitas vezes não é uma suspeita clínica inicial, sendo as técnicas de array genômico e/ou sequenciamento do exoma as principais estratégias para elucidação diagnóstica. É importante considerar o transtorno de neurodesenvolvimento de forma ampla, desde atraso do neurodesenvolvimento até presença de Transtorno do Espectro Autista (TEA).

P-121 - MAPEANDO O CONHECIMENTO DOS FUTUROS PROFISSIONAIS DA SAÚDE: UMA ANÁLISE SOBRE DOENÇAS RARAS ENTRE ALUNOS UNIVERSITÁRIOS DO SUL DO BRASIL

BIBIANA RUPPENTHAL DA SILVA (UNIVERSIDADE DO VALE DO RIO DOS SINOS), ARIANE POLIDORO BELUSSO (UNIVERSIDADE DO VALE DO RIO DOS SINOS), GIOVANNA BELMIRO (UNIVERSIDADE DO VALE DO RIO DOS SINOS), GUSTAVO MARQUES BANDEIRA (UNIVERSIDADE DO VALE DO RIO DOS SINOS), HELLEN NICOLE KELLER (UNIVERSIDADE DO VALE DO RIO DOS SINOS), KATYALINE HENRICH (UNIVERSIDADE DO VALE DO RIO DOS SINOS), NATHALIA FALEIRO LAUTERT (UNIVERSIDADE DO VALE DO RIO DOS SINOS), VITÓRIA PICININI DA SILVA SAUER (UNIVERSIDADE DO VALE DO RIO DOS SINOS), LUIZA EMY DORFMAN (UNIVERSIDADE DO VALE DO RIO DOS SINOS), ANDRÉ ANJOS DA SILVA (UNIVERSIDADE DO VALE DO RIO DOS SINOS)

As Doenças Raras (DR) afetam uma parcela pequena da população, até 65 pessoas em cada 100 mil. São geralmente crônicas, progressivas, degenerativas e incapacitantes, gerando impacto social e econômico significativo. Incluem diversas patologias com apresentações clínicas variadas, manifestando-se em todas as idades e frequentemente com componente genético. Devido à complexidade dos sintomas, o diagnóstico é difícil e demorado, podendo ser incorreto e complicar o quadro clínico. Apesar dos avanços, ainda existem barreiras que desafiam pacientes, suas famílias e o sistema de saúde.Avaliar o conhecimento sobre as DR dos alunos da Escola de Saúde da Universidade do Vale do Rio dos Sinos (UNISINOS).Trata-se de uma pesquisa de abordagem quantitativa que utilizou um questionário digital com perguntas abertas e fechadas como instrumento de pesquisa. O formulário contou com 11 perguntas e foi elaborado pela Liga Acadêmica de Genética Médica da UNISINOS e aplicado aos estudantes da Escola de Saúde entre os dias 20 e 31 de maio de 2024.Houve 54 respostas, provenientes de acadêmicos dos cursos de medicina (n=27), biomedicina (n=15), farmácia (n=5), fisioterapia (n=4), nutrição (n=2) e enfermagem (n=1). Os participantes do estudo foram questionados se sabiam o que são as DR, 87% respondeu que sim, para confirmar isso foi solicitado que explicassem o que são as DR, onde responderam que se tratavam de doenças pouco prevalentes na população. A maioria discordou quando questionados se as DR eram genéticas (88%) e congênitas (87%). Após isso, foi apresentada uma lista de doenças que incluíam DR e não DR e foi solicitado que selecionassem, a lista incluía: síndrome de Down, fibrose cística, esquizofrenia, fenilcetonúria, diabetes insípida, diabete mellitus, doença de Crohn, doença de Huntington, autismo, acromegalia e doença falciforme. Somente 5,5% dos respondentes assinalaram corretamente, dentro o roll, apresentado quais eram DR. Sobre o tempo desde o início dos sintomas até o diagnóstico, as respostas variaram entre 3 meses e 10 anos. Quanto ao tratamento, 83% acredita que algumas das DR possuem um tratamento específico (TE), 9% que todas possuem um TE e 7% desconhecem uma DR com TE. Por último, foi estudado onde os alunos adquiriram o conhecimento, 63% aprenderam em aula, 46% em redes sociais, 35% em evento científico, 24% conheciam alguém com uma DR e 14,8% outro. A aplicação do questionário é relevante, na atualidade, pela escassez de pesquisas análogas, atualizando a preparação dos futuros profissionais para reconhecer e manejar as DR. Os resultados, ainda que preliminares, podem identificar lacunas no ensino, sugerir melhorias curriculares e orientar políticas educacionais eficazes, capacitando estudantes a diagnósticos precoces e manejo adequado de DR. Isso melhorará a qualidade de vida dos pacientes e promoverá avanços na pesquisa e tratamento de doenças raras.

P-122 - ASSOCIATION BETWEEN GRB7 EXPRESSION ON BREAST CANCER: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS.

ALÍCIA BATISTA DE ALMEIDA BARBOSA (UNIVERSIDADE ESTADUAL DO CENTRO-OESTE (UNICENTRO)), FRANCISCO CEZAR AQUINO DE MORAES (FEDERAL UNIVERSITY OF PARÁ), MARIA EDUARDA CAVALCANTI SOUZA (UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO), ISABELLA CHRISTINA AMARAL DE LARA (UNICESUMAR)

Growth factor receptor-bound protein-7 (GRB7) gene is located on the long arm of chromosome 17, next to the ERBB2 proto-oncogene. Its function is to codify the adaptor protein GRB7, known for interacting with epidermal growth factor receptors (EGFR) and ephrin receptors. This protein plays a role in the integrin signaling pathway and cell migration by binding with focal adhesion kinase (FAK). High expression of GRB7 protein on cancerous tissues, including ovarian and breast cancer, have been studied previously and linked to poor prognosis.To analyze the impact of GRB7 protein overexpression on breast cancer clinical features, such as age of diagnosis, size and lymph node involvement. The status of Estrogen Receptor (ER), Progesterone Receptor (PR) and Human Epidermal growth factor Receptor 2 (HER-2) markers were also analyzed.The meta-analysis selected and evaluated 526 studies from Pubmed, Cochrane, Embase and Web of Science databases. Only retrospective cohort studies comparing the intensity of cytoplasmic GRB7 protein expression in lobular and ductal carcinoma were included. Statistical Analysis was performed using R, version 4.2.3. Data were examined using the Mantel-Haenszel method and 95% CIs. Heterogeneity was assessed with I2 statistics.Three retrospective cohorts, accounting for 2310 patients, were included. The median age ranged from 18 to 93 years. Overexpression of GRB7 was found to be correlated with positive HER-2 expression (OR 22.492, 95% CI 7.088 - 71.374, $p<0.001$, $I^2=94\%$). On the other hand, low expression of GRB7 protein was associated with positive ER (OR=0.353, 95% CI 0.251 - 0.496, $p<0.001$, $I^2=45\%$) and PR (OR=0.301, 95% CI 0.211 - 0.403, $p<0.001$, $I^2=48\%$) markers. The tumor being bigger than two centimeters had a positive correlation with GRB7 protein overexpression (OR=1.352, 95% CI 1.031 - 1.772, $p< 0.029$, $I^2=0\%$). No association was observed for age older than 50 years old (OR=0.708, 95% CI 0.458 - 1.093, $p<0.119$, $I^2=69\%$) and lymph node involvement (OR=1.767, 95% CI 0.968 - 3.225, $p<0.064$, $I^2=84\%$).This analysis contributes to understanding the impact of the GRB7 gene in invasive breast cancers. The detection of the protein it encodes in cancerous tissues could potentially be used to predict the status of hormonal and HER-2 receptors. Thus, more studies need to be done to confirm the association of GRB7 protein overexpression and its potential to predict breast cancer clinical features.

PÔSTER DESTAQUE

P-123 - IMPLEMENTAÇÃO DA MEDICINA GENÔMICA NO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE: EXPERIÊNCIA DOS PRIMEIROS 6 MESES DE DIAGNÓSTICO EM DEFICIÊNCIA INTELECTUAL ATRAVÉS DA ANÁLISE DE EXOMAS NO CONTEXTO DO SUS

FERNANDA SPERB-LUDWIG (PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR – DEPARTAMENTO DE GENÉTICA – UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), OSVALDO ALFONSO PINTO ARTIGALÁS (SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA – HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), NUREYEV FERREIRA RODRIGUES (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), MARIANA RODRIGUES BOTTON (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), THAYNE WOYCINCK KOWALSKI (SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA – HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), URSULA MATTE (PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR – DEPARTAMENTO DE GENÉTICA – UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), JONAS ALEX MORALES SAUTE (4-PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA CIÊNCIAS MÉDICAS –DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA – FACULDADE DE MEDICINA -UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL)

A Deficiência Intelectual (DI) afeta 1 a 3% da população mundial, possui ampla heterogeneidade fenotípica, sendo atribuída a cerca de 1.700 distúrbios genéticos, para os quais há dificuldade no estabelecimento do padrão de herança e caracterização genotípica. Exames complexos como a análise genômica por exoma foram incorporados recentemente no Brasil para o diagnóstico de doenças raras no âmbito do SUS. Os testes diagnósticos até então contemplados pela Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras eram na sua maioria muito específicos, possibilitando apenas o diagnóstico de doenças raras mais estudadas. Relatar os resultados da experiência pioneira no Hospital de Clínicas de Porto Alegre de implementação do exame de exoma para diagnóstico da DI não sindrômica em hospital terciário do sul do Brasil no contexto do SUS. Amostras de sangue e saliva tiveram o DNA extraído e sequenciado em plataforma Illumina com profundidade média de 116X e alinhamento com genoma versão GRCh37. A priorização de variantes foi realizada no software Congênica. Variantes foram classificadas de acordo com critérios do American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Foram analisados até o momento 50 pacientes com diagnóstico clínico de DI, sendo 29 homens e 21 mulheres com idade média de 15 anos (9 meses - 40 anos). Foram concluídos 22 casos (44%) com a identificação de 27 variantes patogênicas ou provavelmente patogênicas, em 16 doenças com padrão de herança dominante, 4 recessivas e 2 ligadas ao X. Em 15 pacientes nenhuma variante relacionada à DI foi identificada. Foram identificadas 25 variantes de significado incerto, 7 delas potencialmente reclassificáveis. Em 3 pacientes foram identificados achados acionáveis, todos relacionados à hipertermia maligna. O rendimento diagnóstico de 44% é similar ao da literatura internacional, sendo a presente coorte inédita na caracterização da DI de origem monogênica no sul do Brasil. A maior parte dos dados publicados até o momento para o país são por análise de microarranjos e identificam microdeleções e variantes de número de cópias. O presente projeto tornou a realização de exomas no HCPA uma realidade, permitindo que pacientes em odisseias diagnósticas longas finalmente tivessem a conclusão de sua investigação, além de trazer dados relevantes para implementação de tecnologias genômicas no contexto do SUS, em um modelo que pode ser replicado por outros serviços de saúde.

PÔSTER DESTAQUE

P-124 - ANÁLISE NACIONAL DA OFERTA DE TREINAMENTO EM ONCOGENÉTICA NOS PROGRAMAS DE RESIDÊNCIA MÉDICA EM GENÉTICA NO BRASIL: DESAFIOS E OPORTUNIDADES DE MELHORIA

AMARO FREIRE DE QUEIROZ JÚNIOR (SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE - HCPA), PATRÍCIA ASHTON PROLLA (SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE - HCPA), DÉBORA GUSMÃO MELO (DEPARTAMENTO DE MORFOLOGIA E GENÉTICA, ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA - UNIFESP)

Oncogenética é uma área emergente da Genética Médica que desempenha papel crucial na identificação e manejo de síndromes de predisposição ao câncer. No Brasil, a formação adequada de médicos geneticistas com competências nesta área é essencial para melhorar o diagnóstico precoce e tratamento personalizado dos pacientes.Coletar informações nacionais acerca da oferta de treinamento em oncogenética nos Programas de Residência Médica (PRM) em Genética certificados pelo Ministério da Educação do Brasil e, a partir da análise dos resultados, identificar oportunidades de melhoria para formação de médicos geneticistas na área.Trata-se de pesquisa descritiva de caráter censitário. Foi elaborado um questionário virtual com 25 itens, enviado aos coordenadores dos 12 PRM no Brasil, para investigar a presença de estágio em oncogenética e suas características: carga horária, duração, número de pacientes atendidos, formação teórica e prática, avaliação de competências, abordagem multidisciplinar, oportunidades de pesquisa/extensão, parcerias institucionais e participação na Rede Brasileira de Câncer Hereditário (RBCH).Todos os PRM responderam ao questionário, sendo 58,3% localizados no Sudeste e sete habilitados pelo Ministério da Saúde como Serviço de Referência em Doenças Raras. Apenas um PRM não incluía estágio em oncogenética, embora metade não oferecesse estágio na própria instituição. A carga horária média do estágio era de 205,5 horas em 3,63 meses. Dez PRM tinham treinamento teórico formal, sete destes ao longo dos três anos de residência. Atendimento multidisciplinar esteve presente em 58,3% dos PRM, com média de 17,68 pacientes por residente/semana. Os casos eram discutidos majoritariamente com geneticistas (75%) e a maioria era avaliada apenas pelos preceptores (8/12), enquanto dois PRM realizavam avaliação conjunta com prova teórica. Sete PRM participavam da RBCH e ofereciam oportunidades de pesquisa. Apenas um PRM não oferecia treinamento sobre ética no aconselhamento genético do câncer e não permitia estágio em outras instituições. Oito PRM possuíam parcerias com outros centros especializados, laboratórios de genética ou instituições de pesquisa.Embora todos os PRM ofereçam formação em oncogenética, há disparidades significativas na disponibilidade e qualidade dos treinamentos. Metade não oferece estágio específico na própria instituição, e há variação na carga horária e na duração do estágio. A maioria oferece programas formais de treinamento teórico, mas nem todos incluem oportunidades de pesquisa. Parcerias com centros especializados e de pesquisa são comuns, mas é preciso maior uniformidade na formação prática e ética dos residentes. É necessário expandir e padronizar o treinamento em oncogenética, assegurando formação mais abrangente para futuros geneticistas, colaborando para o enfrentamento dos desafios clínicos do câncer hereditário no país.

P-125 - DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME DE COWDEN EM CRIANÇA COM MACROCRANIA E TEA: A IMPORTÂNCIA DOS TESTES GENÉTICOS AVANÇADOS

AMARO FREIRE DE QUEIROZ JÚNIOR (SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE - HCPA), RODRIGO ROSA DE STEFANI (SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE - HCPA), CLARA CAMACHO DOS REIS (SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE - HCPA), CRISTINA BRINCKMANN OLIVEIRA NETTO (SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE - HCPA), TÊMIS MARIA FÉLIX (SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE - HCPA), OSVALDO ARTIGALÁS (SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE - HCPA), PATRÍCIA ASHTON PROLLA (SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE - HCPA)

A Síndrome de Cowden (SC) é uma doença genética rara, causada por variantes no gene PTEN, associada a uma variedade de manifestações clínicas. O diagnóstico dessa síndrome pode ser desafiador, especialmente quando em apresentações atípicas. Aqui relatamos o caso de uma criança que foi investigada devido a macrocrania, transtorno do espectro autista (TEA) e atraso no desenvolvimento neuropsicomotor (ADNPM), com diagnóstico de SC confirmado laboratorialmente.Um menino de 10 anos foi encaminhado para avaliação genética em 2022 por apresentar TEA, macrocrania [perímetro cefálico (PC)>p98]) e ADNPM. O desenvolvimento foi normal até os 20 meses, quando ocorreu regressão da linguagem. É filho de pais não consanguíneos, com uma irmã e duas meia-irmãs maternas hígidas e um meio-irmão materno com TEA. Além disso, um tio e três primos maternos também apresentam TEA. Inicialmente, foram solicitados teste para Síndrome do X-Frágil (SXF) e cariótipo, que foram normais. Posteriormente, foi solicitado sequenciamento de exoma, que identificou uma variante patogênica (VP) no gene PTEN (NM_000314.8), c.517C>T, p.Arg173Cys, em heterozigose, confirmando o diagnóstico de SC. Posteriormente, a avaliação dos genitores revelou que a mãe também possuía macrocrania (PC=61,5cm, >p98).A SC destaca-se por suas manifestações diversas e complexas, incluindo tumores benignos e malignos, macrocrania e transtornos neuropsiquiátricos. Este caso ilustra a importância de considerar SC no diagnóstico diferencial de crianças com macrocrania, TEA e ADNPM, mesmo na ausência de tumores característicos. SXF, dado o histórico familiar de TEA em probandos masculinos, foi a suspeita inicial, mas a ausência de mutações no gene FMR1 indicaram a necessidade de investigações genéticas mais abrangentes. A identificação de uma VP no gene PTEN foi crucial para o diagnóstico correto de SC, especialmente ao descartar a suspeita de uma condição ligada ao X, baseada na análise do heredograma. A presença de macrocrania tanto no paciente quanto na mãe sublinha a importância de um histórico familiar detalhado e a avaliação fenotípica de parentes próximos. Isso não só facilita o diagnóstico precoce, mas também permite intervenções preventivas e de monitoramento, especialmente considerando o risco aumentado de neoplasias associadas à SC.Este caso ressalta a importância da suspeita clínica e da avaliação genética abrangente em pacientes com manifestações clínicas complexas. Através de testes genéticos, é possível diagnosticar doenças raras precocemente e iniciar o tratamento adequado, melhorando os resultados clínicos para o paciente e sua família. Destaca-se a importância do planejamento de cuidados a longo prazo, especialmente para doenças com condições preveníveis. Recomenda-se teste genético para genitora e acompanhamento clínico para o paciente, incluindo exames específicos: inspeção dermatológica, ecografia de tireoide, colonoscopia a partir dos 35 anos, e avaliação renal após os 40 anos.

P-126 - SÍNDROME DE STURGE-WEBER: UM RELATO DE CASO

AMANDA MOTA TECCHIO (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ), ALESSANDRA PEREIRA DE ARRUDA (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ), BRUNO LADVIG VIEIRA SCHAEFLER (HOSPITAL GERAL DE CUIABÁ), FELIPE BOUCHABKI DE ALMEIDA GUARDINI (HOSPITAL GERAL DE CUIABÁ), FERNANDA ORTOLANI VASCONCELOS (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ), GLEICE CRISTINA DOS SANTOS OLIVEIRA (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ), HUGO DE ASSIS PEREIRA (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ), JULIA ALMEIDA DE ASSIS (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ), LUMA DE LUNA CAVALCANTI MACIEL (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ), MARIA FERNANDA RAMOS FERRETTO (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ), MARIA HELENA NOVELLI (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ), MURILO BRAGA (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ), RAISSA GARCIA BOKORNI (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ), RODRIGO ASCARI DIAS (UNIVERSIDADE FEDERAL DO MATO GROSSO)

A Síndrome de Sturge Weber (SSW), ou angiomatose encefalotrigeminal, é uma doença genética rara, geralmente causada por mutação somática no gene GNAQ, de aspecto neurocutânea, que apresenta como característica marcante a mancha em vinho do Porto na face em decorrência do acúmulo anormal de vasos sanguíneos . Sendo assim, para ilustrar esta patologia, iremos descrever este relato de caso, como parte de um estudo clínico, a entrevista com um paciente diagnosticado tardiamente com SSW. N/AN/APaciente do sexo masculino, 52 anos manifesta mancha de vinho do porto bilateralmente na face, desde o nascimento, encontrando-se anatomicamente em concordância com a distribuição do nervo trigêmio, apresenta hemangiomas no couro cabeludo, palato duro, lábios, tórax e abdômen (CID10D18). Além disso, também, apresente cicatriz retiniana no polo posterior de caráter irreversível no olho direito, estrabismo externo e ampliopia no olho direito, caracterizando quadro de visão monocular (CIDH32.8/H50.5/H54.5), epistaxe (CID10R04.0) e presença de duas línguas, sendo a inferior bífida. Ademais, possui Diabetes Mellitus Tipo 2 (CID10E11.2), há dez anos, não realizando acompanhamento médico regular. Apresentou seu primeiro sintoma da doença em 2020, quando sofreu uma lipotimia, entretanto não procurou atendimento médico. Após dois anos, o paciente teve uma recidiva do sintoma, apresentando síncope a qual resultou em uma contusão cerebral, sendo iniciado tratamento com anticonvulsivante por 15 dias. Após este evento, apresentou afasia, com duração de 3 dias e cefaleia até o presente momento, sendo necessário o uso de analgésicos para alívio da dor. Sem melhora, paciente procurou neurologista o qual foi solicitado a realização de ressonância magnética do crânio (encéfalo) e teve como diagnóstico SSW finalizado no ano de 2024. Após episódio de síncope paciente relata perda de memória recente, entretanto, nunca apresentou problemas de aprendizagem e nega sintomas convulsivógenos não afetando sua vida profissional e social. Porém, alega sofrer preconceito devido às manchas de vinho de porto e menciona a falta de apoio familiar para lidar com essa condição. Ademais, preocupa-se com os efeitos da síndrome, a falta de tratamento e a impossibilidade de cura. No caso clínico descrito, o paciente tem nevos em ambos os lados da face, hemangiomas no couro cabeludo, palato duro, lábios, tórax e abdômen. Porém, há ausência retardo mental e glaucoma, apesar da revisão literária realizada evidenciar que esses quadros estão presentes em, respectivamente, 50 a 60% e 30 a 40% dos casos. A SSW apresenta uma baixa incidência, mas sua morbidade é significativa. A análise deste relato de caso demonstra as complexidades envolvidas no diagnóstico precoce e no tratamento contínuo da SSW. Isso enfatiza a necessidade de promover mais pesquisa e conscientização sobre a doença para estabelecer diretrizes que garantam diagnósticos ágeis e tratamentos eficazes e humanizados.

P-127 - NEUROFIBROMATOSE: HERANÇA GENÉTICA EM DESTAQUE – UM RELATO DE CASO CLÍNICO

ALESSANDRA PEREIRA DE ARRUDA (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ- UNIC), ALICE RAQUEL CASE LEITE (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ- UNIC), AMANDA MOTA TECCHIO (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ- UNIC), GEANDRA DAMAZIO SALDANHA E SILVA (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ- UNIC), GRACIELLEN FERREIRA DE SOUZA PETROSKI (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ- UNIC), HUGO DE ASSIS PEREIRA (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ- UNIC), LAURA CATERYNE GARCIA CARNEIRO (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ- UNIC), MARIA FERNANDA RAMOS FERRETTO (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ- UNIC), MARIA VICTORIA DOS SANTOS HIGINO (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ- UNIC), RAISSA GARCIA BOKORNI (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ-UNIC), VALESKA RAYANNY ABATI VOLTOLINI (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ-UNIC), GLEICE CRISTINA DOS SANTOS OLIVEIRA (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ-UNIC), FELIPE BOUCHABKI DE ALMEIDA GUARDINI (HOSPITAL GERAL CUIABÁ), BRUNO LUDVIG VIEIRA SCHAEFLER (HOSPITAL GERAL CUIABÁ)

A Neurofibromatose Tipo I (NF1) é uma condição genética autossômica dominante causada por variações no gene NF1, localizado no cromossomo 17q11.2. Manifestando-se frequentemente na infância, caracteriza-se pelo crescimento de neurofibromas, tumores benignos devido à redução na produção de neurofibromina no sistema nervoso, uma proteína que limita a proliferação de tumores. Outra característica é a presença de manchas café com leite na pele. A doença é hereditária, transmitida mesmo sem histórico familiar. Neste estudo clínico, apresentaremos a entrevista de um paciente diagnosticado tardiamente com NF1.Paciente, do sexo feminino, 33 anos, de raça parda, residente em Cuiabá-MT. Relata histórico familiar de NF1, herdada geneticamente do pai, sendo diagnosticada em 2014 após o agravo das dores, principalmente, no membro inferior direito, o qual, posteriormente, apresentou redução da força. A paciente apresenta múltiplos neurofibromas com textura áspera e consistência inelástica, sendo mais evidente na região toracoabdominal, seguido das regiões dorsal, facial, holocraniana, membros inferiores e superiores. Além disso, no mesmo ano do diagnóstico, alega redução da função do membro superior esquerdo, exceto da mão, a qual atrofiou. A paciente relata parestesia associada a dor intensa no membro inferior direito, manifestando distúrbios na manutenção do equilíbrio. Relata ainda síncope em decorrência de intensa cefaleia, disfagia, dispneia e prurido intenso quando exposta ao calor. A paciente foi submetida a cinco procedimentos cirúrgicos para retirada de neurofibromas, sendo dois na região cervical, duas na região craniana e uma na região retroperitoneal. Foi submetida à radioterapia por um ano para controlar a disseminação dos neurofibromas, resultando em redução temporária dos tumores. Prevê-se nova intervenção no futuro. Por fim, a evolução da patologia e a declaração de desconforto estético afetam diretamente seu estado psicoemocional.não se aplicaA neurofibromatose, incluindo NF1, NF2 e SCH, é caracterizada por condições genéticas únicas que requerem abordagens específicas. A NF1, ligada a mutações no gene, afeta a proteína neurofibromina no sistema nervoso, influenciando a supressão tumoral. Sua prevalência global é de 1 em 2.500 indivíduos, reduzindo a expectativa de vida em 10 -15 anos devido a complicações tumorais. Essas condições impactam significativamente a saúde física e emocional dos pacientes. A paciente apresentou neurofibromas, manchas café com leite, ataxia, cefaleia, mialgia, definindo NF1. O diagnóstico é geralmente clínico, baseado em critérios estabelecidos, com testes genéticos realizados em casos incertos. O manejo envolve acompanhamento clínico, cirurgia para neurofibromas sintomáticos e suporte psicológico. O prognóstico varia conforme sintomas, tumores, exigindo vigilância regular. A análise deste caso destaca a complexidade do diagnóstico e tratamento da NF1, enfatizando a necessidade de mais pesquisa e conscientização.

P-128 - O PAPEL DO DIAGNÓSTICO MOLECULAR NA DIFERENCIAÇÃO ENTRE SÍNDROME DE LEIGH E SÍNDROME DIFGAN: RELATO DE CASO.

CAROLINA DE SOUZA ARAUJO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO (UNIFESP)), CARMEN CURIATI (INSTITUTO DE GENÉTICA E ERROS INATOS DO METABOLISMO (IGEIM)), DÉBORA GUSMÃO MELO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO (UNIFESP)), EDUARDO PERRONE (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO (UNIFESP))

A Síndrome DIGFAN (Developmental Delay, Impaired Growth, Dysmorphic Facies, and Axonal Neuropathy-OMIM 619090) foi descrita inicialmente em dois indivíduos com fenótipo de hipotonia ao nascimento, fraqueza muscular, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor e atrofia muscular de membros superiores e inferiores, com comprometimento sensorial distal e arreflexia. As dismorfias faciais não são específicas, sendo as mais descritas face alongada, olhos profundos, ponte nasal alargada, lábios superiores finos e apinhamento de dentes. A síndrome é causada pela presença de variantes patogênicas/provavelmente patogênicas em heterozigose no gene MORC2.Paciente, sexo feminino, 8 anos, segunda filha de casal não consanguíneo, nascida a termo, sem intercorrências pré, peri ou neonatais. Evoluiu com atraso global de desenvolvimento a partir dos 6 meses com hipotonia axial e apendicular e, posteriormente, aos 8 anos, com espasticidade dos quatros membros, arreflexia e pés cavos. Ao exame físico apresentava microssomia, face alongada, fronte estreita, cílios longos, nariz com ponta bulbosa, base nasal alargada, filtro nasolabial bem demarcado, lábios finos e apinhamento de dentes. Paciente apresentava também aumento de lactato sérico e acidose tubular renal. RM de crânio revelou vacuolização de putâmen e globo pálido, sugestiva de Síndrome de Leigh. Assim, dos 2 aos 7 anos permaneceu com este diagnóstico. Posteriormente, sequenciamento do exoma (incluindo análise de DNAmt), revelou variante c.79G>A, p.(Glu27Lys), classificada como provavelmente patogênica, em heterozigose, no gene MORC2, relacionada à Síndrome DIGFAN.Há aproximadamente 29 casos relatados na literatura de DIGFAN, a maioria deles causados por variante de novo, sendo um caso com recorrência familiar. Do ponto de vista molecular, a maioria das variantes causais descritas no gene são missense, com predomínio das variantes p.(Ser87Leu) e p.(Glu27Lys), sendo esta última associada a quadros mais graves como o da nossa paciente. Pacientes com a Síndrome DIGFAN apresentam ataxia, hipotonia, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, em alguns casos apresentam achados neurorradiológicos e laboratoriais que se assemelham à Síndrome de Leigh. É crucial realizar o diagnóstico diferencial entre essas condições, pois o manejo clínico e o prognóstico são diferentes. Especificamente, nas doenças mitocondriais o monitoramento de alterações renais, cardíacas e oftalmológicas e a suplementação com cofatores é uma prática comum, não sendo necessário até o momento na Síndrome DIGFAN.A Síndrome DIGFAN faz parte do diagnóstico diferencial da Síndrome de Leigh. Casos de pacientes com fenótipo Leigh-like (presença de neuropatia periférica e dismorfias faciais) devem levantar suspeita em relação a essa condição. O exame molecular, no entanto, continua sendo essencial na elucidação etiológica da síndrome.

P-129 - IS THIS A SMITH-MAGENIS SYNDROME CASE?

PEDRO MIGUEL ASSIS DANELICHEM (FACULDADE DE MEDICINA, UFMT), MATHEUS GABRIEL CASTRO BEZERRA (FACULDADE DE MEDICINA, UFMT), AMANDA HELENA LAMEIRO DIZ (FACULDADE DE MEDICINA, UFMT), BIANCA BORSATTO GALERA (DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS BÁSICAS EM SAÚDE, FACULDADE DE MEDICINA, UFMT), BRUNO JHONATAN COSTA BORDEST LIMA (DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA, FACULDADE DE MEDICINA, UFMT), GLAUCIA CHIYOKO AKUTAGAVA-MARTINS (DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS BÁSICAS EM SAÚDE, FACULDADE DE MEDICINA, UFMT), MARCIAL FRANCIS GALERA (DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA, FACULDADE DE MEDICINA, UFMT)

Smith-Magenis syndrome (SMS, OMIM182290) is a rare neurodevelopmental disorder characterized by developmental delay, cognitive impairment, behavioral abnormalities, childhood-onset abdominal obesity, and distinctive facial features that becomes more evident as age progresses. In up to 90% of the cases, SMS is caused by a heterozygous 3.7 Mb interstitial deletion of chromosome 17p11.2. Remaining cases may be caused by heterozygous pathogenic mutation in the retinoic acid induced 1 gene (RAI1) which lies within the same chromosomal region. SMS is estimated to affect approximately 1 individual in every 25,000 births.A female patient, eight years old, was referred to the Genetics Outpatient Clinic of Hospital Universitário Júlio Müller (HUJM, Cuiabá-MT, Brazil) for evaluation. She was born weighing 2830 g, measuring 46 cm in length, and head circumference of 31 cm. It was the third pregnancy of young, healthy, non-consanguineous parents. The patient presented congenital malformations affecting mainly the face: triangular shape, epicanthic folds, widened and flattened nasal base, and long nasolabial philtrum. Narrow toenails, hypochromic spots on the elbow and costal arches, as well as a larger left lower limb than right lower limb were also noted. The patient presents the characteristic SMS neurobehavioral phenotype with stereotypic and maladaptive behaviors, including self-mutilation. Both CGH- and SNP-arrays were performed but no pathogenic variants were identified.Appropriate assessment of the degree of cognitive, developmental, and behavioral deficits and of systemic/organ abnormality is essential for appropriate and specific management. Treatment is symptomatic and may include psychotropics intended to increase attention, decrease hyperactivity and stabilize behavior and treat for sleep disorders. Family psychosocial support is advised.Despite inconclusive molecular testing results, the patient reported herein meets clinical criteria for SMS and is currently on a regular follow-up schedule to monitor her development and manage symptoms.

P-130 - GAPO SYNDROME: NOVEL VARIANT AND UNUSUAL CLINICAL FINDINGS IN A BRAZILIAN CASE

MARTINA SCHROEDER WISSMANN (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), AMARO FREIRE DE QUEIROZ JUNIOR (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), GABRIEL DANIELLI QUINTANA (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), LAURA BOUERI TICLE LIMA (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), PATRICIA ABISAMBRA (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), NUREYEV FERREIRA RODRIGUES (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), FERNANDA SPERB-LUDWIG (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), THAYNE WOYCINCK KOWALSKI (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), MARIANA RODRIGUES BOTTON (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), JONAS ALEX MORALES SAUTE (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), URSULA MATTE (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), TEMIS MARIA FELIX (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), OSVALDO ARTIGALÁS (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE)

Introduction: Growth retardation, alopecia, pseudoanodontia and optic atrophy (GAPO) syndrome (OMIM230740) is an autosomal recessive disease caused by genetic variants in ANTXR1 gene (OMIM*606410). This gene encodes a matrix-interacting protein that works as an adhesion molecule. To date, less than 100 cases have been described worldwide. In this report, we describe one homozygous patient clinically diagnosed with GAPO syndrome carrying a new splice donor variant, not previously described with unusual clinical. Case report: An 8-year-old Brazilian female child was evaluated with concerns of short stature, sparse hair growth and lack of appropriate dentition. She is the third offspring of consanguineous parents (first degree cousins), with two old healthy siblings. The patient presented with short stature (height <p3), craniosynostosis (turricephaly), multiple dysmorphisms (alopecia, frontal bossing, ocular hypertelorism, sparse eyebrows and eyelashes, pseudoanodontia, thick and full lips), abnormal ophthalmological examination (optic atrophy, glaucoma and proptosis), intellectual disability and seizures. Given these clinical findings, the diagnostic hypothesis of GAPO was suggested and exome sequencing was performed, revealing novel [NM_032208.2: c.802+1G>A] variant in the ANTXR1 gene in homozygous state, which was classified as a variant of uncertain significance (VUS): PVS1_mod+PM2_sup+PP4. Discussion: GAPO syndrome is an ultra rare genetic condition, being reported in only eight cases in Brazil. Our patient presented the four core characteristics with classical phenotype, and unusual features, like craniosynostosis (with secondary turricephaly and proptosis), a rare manifestation which have been described only in seven other cases in the literature. Although this novel ANTXR1 variant is highly suspicious (classic clinical picture, condition with only one gene described, homozygous variant in a daughter of consanguineous parents), functional studies (like RNA analysis) are necessary for better characterization and reclassification, with the possible use of more robust ACMG criteria (e.g. PS3).

P-131 - EVOLUÇÃO ANTROPOMÉTRICA DE UM PACIENTE COM ACONDROPLASIA EM TRATAMENTO COM VOSORITIDA

CARLOS HENRIQUE PAIVA GRANGEIRO (MÉDICO GENETICISTA DO COMPLEXO HOSPITALAR DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ (EBSERH)), REBECA COSTA CASTELO BRANCO (RESIDENTE DE PEDIATRIA DO COMPLEXO HOSPITALAR DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ)

A acondroplasia (Ach) é a displasia esquelética mais comum associada à baixa estatura (BE) grave desproporcionada às custas de encurtamento de membros. Além da BE, os indivíduos apresentam comorbidades relacionadas à alteração da ossificação endocondral. Ela está associada a poucas variantes patogênicas em heterozigose em FGFR3, que levam ao ganho de função, resultando na ativação constitutiva do receptor e, consequente supressão da proliferação e da maturação dos condrócitos na placa metafisária. Desde 2022, o medicamento Vosoritida (Voxzogo®), tem sido utilizado no tratamento específico desta condição no Brasil. Esse medicamento é um peptídeo natriurético modificado tipo C (CNP), que atua sobre receptor de mesmo nome, regulando negativamente a via FGFR3 e ,dessa forma, garantido o incremento da velocidade de crescimento anual e da redução do desvio-padrão da altura.Relatar caso clínico.Menino, 4 anos, acompanhado pela Genética Médica e Endocrinologia Pediátrica por acondroplasia. Ele é o filho único de casal jovem, não consanguíneo e de estatura normal. Seu exame físico e radiológico demonstravam achados típicos de acondroplasia e devido à judicialização do tratamento, foi solicitado o sequenciamento de FGFR3 que identificou a variante patogênica p.G380A em heterozigose. Seu exame antropométrico anterior ao tratamento, com 2 anos e 4 meses, demonstrava: Comprimento (C): 74 cm (Z:-5,09), Peso (P): 10kg (Z:-2,3), Perímetro cefálico (PC): 51,5 cm (Z:+1,94) e Velocidade de crescimento (VC): 3,6 cm/ano. Iniciou o tratamento com Vosorotida com 3 anos e 1 mês, com os seguintes dados P: 12,2kg (-1,6) , C: 76,8cm (-5,5), PC: 52cm (+ 1,63). Com 6 meses após início do tratamento: P: 12,9 kg (-1,55) , C: 82 cm (-4,68), PC: 53cm (+2,09) e atualmente, com 4 anos e 11 meses de tratamento: P: 12,8 kg (-1,94), C: 83,5 cm (-4,7) e PC 53 cm (+1,91) e VC: 7,3 cm/ano.Descrevemos a evolução dos dados antropométricos de uma criança com acondroplasia em uso do único medicamento liberado pela Anvisa para o tratamento específico da sua condição. Os dados apresentados evidenciam uma resposta bastante satisfatória, já que o paciente apresentou uma redução em 1 desvio-padrão no comprimento, um incremento significativo (dobrou) da velocidade de crescimento e a manutenção do desvio-padrão do perímetro cefálico. Apesar das limitações, por tratar-se de um período observacional curto e de um único paciente, observa-se uma resposta clínica bastante satisfatória e de acordo com os estudos clínicos iniciais do medicamento. Por trata-se de um medicamento recentemente aprovado, há a necessidade de avaliação regular trimestral e com análise detalhada de parâmetros clínicos, tais como queixas, efeitos adversos, adesão e dados antropométricos. Por fim, ressalta-se a dificuldade para o acesso ao medicamento devido à judicialização do tratamento.

P-132 - INBORN ERRORS OF IMMUNITY: THE IFNAR1 AND IFNAR2 GENES AND THEIR ACTION IN THE VIRAL IMMUNE RESPONSE, TWO CASE REPORTS

PRISCILA BARBOSA BETTY (UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), MARCELLA CARDOSO ALLEGRO (UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), CAROLINE BRANDÃO PIAI (UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), FERNANDA DE SOUZA VALENTE (UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), ISABELA DORNELES PASA (UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), THAIS COSTA LIMA DE MOURA (UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), ANTONIO CARLOS PASTORINO (UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), MAYRA DE BARROS DORNA (UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), GUILHERME LOPES YAMAMOTO (UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), RACHEL SAYURI HONJO (UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), DEBORA ROMEO BERTOLA (UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), CHONG AE KIM (UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO)

Scientific advances in Medical Genetics have helped to modify diagnostic approaches in all aspects of medicine, such as in the field of Inborn Errors of Immunity (IEI). We present 2 cases, with variants in the IFNAR1 and IFNAR2 genes, related to severe viral infections susceptibility. The clinical presentation, normal screenings and parental consanguinity suggested possible genetic etiology. Together with the Immunology team, the diagnosis was reached after years of investigation.Case 1: 7 years old, female, consanguineous parents (first cousins), with bilateral sensorineural deafness after a severe case of chickenpox at age 1, acute hepatitis and intracranial hypertension after yellow fever vaccine at age 5. 2 healthy siblings, 2 deceased, one with diarrhea of 8203,8203,unknown etiology, the other due to complications after yellow fever vaccine with liver failure. Normal blood count, immunoglobulins, lymphocyte immunophenotyping, and vaccine response. Panel for immunodeficiencies, without candidate variants. Whole genome sequencing (WGS) detected a homozygous deletion of approximately 8Kb, exons 3-5 of the IFNAR1 gene. Case 2: 14 years old, female, consanguineous parents (first cousins), with suspected hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) after measles, mumps and rubella vaccination at age 1, viral meningitis at 20 months old, chickenpox at age 3, disseminated herpes at age 4, with corneal ulcer and bilateral visual loss. A healthy brother. Initially, low natural killer (NK) cell count, with normalization. Normal blood count, immunoglobulins, lymphocyte immunophenotyping, and vaccine response. Normal cytotoxic activity of NK cells, with reduced expression of interferon (IFN) gamma. Panel for HLH, without candidate variants. WGS detected a homozygous missense variant (c.840+1G>T), in an splicing region, following exon 8 of the IFNAR2 gene...The impact of variants in these genes and their possible effects on the type I IFN signaling pathway, important for inhibition of viral replication in infected cells and cell proliferation, pro-apoptotic action, increased expression of complex molecules histocompatibility and NK cell cytotoxicity, have been more widely studied in recent years, especially after COVID-19. The panels performed on the cases did not yet include the IFNAR1/2 genes. The reports exemplify immunodeficiencies manifested with severe viral infections and adverse events to live attenuated virus vaccines, also demonstrating the possibility of familial recurrence. We observed the need for accurate and early diagnosis to improve the prognosis of these individuals and the importance of expanding the investigation of IEI in patients with a typical clinical presentation and inexpressive laboratory tests, especially with a positive family history and consanguinity. We also highlight the importance of periodically reanalyzing molecular tests, taking into account the advances in studies carried out in the field of IEI.

PÔSTER DESTAQUE

P-133 - DESVENDANDO A SÍNDROME DE MIRAGE: DESAFIOS NO DIAGNÓSTICO E CLASSIFICAÇÃO GENÉTICA

JANYELE FERREIRA DE LIMA (INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROFESSOR FERNANDO FIGUEIRA), MICHELA CYNTHIA DA ROCHA MARMO (INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROFESSOR FERNANDO FIGUEIRA), PAULA TEXEIRA LYRA (INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROFESSOR FERNANDO FIGUEIRA), PEDRO JUST (INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROFESSOR FERNANDO FIGUEIRA), ISADORA WANDERLEY (INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROFESSOR FERNANDO FIGUEIRA), LUCAS NÓBREGA (INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROFESSOR FERNANDO FIGUEIRA), MARCELLA CASTRO (INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROFESSOR FERNANDO FIGUEIRA), CAMILA MOURA DE PAFFER (INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROFESSOR FERNANDO FIGUEIRA), ANA CECÍLIA MENEZES DE SIQUEIRA (INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROFESSOR FERNANDO FIGUEIRA), JOSELITO SOBREIRA (INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROFESSOR FERNANDO FIGUEIRA)

A Síndrome de MIRAGE foi inicialmente descrita em 2016, e seu nome é um acrônimo das primeiras letras de suas principais características: mielodisplasia, infecção, restrição de crescimento, hipoplasia adrenal, fenótipos genitais e enteropatia. Essa síndrome resulta de alterações do tipo ganho de função no gene SAMD9, localizado no braço longo do cromossomo 7 (7q21.2), região responsável pela codificação da proteína 9, que desempenha papel na fusão do endossomo e na regulação do crescimento celular.Apresentamos o caso de um paciente de 4 anos, filho de pais não consanguíneos e saudáveis. Durante o pré-natal, foi observada restrição de crescimento intrauterino (RCIU). Ao nascer, com 34 semanas de gestação por parto cesárea devido a sofrimento fetal crônico, apresentava um peso de 1342g (<p3), PC= 28cm (p3), comprimento 36cm (<p3) e APGAR 8/9. O primeiro exame físico revelou genitália ambígua com hipospádia proximal, micropênis e criptorquidia. O cariótipo em bandas G mostrou 46,XY. O paciente desenvolveu quadro de sangramento intestinal intenso, anemia e trombocitopenia, com um padrão evacuatório de 5-7 episódios ao dia desde o nascimento, sem nunca ter formado fezes sólidas. Além disso, no primeiro ano de vida, teve episódios de pneumonias de repetição e, aos dois anos, foi diagnosticado com invaginação intestinal. Apesar disso, conseguiu recuperar os padrões das medições antropométricas específicas para a idade rapidamente após o nascimento, mantendo um crescimento adequado, sem atrasos no desenvolvimento neuropsicomotor.Devido aos achados clínicos de genitália ambígua, enteropatia e suspeita de imunodeficiência, foi indicada a realização do EXOMA com análise de CNV, identificando uma variante em heterozigose no gene SAMD9:c.4598G>A,p.(Arg1533Gln), classificada como variante de significado incerto, com base nos critérios PM2 e PP3. Optou-se pela reclassificação da variante seguindo os critérios ACMG, onde se destacaram os critérios PS4_suporte, PM2, PP4 e BP4. A variante permaneceu classificada como de significado incerto, aguardando análise de segregação dos pais, ainda sem resultado.Com base no fenótipo-genótipo compatível com as alterações descritas na literatura, foi estabelecido o diagnóstico de Síndrome de MIRAGE. No entanto, devido à variante de significado incerto, são necessários mais estudos para comparar os diversos achados clínicos e genéticos que podem ser encontrados nesses pacientes.

P-134 - A IDADE PATERNA COMO FATOR GENÉTICO PARA A EXPRESSÃO DO TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA

CAROLINA AYUMI KOZIMA (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ), BEATRIZ DE ANDRADE RIBEIRO (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ), CAMILLA VITORIA SILVA DE AZEVEDO (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ), EMANUEL HENRIQUE VIERA MANTESSO (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ), GABRIELLY LETÍCIA SANTOS BARBOSA (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ), JANE DA ROCHA GONÇALVES (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ), JENIFFER DA SILVA ALENCAR MENDES (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ), MARIA LUÍZA CUNHA CRESCÊNCIO (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ), MARIA LUÍZA FURTADO MENDONÇA DALTRO DE MELO (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ), CLAUDINÉIA DE ARAÚJO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE RONDONÓPOLIS), LUCIANA MARQUES DA SILVA (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ)

O transtorno do espectro do autismo (TEA) é um distúrbio do neurodesenvolvimento com cofatores genéticos, que afetam uma vasta quantidade de indivíduos, sendo caracterizado pela dificuldade do processamento de informação à nível neurológico. Há uma elevada taxa de mutações de novo predominantemente no esperma paterno, que quando deletéria está fortemente associada com a idade do pai, aproximadamente entre os 45-50 anos de idade com a expressão do TEA. A mutação deletéria ocorre por adição ou subtração de bases do DNA, alterando o código genético, definindo uma nova sequência de bases, que consequentemente poderá alterar o tipo de aminoácido incluído na cadeia proteica, tendo a proteína outra função ou mesmo inativação da expressão fenotípica. Realizar uma revisão integrativa correlacionando a expressão do autismo com a idade paterna no período de 2012 a 2023.Foi realizada a identificação do tema de pesquisa, busca na literatura sobre os estudos, avaliação, análise e síntese dos dados, apresentação e conclusões. Como ponto de partida, o estudo teve como pergunta norteadora: Qual a relação da idade paterna com o desenvolvimento do Transtorno do Espectro autista? Os artigos foram pesquisados nos idiomas português e inglês, nas bases de dados virtuais Portal Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Scielo (Scientific Electronic Library Online), Lilacs (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), Medline (Literatura Internacional em Ciências da Saúde) e PubMed (National Library of Medicine). Sendo utilizada a combinação dos descritores padronizados e disponíveis nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): Autismo, Faixa etária dos progenitores, empregados separadamente ou combinados – o uso do operador booleano AND – para obter o maior número de produções científicas. Inicialmente foram avaliados 26 artigos e após adicionado os filtros de acordo com os critérios de inclusão e exclusão, foram excluídos 14 estudos, assim como os repetidos, duplicados e o resultado final de artigos selecionados foi de 12 estudos, tanto artigos originais como revisões bibliográficas. Estudos voltados para a idade paterna revelaram chance aumentada significativamente para o TEA em filhos de pais que apresentam entre 45-50 anos de idade. As células germinativas masculinas passam por repetidas divisões, totalizando 660 aos 40 anos e conforme o aumento da idade, a taxa de mutações germinativas ocasiona maior probabilidade de erros de replicação, o que poderia ocasionar mais mutações de novo em espermatozoides, elevando a chance de ocorrência de uma mutação deletéria, que poderia levar ao desenvolvimento de TEA. A idade paterna pode ser apontada como fator contribuinte para a expressão do TEA, com ênfase para as mutações de novo e deletérias, devido a erros na espermatogênese, sendo o maior risco a partir dos 40 anos, mostrando-se necessária a fomentação de ainda mais estudos acerca do tema.

P-135 - DEFICIÊNCIA INTELECTUAL NA DOENÇA DE DENT TIPO 1: RELATO DE CASO

LAURA BOUERI TICLE LIMA (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), PATRICIA ABISAMBRA (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), MARTINA SCHROEDER WISSMANN (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), GABRIEL DANIELLI QUINTANA (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), TÊMIS MARIA FÉLIX (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), OSVALDO ARTGALÁS (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE)

A Doença de Dent é uma tubulopatia proximal rara, ligada ao cromossomo X, caracterizada por proteinúria de baixo peso molecular, hipercalciúria, nefrolitíase e doença renal progressiva, raquitismo ou osteomalácia, restrição de crescimento e baixa estatura. Variantes patogênicas nos genes CLCN5 e OCRL1 associam-se à doença de Dent tipo 1 (DD1) e 2 (DD2), respectivamente. Relato do Caso: Paciente masculino, 18 anos, filho único de casal não consanguíneo, iniciou investigação na genética em decorrência de quadro de displasia esquelética (DE) por hiperparatireoidismo secundário com deformidades ósseas, baixa estatura desproporcionada altura 1,45m), doença renal crônica (DRC) estágio IV e atraso no neuropsicomotor (ADNPM) e deficiência intelectual (DI). Na sua investigação diagnóstica, as radiografias de ossos longos e coluna evidenciam raquitismo, 12 fraturas, ureia: 94, creatinina: 3,27, e fósforo: 2,4 mg/dL. Frente a esses achados, a suspeita de uma DE foi levantada e foi realizado painel genético (161 genes) para esse grupo de doenças, que identificou uma variante provavelmente patogênica, no gene CLCN5: c.731C>T:p.(Ser244Leu), em hemizigose, gene associado à DD1. Discussão: O presente relato descreve uma apresentação clínica incomum a DD1. Além do quadro típico (DRC grau IV tubulointersticial com hipofosfatemia, raquitismo, e múltiplas fraturas), nosso paciente também apresentava ADNPM e DI. Até o momento, foram descritos apenas 5 casos, com DD1 com manifestações neuropsiquiátricas (DI e transtorno do espectro autista), todos em população asiática (japonesa). Atraso no diagnóstico é frequente na DD1, e isso se deve às semelhanças na apresentação da doença com outras condições pediátricas comumente observadas (como síndrome nefrótica, raquitismo nutricional e acidose tubular renal), pela sua heterogeneidade alélica e também porque pode apresentar fenótipos variáveis. No caso descrito, relatamos achados raros, como ADNPM e DI, usualmente ausentes nesses pacientes, e que podem dificultar ainda mais a suspeita diagnóstica.Ressaltamos a importância de novos relatos fenotípicos para agregar ao quadro clínico conhecido e ampliar espectro de manifestações da doença.

P-136 - MALFORMAÇÕES CONGÊNITAS: UMA INVESTIGAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA DOS CASOS NO ESTADO DE SÃO PAULO

LETÍCIA HANNA MOURA DA SILVA GATTAS GRACIOLLI (FACULDADE DE MEDICINA DE JUNDIAÍ - FMJ), ANA CAROLINA VENTURA DE SANTANA DE JESUS (ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA PÚBLICA - EBMSP), YASMIN DA SILVA MOURA (UNIVERSIDADE DE SALVADOR - UNIFACS), BEATRIZ BRAGA DA SILVA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO - UFMT), LAUANNY ÉVELIN PIRES DA SILVA (FACULDADE ZARNS), LUIZ FELIPE COSTA DE ALMEIDA (UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE - UFF), LYRIA DE OLIVEIRA ROSA (CENTRO UNIVERSITÁRIO DO ESPÍRITO SANTO), JÉSSICA LEILANE ROMERO DA SILVA (CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO - CUSC), ISABELLE CADORE GALLI (CENTRO UNIVERSITÁRIO DE VÁRZEA GRANDE - UNIVAG), IAN DE PINHO LEMOS (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO - UFMT), TARCILA FONTES LUCENTA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO NORTE)

As malformações congênitas (MC) consistem em anormalidades estruturais ou funcionais que se desenvolveram durante a gestação, e representam causa importante de mortalidade infantil. Nesse sentido, o estado de São Paulo lidera os casos de MC. Só entre 2018 a 2022, 36.913 crianças nasceram no estado com MC.Descrever as principais malformações que acometem a população pediátrica no estado de São Paulo.Trata-se de um estudo ecológico de quantitativo, descritivo e retrospectivo internações por MC no estado de São Paulo entre 2013 a 2023. Foram analisadas variáveis referentes às internações por sexo, faixa etária (menor de 1 ano a 9 anos). No período estudado, houve 20.617 casos de testículo não descido, com predomínio em crianças entre 1 a 4 anos 2.079 (58,56%). 30.394 crianças foram internadas por fenda labiopalatina, com 55,82% do sexo masculino e entre 1 e 4 anos (43,47%). Das 8.661 internações por deformidades congênitas do pé, 5.678 (65,55%) masculinas e 3.847 (44,41%) em menores de 1 ano. As deformidades do aparelho osteomuscular provocaram 13.570 internações e 55,55% eram masculinas, em 6.637 crianças menores de 1 ano. As anomalias do sistema nervoso foram responsáveis por 6.828 internações, porém foi mais prevalente no sexo feminino, com 53,44% dos casos. As crianças menores de 1 anos representaram cerca de 73% dos casos. Houve 11.311 internações no estado por malformações do aparelho genitourinário, que afetaram 10.314 crianças do sexo masculino. Além disso, houve 1.975 casos de espinha bífida, com 1.048 (53,01%) sexo feminino e 1.733 (87,81%) em menores de 1 ano. Também houveram 3.424 casos de anomalias cromossômicas NCOP, com 1.827 (53,38%) do sexo feminino e menor de 1 ano 2.831 (82,69%). No mais, ocorreram 1.067 deformidades congênitas do quadril, sendo 710 (66,64%) do sexo feminino e 813 (76,25%) entre 1 a 4 anos.Outras MC tiveram números menos expressivos. Observou-se a prevalência de testículo não descido, fenda labiopalatina, deformidades congênitas do pé, deformidades osteomusculares, anomalias do sistema nervoso, malformações genitourinárias, espinha bífida, anomalias cromossômicas e deformidades congênitas do quadril. Os dados revelam uma maior incidência dessas condições em crianças do sexo masculino e em menores de 1 ano, reforçando a necessidadef de vigilância e intervenção precoce para reduzir a incidência e impactos adversos dessas malformações na vida das crianças.

P-137 - FATORES GENÉTICOS E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA SÍNDROME DE EHLERS-DANLOS

MARINA ALBANO BEZERRA TAVARES (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ - UNIC), MARIA FERNANDA GONÇALVES DOS SANTOS (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ - UNIC), JAMILLY VITÓRIA GIUSTTI DE ARRUDA (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ - UNIC), ANNALISSA NAOMI EDA NEZU (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ - UNIC)

A Síndrome de Ehlers-Danlos (SED) é um grupo de doenças hereditárias do tecido conjuntivo, caracterizadas por hipermobilidade articular, hiperextensibilidade cutânea e fragilidade tecidual. Esta síndrome compreende um espectro de subtipos clínicos e genéticos, cada um com apresentações clínicas distintas e causadas por mutações específicas em genes relacionados à síntese e estrutura do colágeno. A identificação precoce e precisa da SED é fundamental para o manejo clínico adequado e para o aconselhamento genético dos pacientes e suas famílias.Este estudo tem como objetivo investigar a relevância genética e hereditária da Síndrome de Ehlers-Danlos, focando nos genes mais comumente associados à doença e suas implicações clínicas. Além disso, busca destacar os avanços recentes em estudos genéticos que contribuam para a compreensão das bases moleculares da SED e suas manifestações clínicas. Para este estudo, foi realizada uma revisão de literatura científica, abrangendo artigos publicados entre 2000 e 2024. As bases de dados consultadas incluem PubMed, Scopus e Web of Science. Foram incluídos estudos que abordam a genética da SED, a epidemiologia da doença e relatos de casos clínicos descrevendo novas variantes genéticas. Foram excluídos artigos de revisão narrativa e estudos sem análise genética detalhada. Os dados foram extraídos e analisados para identificar padrões genéticos e clínicos os avanços mais significativos na compreensão da SED.A Síndrome de Ehlers-Danlos resulta de anomalias no processamento do colágeno ou nas proteínas associadas a ele, levando a uma matriz extracelular deficiente. O colágeno é a principal proteína estrutural no tecido conjuntivo, e suas fibras fornecem força e elasticidade à pele, tendões, ligamentos e vasos sanguíneos. Os genes mais comumente associados à Síndrome de Ehlers-Danlos incluem COL5A1, COL5A2, COL3A1, TNXB, ADAMTS2, PLOD1, e FKBP14 e cada um desses genes está relacionado a diferentes subtipos da SED. Essa disfunção do colágeno causa uma série de manifestações clínicas, incluindo: Hipermobilidade Articular (TNXB, COL12A1, FKBP14), Hiperextensibilidade Cutânea (COL5A1 e COL5A2, PLOD1, FKBP14), Fragilidade Tecidual (COL3A1, COL12A1, TNXB, PLOD1, FKBP14): manifestação em forma de rupturas arteriais, prolapso de órgãos internos e fragilidade ocular, Fragilidade óssea e tendinosa (COL1A1 e COL1A2).A Síndrome de Ehlers-Danlos é uma condição geneticamente heterogênea que resulta em uma série de manifestações clínicas devido a mutações em genes específicos, como COL5A1, COL5A2, COL3A1, TNXB, ADAMTS2, PLOD1 e FKBP14. Estas mutações impactam negativamente o processamento do colágeno, levando a sintomas como hipermobilidade articular, hiperextensibilidade cutânea, fragilidade tecidual e fragilidade óssea e tendinosa. A identificação dos genes associados e a compreensão de suas implicações clínicas são essenciais para o diagnóstico precoce e o manejo adequado dos pacientes.

P-138 - METAB-LATAM: SHARING SCIENTIFIC KNOWLEDGE ABOUT INBORN ERRORS OF METABOLISM IN LATIN AMERICA

ISABELA ALICIA FINK (CURSO DE MEDICINA – UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), FERNANDO SILVESTRE AZAMBUJA (CURSO DE MEDICINA – UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), ARTHUR MINAS ALBERTI (CURSO DE MEDICINA – UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), DÉVORA NATALIA RANDON (PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR – UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), THIAGO OLIVEIRA SILVA (PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR – UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), JULIANA CRISTINE FONTANA (PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR – UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), ELIANA MARÍA DE GUADALUPE MARTÍNEZ BAZÁN (SERVIÇO DE PESQUISA EXPERIMENTAL – HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), IDA VANESSA DOEDERLEIN SCHWARTZ (SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA - HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE, DEPARTAMENTO DE GENÉTICA - UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL)

Metab-Latam is a multidisciplinary initiative designed to bring together experts in inborn errors of metabolism (IEM) from around the world through an online mailing list and Instagram account. To foster discussion and facilitate accessible information sharing through social media platforms in Latin America.The mailing list started in April 2020, with participation initially requested via email: candidates agreed to the rules and answered a questionnaire about demographic data and conflicts of interest. In April 2021, a public content creator profile was created on Instagram. Since then, bilingual posts (Portuguese and Spanish) about scientific publications on IEM featuring Latin American authors, as well as posts on related events and ongoing studies, have been published. Currently, participation in the mailing list is initiated by accessing a link in the Instagram bio.In May 2024, the mailing list had 156 participants from 16 countries. Most participants were from Brazil (48.0%), Argentina (14.7%), Colombia (8.3%), and Mexico (8.3%). Between April 2020 and April 2024, 697 emails were exchanged, covering the promotion of events and discussion of clinical cases, among other topics. On Instagram, from February to May 2024, 10 posts were created. The one with the most engagement was about neonatal screening for lysosomal storage diseases. During this period the profile reached 644 accounts, most Brazilian (81.3%). The main age group of IG visitors ranged from 35 to 44 years old (36.0%). Social media has become a crucial tool in disseminating scientific knowledge in developing countries and bridging gaps in education and access to information. Since its creation, Metab-Latam social media profile and mailing list have enabled broader, more accessible, and democratic access to clinical and laboratory knowledge related to the diagnosis, treatment, and care of patients with IEM in Latin America.

P-139 - SÍNDROME ARC: UM RELATO DE CASO DEMONSTRANDO O PAPEL DO CUIDADO LONGITUDINAL NO DIAGNÓSTICO

JOÃO TAKEUCHI (UFCSPA/ISCMPA), MARCELA NUNES (UFCSPA/ISCMPA), RAFAELA PIRES (UFCSPA), THAINAH MORAES (UFCSPA), ANA BÖTTCHER (UFCSPA), RAFAELLA MERGENER (UFCSPA), NATASHA DE MORAES (UFCSPA), MILENE MEROLA (UFCSPA), MONIQUE SIQUEIRA (UNISINOS), HELENA PERUZZO (UFCSPA), LUÍSA WEISSHEIMER (UFCSPA), CARLA GRAZIADIO (UFCSPA/ISCMPA), BIBIANA OLIVEIRA (UFCSPA/ISCMPA), PAULO ZEN (UFCSPA/ISCMPA)

Introdução: O cuidado longitudinal é essencial para o aprendizado de médicos em treinamento e para o melhor cuidado dos pacientes. Para exemplificar esse dogma, relatamos um caso clínico de síndrome ARC (Arthrogryposis, Renal dysfunction, and Cholestasis) - de acordo com o CARE Checklist-2013.Descrição do Relato do Caso: Paciente do sexo masculino, 5 meses, primogênito de pais hígidos e consanguíneos, foi internado com 2 meses de vida para tratamento de sepse. À época da internação, apresentava baixo peso e icterícia colestática com gamaglutamiltransferase (GGT) normal. Evoluiu com acidose grave e de difícil manejo, e foi verificada subluxação bilateral do quadril. O exame clínico inicial, em manejo intensivo e restrições à mobilização, não evidenciou dismorfismos significativos. A investigação laboratorial descartou aminoacidopatias e evidenciou acidúria, ânion gap diminuído, com elevada excreção de glicose e bicarbonato — síndrome renal de Fanconi (SF). Ao exame físico com 4 meses de idade, dessa vez sem restrições à mobilização, evidenciou-se contratura de múltiplas articulações — achado congênito, segundo familiar. Assim, identificada a tríade artrogripose, disfunção renal e colestase sem aumento de marcadores canaliculares, foi estabelecido o diagnóstico clínico de síndrome ARC.Discussão e Conclusão: A síndrome ARC é uma condição multissistêmica ultra rara (menos de 100 casos descritos) e com padrão de herança autossômica recessiva. É caracterizada por artrogripose múltipla congênita, disfunção tubular renal e colestase neonatal. Quanto ao acometimento articular, este é congênito, multiarticular e predominantemente dos MMII e, em autópsias, é associado à degeneração de neurônios motores. O acometimento renal em quase todos os casos manifesta-se como SF. A icterícia é colestática, tipicamente com GGT normal ou reduzida. No caso descrito, fica evidente a importância da avaliação seriada, já que um dos pilares do diagnóstico foi identificado em momento subsequente. A presença da tríade citada pode ser considerada suficiente para o diagnóstico. Entretanto, a investigação de variantes patogênicas nos genes VPS33B e VIPAS39 (cujas proteínas influenciam na epitelização hepática e renal e no transporte lisossomos-Golgi) pode ser especialmente interessante em casos de ARC incompleto ou de apresentação atípica. Ainda, a trombocitopenia e infecções recorrentes são prevalentes, e podem ser ameaçadoras à vida — contribuindo para a expectativa de vida menor do que 1 ano. Especificamente quanto ao suporte nutricional, pacientes podem ter demandas hipercalóricas e necessitar de NPT/nutrição rica em triglicerídeos de cadeia média (TCM) e eventuais suplementações. Apesar dos resultados nutricionais relatados serem frustros, no caso descrito optou-se por uma nutrição composta por óleos de soja, oliva e peixe e TCM. Ademais, não há tratamento específico. Logo, descrevemos um caso clássico de ARC, identificado devido à longitudinalidade do cuidado.

P-140 - CATEGORIZAÇÃO ONTOLÓGICA DE FENÓTIPOS CARDIOVASCULARES EM UM SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA: UM ESTUDO BASEADO NA REDE NACIONAL DE DOENÇAS RARAS

JOÃO TAKEUCHI (UFCSPA/ICSMPA), MARCELA NUNES (UFCSPA/ICSMPA), LÍVIA NASCIMENTO (UFCSPA), TEMIS MARIA FÉLIX (UFRGS), BIBIANA OLIVEIRA (UFCSPA/ICSMPA), CARLA GRAZIADIO (UFCSPA/ICSMPA), PAULO ZEN (UFCSPA/ICSMPA), RAFAELA PIRES (UFCSPA), THAINAH MORAES (UFCSPA), ANA BÖTTCHER (UFCSPA), RAFAELLA MERGENER (UFCSPA), MILENE MEROLA (UFCSPA), HELENA PERUZZO (UFCSPA), LUÍSA WEISSHEIMER (UFCSPA), MONIQUE SIQUEIRA (UNISINOS)

INTRODUÇÃO: Cerca de 1% dos nascidos vivos apresentam cardiopatias congênitas, sejam elas sindrômicas ou isoladas. Elas podem ser classificadas fenotípicamente em morfológicas, fisiológicas, detectadas em testes cardíacos e vasculares.OBJETIVOS: Determinar a prevalência de alterações cardiovasculares e descrever os fenótipos anormais mais prevalentes do sistema cardiovascular em um serviço de genética médica. METODOLOGIA: Foi realizada uma subanálise de participantes incluídos na Rede Nacional de Doenças Raras. Descreveu-se os diagnósticos de uma coorte de pacientes pediátricos atendidos no Hospital da Criança Santo Antônio da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre - um hospital pediátrico de alta complexidade na região sul do Brasil - entre janeiro e maio de 2024. Deste universo, foram identificados os pacientes com acometimento cardiovascular e, para padronização, discriminaram-se os fenótipos relatados segundo o terceiro nível do Human Phenotype Ontology (disponível em https://www.ebi.ac.uk/ols4). Nos casos em que a redundância da classificação implicou na coexistência de mais de um descritor cardiovascular no quarto nível, todas as opções relevantes foram analisadas. Redundâncias que envolviam termos não relacionados ao sistema cardiovascular foram excluídas. RESULTADOS: Dos 135 participantes, 41 (30,3%) apresentaram algum acometimento cardiovascular - totalizando 62 alterações cardiovasculares e 75 descritores em 4º nível. A população estudada era majoritariamente masculina (24 indivíduos, 58,5%), com mediana de idade de 0 anos e média de 3,1 anos. Considerando os fenótipos encontrados em 3º nível, destacam-se como as mais comuns: alterações morfológicas do coração (46,6%), alterações morfológicas vasculares (25,3%) e alterações morfológicas das valvas (8%). Entre as alterações morfológicas do coração, verificou-se 9 casos de defeitos de septo atrial, das alterações vasculares 5 casos de Tetralogia de Fallot e 4 de coarctação aórtica. Ademais, 11 pacientes (26,8%) tinham diagnóstico etiológico definido, 8 (19,5%) com diagnóstico suspeito, 2 pacientes foram submetidos a cirurgia, e nenhum óbito foi verificado. CONCLUSÃO: Lesões cardíacas são prevalentes em pacientes em acompanhamento genético, especialmente as estruturais. Como limitações, destaca-se que este estudo é unicêntrico e incluiu pacientes majoritariamente pediátricos (apenas 2,4% tinham idade igual ou maior a 18 anos - média de 21 anos), assim, é interessante que análises semelhantes sejam replicadas. O número limitado de diagnósticos etiológicos na coorte em estudo pode ser explicado pela alta prevalência de cardiopatias não sindrômicas (70% dos casos) e multifatoriais.

PÔSTER DESTAQUE

P-141 - ADVANCING PRECISION MEDICINE IN CARDIOLOGY: THE MAPA GENOMA BRASIL GENETIC CARDIAC DISEASE REGISTRY

LUCAS PIRES (CENTRO DE MEDICINA DE PRECISÃO EM CARDIOLOGIA - INSTITUTO DO CORAÇÃO - HCFMUSP), FERNANDO GIUGNI (CENTRO DE MEDICINA DE PRECISÃO EM CARDIOLOGIA - INSTITUTO DO CORAÇÃO - HCFMUSP), BIANCA LINNENKAMP (CENTRO DE MEDICINA DE PRECISÃO EM CARDIOLOGIA - INSTITUTO DO CORAÇÃO - HCFMUSP), BRUNO STEPHAN (CENTRO DE MEDICINA DE PRECISÃO EM CARDIOLOGIA - INSTITUTO DO CORAÇÃO - HCFMUSP), VITÓRIA VAL (CE), GIOVANNA NAPOLITANO (CENTRO DE MEDICINA DE PRECISÃO EM CARDIOLOGIA - INSTITUTO DO CORAÇÃO - HCFMUSP), LAYARA LIPARI (CENTRO DE MEDICINA DE PRECISÃO EM CARDIOLOGIA - INSTITUTO DO CORAÇÃO - HCFMUSP), NATALIA OLIVETTI (CENTRO DE MEDICINA DE PRECISÃO EM CARDIOLOGIA - INSTITUTO DO CORAÇÃO - HCFMUSP), MARJORIE MIZUTA (CENTRO DE MEDICINA DE PRECISÃO EM CARDIOLOGIA - INSTITUTO DO CORAÇÃO - HCFMUSP), MARIANA CARVALHO (CENTRO DE MEDICINA DE PRECISÃO EM CARDIOLOGIA - INSTITUTO DO CORAÇÃO - HCFMUSP), EMANUELLE MARQUES (CENTRO DE MEDICINA DE PRECISÃO EM CARDIOLOGIA - INSTITUTO DO CORAÇÃO - HCFMUSP), JOSE KRIEGER (CENTRO DE MEDICINA DE PRECISÃO EM CARDIOLOGIA - INSTITUTO DO CORAÇÃO - HCFMUSP), MAPA GENOMA BRASIL GRUPO DE PESQUISADORES ()

Genetic cardiac diseases (GCD) are a heterogeneous group of Mendelian inherited conditions characterized by incomplete penetrance and variable expressivity. Large-scale genetic sequencing has significantly advanced population-based approaches. The widespread use of next-generation sequencing (NGS) has facilitated the implementation of precision medicine programs, enabling precise diagnosis, individualized therapeutics, and targeted family screening.To establish a registry of Brazilian individuals with GCD, detailing their phenotypes and genotypes.This report is part of an ongoing study involving patients from various cardiology centers across Brazil, primarily from the Heart Institute (InCor) of the University of São Paulo Medical School. Patients with presumed diagnoses of cardiomyopathies, aortopathies, dyslipidemias, congenital heart diseases, arrhythmias, coronary dissection, and RASopathies were included. We collected clinical data and performed whole-exome or whole-genome sequencing to identify rare genetic variants contributing to the phenotype. Variants were classified according to ACMG standards by a team of trained geneticists. Each patient received pre- and post-testing genetic counseling and clinical orientation, and family members underwent both clinical and molecular (Sanger sequencing) screening.To date, 3075 patients have been sequenced and received their analysis results, 54% (n=1659) were male. Ages ranged from 0 to 91 years (mean=46.3, median=50). Presumed clinical diagnoses included 1819 individuals with cardiomyopathies, 397 with aortopathies, 293 with dyslipidemias, 251 with congenital heart diseases, 249 with arrhythmias, 51 with coronary dissection, and 9 with RASopathies. We identified pathogenic or likely pathogenic (P/LP) variants in 881 cases (diagnostic yield = 29%). Clinically relevant variants classified as variants of uncertain significance (VUS) were identified in 800 cases (26%), while 1394 cases (45%) had no clinically relevant variant. In total, we identified 1930 variants in 276 genes. The most frequently mutated gene was MYH7, with 194 variants (112 P/LP, 82 VUS), followed by MYBPC3 with 187 variants (137 P/LP, 50 VUS). Approximately 27% of screened family members harbored the P/LP variant identified in the proband.We present data from the MAPA Genome Brasil cohort of genetic cardiac diseases, creating a large, multicentric database. Our diagnostic yield is comparable to existing literature. This study also identified subclinical and asymptomatic carriers among family members, highlighting the importance of genetic assessment in clinical practice.

PÔSTER DESTAQUE

P-142 - DELINEAMENTO DOS ACHADOS SECUNDÁRIOS EM GENOMAS BRASILEIROS DENTRO DO PROJETO GENOMAS RAROS

EDUARDO PERRONE (HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN), LUIZA DO AMARAL VIRMOND (HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN), ANTONIO VICTOR CAMPOS COLEHO (HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN), CAROLINA ARAÚJO MORENO (HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN), JOANA ROSA MARQUES PROTA (HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN), MARINA DE FRANÇA (HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN), JOÃO BOSCO DE OLIVEIRA FILHO (HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN), CONSÓRCIO PROJETO GENOMA RAROS (HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN)

Os achados secundários (AS) são aqueles identificados, a partir de estudos genômicos, em genes acionáveis clinicamente e que não estão relacionados à indicação primária do teste. O Colégio Americano de Genética Médica e Genômica (ACMG) recomenda a busca de variantes patogênicas/provavelmente patogênicas em 81 genes acionáveis para os indivíduos que o consentirem. A população brasileira, numerosa e miscigenada, ainda é pouco representada nos estudos genômicos. Essa lacuna dificulta a avaliação da variabilidade genética das diversas populações e reflete na adequada interpretação dos achados genômicos, incluindo os AS. O Projeto Genomas Raros (GRAR) é uma iniciativa público-privada que visa realizar o sequenciamento do genoma completo (WGS) em indivíduos brasileiros com doenças raras, envolvendo serviços do sistema público de saúde, de diferentes regiões do país. Descrever e caracterizar os AS de indivíduos brasileiros que foram incluídos no GRAR. Foram analisados, retrospectivamente, os resultados dos laudos de WGS já liberados pelo GRAR. Foram incluídos os casos que tiveram variantes reportadas como AS nos genes recomendados pelo ACMG (diferentes versões).5402 resultados de WGS foram liberados pelo GRAR. A análise de AS não foi consentida em 86 casos, totalizando 5316 laudos. 191 casos apresentaram AS, com taxa de positividade de 3,6%, sendo 47,6% do sexo masculino (n=91) e 52,4% do feminino (n=100). A faixa etária mais representada foi de 0 a 10 anos (44,5%, n=85). Das regiões do Brasil, estiveram mais representadas o sudeste em 56% dos casos (107), e o nordeste em 33% (63). Dos achados primários e seus possíveis resultados, 38% foram positivos (n=73) e os inconclusivos e negativos tiveram a mesma taxa de 31% cada (n=59). As condições neurológicas (25%, n=48) e o câncer hereditário (18,3%, n=35) foram as coortes clínicas mais representadas como indicação primária para o teste. Dos achados secundários, foram reportadas variantes em 39 genes distintos, sendo os mais frequentes, o TTR (19,2%, n=37), o TTN (10,9%, n=21) e o BRCA2 (9,8%, n=19). A predisposição ao câncer (37,3%, n=72), as doenças cardíacas (33,2%, n=64) e a amiloidose por transtirretina (19,2%, n=37) foram as condições mais frequentes, relacionadas aos AS. Foram reportadas 196 variantes, sendo 102 variantes únicas e 22 variantes ocorrendo em pelo menos dois casos. A variante TTR:c.424G>A foi observada em 33 casos. Dois casos apresentavam dois AS distintos. De todas as variantes reportadas, 21 foram consideradas como novels. Dos tipos de variantes reportadas, 98% eram SNV/Indels (n=192) e 2% eram variantes estruturais (deleções) (n=4)O atual estudo delineia o perfil molecular dos AS observados em população brasileira, podendo contribuir para possíveis protocolos de aconselhamento genético e seguimento frente a esses achados.

P-143 - A PRELIMINARY STUDY OF THE IMPACTS CAUSED BY THE DIAGNOSTIC DELAY OF RARE DISEASES

LUISA REZENDE BATISTA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE VIÇOSA), LUIZA FERNANDES VALENTE (UNIVERSIDADE FEDERAL DE VIÇOSA), FERNANDO SPINA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE VIÇOSA), DAVI SAID GONÇALVES CELSO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE VIÇOSA), ISRAEL GOMY (UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), CHRISTIANE MARIOTINI-MOURA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE VIÇOSA)

Rare diseases (RDs) are a diverse group of conditions characterized by low prevalence and a need for ongoing care and multidisciplinary support. Between 6,000 and 10,000 known RDs have been identified, with 80% having a genetic etiology. Currently, patients often undergo a prolonged journey to reach a definitive diagnosis, commonly referred to as a “diagnostic odyssey”. The impact of diagnostic delays for RDs is not well-studied in the literature, leaving the consequences for patients and their families unclear.This review aims to provide a comprehensive understanding of the impacts of late diagnoses on individuals affected by RDs worldwide, especially in Brazil, and to outline the contributing factors attributed to the diagnostic delay of RDs.A scoping review is being conducted according to the PRISMA-ScR guidelines, and the protocol was registered in the Open Science Framework. The search included five databases (PubMed, LILACS, Embase, Cochrane Library, and IBECS) as well as grey literature sources (Resource Development [UK], EURORDIS, NHS England, National Center for Advancing Translational Sciences, Brazilian Department of Health, RARAS National Network, and the last five editions of the Brazilian Medical Genetics Congress [CBGM] annals). Eighteen articles and one conference poster were selected for data extraction.In our review, we identified the geographical origins of the studies. Spain had the most publications, with five out of nineteen studies. Brazil, Japan, China, and Italy each had two, while the United States, United Kingdom, South Korea, France, Russia, and the Netherlands contributed with one each. The literature revealed key themes for RD patients. Misdiagnosis and incorrect treatments were the most significant negative consequences, mentioned in 57.89% of the studies, exacerbating health issues and inflating medical expenses. Psychological factors linked to prolonged uncertainty, hospitalizations, and unnecessary procedures were the second most frequent repercussions, reported in 47.37%. Additionally, 36.84% of the publications highlighted the dual burden of disease progression and economic impact. Late diagnosis can also affect personal relationships and social and professional dynamics, as shown in 31.58%. Lastly, the inefficient doctor-patient relationship was highlighted in 21.05% of the studies, revealing diminished trust and communication breakdowns when diagnosis extends beyond a year, emphasizing the importance of timely and effective communication in fostering patient confidence. Our findings underscore the broad spectrum of impactful repercussions of late diagnoses on individuals affected by RDs, ranging from clinical to psychosocial and financial consequences. They also highlight the need for greater research support to better understand and address these issues. Given that RDs constitute a major public health concern, raising awareness of the obstacles inherent in patients´ diagnostic journeys is imperative.

P-144 - MICROSSOMIA CRANIOFACIAL COM ANOMALIA RADIAL. EXPANSÃO DO ESPECTRO FENOTÍPICO OU NOVA SÍNDROME?

JOSÉ HUMBERTO CUNHA (HOSPITAL DE REABILITAÇÃO DE ANOMALIAS CRANIOFACIAIS DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), PRISCILA PADILHA MOURA (HOSPITAL DE REABILITAÇÃO DE ANOMALIAS CRANIOFACIAIS DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), HENRIQUE REGONASCHI SERIGATTO (HOSPITAL DE REABILITAÇÃO DE ANOMALIAS CRANIOFACIAIS DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), NANCY MIZUE KOKITSU-NAKATA (HOSPITAL DE REABILITAÇÃO DE ANOMALIAS CRANIOFACIAIS DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), ROSELI MARIA ZECHI-CEIDE (HOSPITAL DE REABILITAÇÃO DE ANOMALIAS CRANIOFACIAIS DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), SIULAN VENDRAMINI-PITTOLI (HOSPITAL DE REABILITAÇÃO DE ANOMALIAS CRANIOFACIAIS DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO)

Microssomia Craniofacial é o termo, atualmente, utilizado para representar combinações envolvendo alterações em estruturas decorrentes de 1º e 2º arcos faríngeos. As principais características presentes nessa condição incluem assimetria facial, em consequência da hipoplasia de maxila e mandíbula, apêndices cutâneos faciais ou pré-auriculares, anomalias auriculares e perda auditiva. Considerando o acometimento craniofacial, o fenótipo pode variar de leve à grave, com envolvimento craniofacial uni ou bilateral. Outras anomalias craniofaciais, tais como fissura labiopalatina, e oculares podem estar presentes. Anomalias extracranianas, tais como anomalias cardíacas, renais, de coluna vertebral, de sistema esquelético e de sistema nervoso central, podem fazer parte do fenótipo desta condição. Presença de acometimento radial em indivíduos com microssomia craniofacial tem sido descrita em literatura por alguns autores como condição distinta (OMIM 141400).Descrevemos três indivíduos (2 do sexo feminino e 1 do sexo masculino) com o diagnóstico clínico de microssomia craniofacial com anomalia radial associada. Acometimento craniofacial bilateral foi presente em 2 dos 3 indivíduos,Foram observados hipoplasia do ramo mandibular nos 3 indivíduos, ano/microftalmia presente nos 3 indivíduos, anomalias estruturais de orelha externa, média e interna, acometimento do côndilo e cavidade glenóide, assim como, anomalia de coluna vertebral foram observados na imagem dos três indivíduos estudados. Estudo citogenético dos indivíduos foram normais.A microssomia craniofacial com anomalia radial apresenta ampla expressividade clínica assim como a microssomia craniofacial. No entanto, alguns achados clínicos tais como anomalias de orelha interna são comuns nos indivíduos com microssomia craniofacial associada a anomalia radial. Considerando o fenótipo típico dessa condição e os achados clínicos comuns à mesma, acredita-se que essa possa ser uma condição distinta da microssomia craniofacial. Esta hipótese tem sido considerada por alguns autores. Considerando a ampla variabilidade clínica dessa condição, se faz de extrema importância a compreensão e descrição de novos achados clínicos desta condição a qual contribuirá com o delineamento fenotípico, o qual, por sua vez, poderá auxiliar em futuros estudos moleculares.

P-145 - REPORT OF A SUSPECTED SHPRINTZEN-GOLDBERG SYNDROME CASE

ARTHUR NARDO KISSER (FACULDADE DE MEDICINA, UFMT), ANANDA GIMENEZ OBERTHIR (FACULDADE DE MEDICINA, UFMT), MATHEUS GABRIEL CASTRO BEZERRA (FACULDADE DE MEDICINA, UFMT), AMANDA HELENA LAMEIRO DIZ (FACULDADE DE MEDICINA, UFMT), FERNANDA FERREIRA FERNANDES (FACULDADE DE MEDICINA, UFMT), MILLENA MOREIRA CARRASCO (FACULDADE DE MEDICINA, UFMT), BIANCA BORSATTO GALERA (DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS BÁSICAS EM SAÚDE, FACULDADE DE MEDICINA, UFMT), BRUNO JHONATAN COSTA BORDEST LIMA (DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA, FACULDADE DE MEDICINA, UFMT), GLAUCIA CHIYOKO AKUTAGAVA-MARTINS (DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS BÁSICAS EM SAÚDE, FACULDADE DE MEDICINA, UFMT), MARCIAL FRANCIS GALERA (DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA, FACULDADE DE MEDICINA, UFMT)

The Shprintzen-Goldberg syndrome (SGS, OMIM182212) is a rare autosomal dominant disorder caused by heterozygous mutation in the SKI proto-oncogene (SKI, chr 1p36.33-p36.32). The clinical manifestations comprise craniosynostosis, marfanoid habitus, and skeletal, neurologic, cardiovascular, and connective tissue abnormalities. SGS is an exceedingly rare disorder and its prevalence is unknown.A 7-month-old male patient was referred to the Genetics Outpatient Clinic of Hospital Universitário Júlio Müller (HUJM, Cuiabá-MT, Brazil) for evaluation due to suspected Marfan syndrome. Upon physical examination, craniosynostosis, large anterior fontanelle, high palate, blue sclerae, frontonasal dysplasia, micrognathia, arachnodactyly, and pectus excavatum were observed. Over the past 8 years, the patient has demonstrated bilateral lower limb contractures and hypotonia. Radiological examination revealed C1-C3 vertebrae fusion, cervical lordosis, and square-shaped thoracic vertebrae. Echocardiogram indicated the presence of a bicuspid aorta, prolapsed mitral valve, and dilatation of the aortic root. Additionally, mitral, aortic, and tricuspid mild regurgitations were identified. Ophthalmological examination detected lens dislocation and cataract. Karyotyping did not detect any abnormality, molecular genetic testing is pending. Detailed family history was not available.SGS is a congenital disorder characterized by craniosynostosis, marfanoid habitus, and facial dysmorphism. Some of the most commonly observed clinical features include dolichocephaly, a prominent high forehead, hypertelorism, low-set ears, a high-arched narrow palate, micrognathia, hypermobile joints, scoliosis, pectus deformity, arachnodactyly, and square-shaped vertebral bodies. Ophthalmic abnormalities, congenital heart defects, hypotonia, and intellectual disability are also frequently present. SGS shares similar clinical presentations with Marfan syndrome (MFS, OMIM154700) and Loeys-Dietz syndrome (LDS, OMIM609192). However, intellectual disability and severe skeletal muscle hypotonia are key symptoms that suggest a SGS diagnosis. Our patient presents hypotonia, which is a rare finding in both MFS and LDS.Formal diagnostic criteria for SGS have not been established. However, the combination of phenotypic features presented by the patient reported herein are suggestive of SGS based on clinical findings. Definitive diagnosis depends on identification of a SKI heterozygous pathogenic variant. Despite pending results from molecular testing, the patient is in a regular follow-up schedule to prevent severe complications and to improve quality of life.

P-146 - RELATO DE CASO: SÍNDROME DE DUPLICAÇÃO DE MECP2

MARIELLY LACERDA COSTA GUEDES (UNIVERSIDADE VALE DO RIO DOCE), CAMILLA COELHO MOTTA (UNIVERSIDADE VALE DO RIO DOCE), GABRIELA MARIANO RAMOS (UNIVERSIDADE VALE DO RIO DOCE), ELAINE CARLOS SCHERRER RAMOS (UNIVERSIDADE VALE DO RIO DOCE), FLÁVIA MARINA COELHO LAMOUNIER (UNIVERSIDADE VALE DO RIO DOCE), ARSONVAL LAMOUNIER JÚNIOR (UNIVERSIDADE VALE DO RIO DOCE)

A síndrome de duplicação MECP2 (SDM) é uma condição rara do neurodesenvolvimento causada por uma cópia extra do gene MECP2. O distúrbio pode causar uma ampla gama de sintomas. Os achados mais comuns incluem diferenças no tônus 8203,8203,muscular, epilepsia e atraso neuropsicomotor.Criança, 4 anos de idade, filho único de pais não consanguíneos, mãe com dificuldade de aprendizagem e diagnóstico de autismo, epilepsia, onde observamos dismorfismos craniofaciais. Gestação e parto sem intercorrências. Nega uso teratógenos. Criança apresenta dismorfismos craniofaciais, miopia, hipotonia global, espasmos musculares em bochechas e membros inferiores (em uso de toxina). Atraso grave no desenvolvimento neuropsicomotor, cadeirante, sem sustento cefálico completo. Iniciou convulsões há menos de seis meses, sem controle com monoterapia. Hipotireoidismo. Gastrostomizado. Laringomalácia e internações prévias por asma brônquica e pneumonia, sem avaliação com imunologia. Exames: RNM de encéfalo: normal (dez/2022). Cariótipo: 46, XY, 16qh+ (polimorfismo). Painel para síndromes clinicamente reconhecidas: variante c.4254-5T>A no Gene MED12, hemizigose VUS - não explica o fenótipo. SNP-Array: Duplicação de 194.4kB da região Xq28 abrangendo 9 genes, incluindo o gene MECP2, patogênica. Avaliação auditiva normal - sic. EEG (fev/2024): Moderada desorganização de base, paroxismos epileptiformes multifocais, em elevada incidência.NAA grande maioria dos casos da SDM são herdadas de mães portadoras, com padrão de herança ligado ao X. Sintomas neuropsiquiátricos, incluindo depressão, ansiedade e características autísticas foram descritos em mulheres heterozigotas, nas quais a habilidade intelectual pode ser normal ou mais raramente comprometida. Atraso no desenvolvimento e hipotonia que evolui com espasticidade ao longo do tempo estão entre os achados clínicos mais frequentes. Um terço dos pacientes nunca andará de forma independente e 60% não desenvolverão a fala. A idade média de início das convulsões é aos seis anos, sendo refratárias à politerapia em até 82% dos casos. Diversos tipos de infecções recorrentes têm sido descritas, sendo a pneumonia a mais comum. Não existe clara correlação genótipo-fenótipo, sendo a maioria das duplicações de 0.3 a 4Mb, maiores que a do nosso caso de 0.19Mb. Em mulheres, deleções maiores poderiam estar associadas a fenótipos mais graves, o que contradiz o aqui observado. A compreensão no aconselhamento genético e a complexidade do tratamento parecem ser um desafio em contextos como o sistema público de saúde no Brasil, devido às vulnerabilidades sociais e deficiência intelectual em algumas das mães. Conclusão: Descrevemos um fenótipo clássico da SDM causada por uma duplicação curta na região Xq28, sugerindo a relevância particular do gene MECP2 por si só na etiologia. O caso proporcionou espaço de aprendizado sobre citogenética, complexidade clínica e atuação de diferentes especialidades em um hospital universitário.

PÔSTER DESTAQUE

P-147 - PERSISTENT GROWTH-PROMOTING EFFECTS OF VOSORITIDE IN CHILDREN WITH ACHONDROPLASIA FOR UP TO 4 YEARS: UPDATE FROM PHASE 3 EXTENSION STUDY

RAVI SAVARIRAYAN (MURDOCH CHILDREN´S RESEARCH INSTITUTE, ROYAL CHILDREN´S HOSPITAL AND UNIVERSITY OF MELBOURNE, PARKVILLE, AUSTRALIA), LOUISE TOFTS (KIDS REHAB, THE CHILDREN´S HOSPITAL AT WESTMEAD, WESTMEAD, AUSTRALIA), MELITA IRVING (GUY´S AND ST. THOMAS´ NHS FOUNDATION TRUST, EVELINA CHILDREN´S HOSPITAL, LONDON, UNITED KINGDOM), WILLIAM WILCOX (EMORY UNIVERSITY, ATLANTA, GA, USA), CARLOS BACINO (BAYLOR COLLEGE OF MEDICINE, HOUSTON, TX, USA), JULIE HOOVER-FONG (JOHNS HOPKINS UNIVERSITY SCHOOL OF MEDICINE, BALTIMORE, MD, USA), PAUL HAMARTZ (UCSF BENIOFF CHILDREN´S HOSPITAL, OAKLAND, CA, USA), LYNDA POLGREEN (LUNDQUIST INSTITUTE FOR BIOMEDICAL INNOVATION AT HARBOR-UCLA MEDICAL CENTER, TORRANCE, CA, USA), KLAUS MOHNIKE (OTTO-VON-GEURICKE UNIVERSITAT, MAGDEBURG, GERMANY), KEIICHI OZONO (OSAKA UNIVERSITY HOSPITAL, OSAKA, JAPAN), ELENA FISHELEVA (BIOMARIN UK LIMITED, LONDON, UNITED KINGDOM), ANDREA LOW (BIOMARIN PHARMACEUTICAL INC, NOVATO, CA, USA), SUE LAWRINSON (BIOMARIN PHARMACEUTICAL INC, NOVATO, CA, USA), THALIS BOLZAN (BIOMARIN FARMACÊUTICA DO BRASIL, LTDA), JONATHAN DAY (BIOMARIN UK LIMITED, LONDON, UNITED KINGDOM)

Vosoritide, a potent stimulator of endochondral bone growth, is approved for use in children with achondroplasia (ACH) until closure of epiphyses. A 52-week, phase 3, pivotal trial demonstrated a significant improvement in annualized growth velocity (AGV) with vosoritide compared to placebo in children with ACH aged 5-18 years.This is an analysis of available long-term data in the ongoing phase 3 open-label extension study.After completion of the phase 3 placebo-controlled study, 119 children were enrolled into the extension study, where they all receive open label vosoritide. AGV, height z-score and body proportion ratio were analyzed to assess efficacy of vosoritide.Analyses were performed on a data cut of February 2023 at which time 3-year data was complete with extensive follow up at 4 years. Mean age- and sex-specific AGVs were consistently higher in children treated with vosoritide than in untreated controls from the CLARITY ACH natural history data set. Mean AGVs of treated children are comparable to that of average stature children prior to puberty but is maintained over a longer duration. There is no evidence of a pubertal growth spurt. The mean (SD) of the mean differences in AGV between treated and untreated children across integer ages 6 – 17 years was 1.46 (0.61 cm/year in girls and 1.73 (0.52) cm/year in boys. Mean (SD) change from baseline height z-score was +0.23 (0.32) at Week 52 (n=111), +0.59 (0.73) at Week 156 (n=111) and +0.83 (0.69) at Week 208 (n=53) relative to an average stature population (CDC), and +0.32 (0.20) at Week 52 (n=111), +0.89 (0.44) at Week 156 (n=111) and +1.17 (0.42) at Week 208 (n=53) relative to an untreated ACH population (CLARITY). Cross-sectional comparative analysis adjusted for baseline differences demonstrated an additional height gain of 5.75 cm (95% CI 4.93, 6.57) over 3 years for treated children versus untreated children with ACH matched by age and sex. Mean (SD) upper to lower body segment ratio improved with change from baseline of -0.03 (0.10) at Week 52 (n=104), to -0.10 (0.12) at Week 156 (n=105) and -0.15 (0.14) at Week 208 (n=52). Most adverse events (AEs) were mild. Two participants had 3 serious AEs (SAE) assessed as related to vosoritide: an SAE of genu valgum and kyphoscoliosis in 1 participant, and femur fracture in 1 participant. The SAE of kyphoscoliosis led to discontinuation of vosoritide. No other participant discontinued vosoritide due to an AE. There was no evidence of a negative effect of vosoritide on body proportions, bone mineral density, or bone age.The effect of vosoritide administration on growth continues to be maintained in children with achondroplasia aged 5 to 18 years for at least 3 years. The long-term safety profile remains favorable without any treatment-limiting adverse events.

P-148 - APNEIA E ALTERAÇÕES RESPIRATÓRIAS DECORRENTES DE TRATAMENTO COM GH EM PACIENTES COM SÍNDROME DE PRADER-WILLI

LETÍCIA VITÓRIA MOURÃO MEIRA PEREIRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE (FURG)), THAMYRES ANDRADE E PASSOS (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ (UNIC)), GABRIELA MARIA VICENTE DE MELO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE (FURG)), LUIZA MARIA MONTEIRO CANALE (UNIVERSIDADE NOVE DE JULHO (UNINOVE)), BRUNNO VAZ DE BASTOS (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE (FURG)), VITÓRIA CAROLAYNE CAMPOS DE OLIVEIRA (UNIVERSIDADE NOVE DE JULHO (UNINOVE)), EDUARDA KLERING DIAS (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE (FURG)), BRUNA VICTORIA PIRES MACHADO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE (FURG)), DAVID UCHOA CAVALCANTE (UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA (UNB))

A síndrome de Prader-Willi (SPW) é uma condição genética provocada por alterações na região 15q11.2-q13, que possui expressividade diferenciada entre os alelos paterno e materno, devido ao imprinting. As alterações genéticas mais frequentes são: deleção no alelo paterno, dissomia uniparental em que há somente cópias maternas da região, ou ainda alterações somente do padrão de metilação.Clinicamente cursa com hipotonia, atraso do desenvolvimento, hipogonadismo, dismorfias e um padrão de dificuldade de sucção e baixo apetite entre 0 e 2 anos de vida, com hiperfagia aparecendo por volta dos 6 anos, que pode levar a obesidade. A incidência é estimada em 4 a cada 100.000 nascidos vivos.Analisar e discutir os impactos do tratamento com GH, para a síndrome de Prader-Willi, nos distúrbios respiratórios do sono (DRS).Foi realizada busca sistemática na base PubMed, com os descritores: ‘GH´, ‘apneia´, ‘Síndrome de Prader-Willi´, ‘hormônio do crescimento´ e ‘somatotropina´, e suas respectivas traduções em inglês, espanhol e francês. Foram excluídas revisões de literatura e/ou sistemáticas, e relatos de casos. Não houve restrição quanto ao ano de publicação. Três revisores cegos selecionaram os artigos que abordaram a ocorrência de distúrbios respiratórios, em pacientes com Prader-Willi, em tratamento com GH.Foram selecionados 14 artigos após a exclusão daqueles que não atendiam aos critérios, incluindo, ao todo, 481 pacientes, de 0 a 16 anos, com SPW, dos quais 69% já fizeram uso de GH por 1 mês, no mínimo. Todos estudos concluíram que o uso de GH em pacientes com SPW não impactou diretamente nos DRS. Quatro estudos revelaram efeitos colaterais respiratórios, embora os autores não puderam inferir relação de causalidade com o uso do GH. Foram descritos: hipoventilação em pacientes com maior tempo de terapia, surgimento de apneia obstrutiva do sono no início do tratamento, e aumento do Índice de Apneia-Hipopneia (IAH). Um estudo (Al-Saleh et al.) constatou que, em crianças pequenas, o início do tratamento é um período vulnerável para agravamento dos DRS: 2 dos 15 pacientes do estudo interromperam o GH devido à ocorrência de AOS grave. Tais riscos não teriam sido observados, a longo prazo, pelo autor. Tan Q et al. apontou que uma criança desenvolveu AOS grave após o início do tratamento, e concluiu que não é possível inferir relação causal com o uso do GH nesse caso. O GH é uma das opções terapêuticas disponíveis para os pacientes com a síndrome de Prader-Willi. Apesar de uma pequena porcentagem dos pacientes tratados com GH apresentarem alterações respiratórias em curto prazo, em geral, o tratamento se mostrou seguro. No entanto, é aconselhável o monitoramento para DRS, em especial no início do uso, e na presença de efeitos adversos, ajustando o tratamento conforme o necessário.

P-149 - GAMIFICAÇÃO COMO ESTRATÉGIA DE EDUCAÇÃO EM SAÚDE NA PRÁTICA CLÍNICA DO NUTRICIONISTA METABÓLICO: RESULTADOS PARCIAIS

MARIANA LIMA SCORTEGAGNA (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), BIANCA FASOLO FRANCESCHETTO (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), BRUNA BENTO DOS SANTOS (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), LÍLIA FARRET (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), MARIA JOSÉ BOCORNY FINATTO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), BRUNA RODRIGUES DA SILVA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), IDA VANESSA DOEDERLEIN SCHWARTZ (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE)

A fenilcetonúria (PKU) é um erro inato do metabolismo dos aminoácidos, cujo tratamento é essencialmente dietético e deve ser mantido por toda a vida. Quando não tratada, a doença avança de maneira progressiva e irreversível, especialmente durante a infância e adolescência. Como esperado para doenças crônicas, a adesão ao tratamento na PKU representa desafio importante para as equipes de saúde. Uma das estratégias amplamente conhecida para melhorar a adesão ao tratamento nas doenças crônicas é a educação do paciente. Neste cenário, a gamificação tornou-se uma estratégia promissora. Este termo refere-se ao uso de elementos de jogos em contextos não relacionados a jogos.Avaliar o ganho de conhecimento de pacientes após intervenção com material educativo desenvolvido para crianças e adolescentes com PKU, entre 9 e 14 anos.Foi desenvolvido um material educativo sobre a PKU e seu tratamento, com elementos de gamificação. O público-alvo corresponde a pacientes com PKU entre 9 e 14 anos, faixa etária correspondente ao Ensino Fundamental no Brasil. A leitura da parte escrita do material foi avaliada através do Índice de Facilidade de Leitura de Flesch, realizando-se sucessivas alterações até chegar-se no nível indicado como fácil. Imagens, fontes e cores foram adaptadas, com apoio de designer especializada em acessibilidade. O conhecimento relacionado à doença foi avaliado antes e após a apresentação do material a pacientes do ambulatório de tratamento de erros inatos do metabolismo do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Os testes, conduzidos por nutricionistas treinados, consistiram em três perguntas sobre a PKU e seu tratamento, com as alternativas de resposta “sim”, “não” e “não sei”. A participação do paciente foi autorizada por um responsável, que assinou o termo de consentimento livre e esclarecido, enquanto o próprio paciente expressou sua concordância preenchendo o termo de assentimento livre e esclarecido. O projeto foi aprovado pelo CEP da instituição.Até o momento, seis dos 10 participantes previstos foram incluídos no estudo. Dentre eles, cinco são do sexo masculino, e a idade mediana da amostra é de 12 anos (IQR 11,2-12,7). Três participantes responderam corretamente todas as questões nos testes pré e pós intervenção. Em três casos, houve ganho de conhecimento sobre a PKU: um participante respondeu corretamente às três perguntas no segundo teste, comparado com apenas uma resposta correta no primeiro teste, e dois participantes corrigiram suas respostas no segundo teste após terem errado uma questão cada no primeiro teste.O material demonstrou ser um recurso promissor para a educação em saúde de pacientes com PKU, sendo especialmente útil na prática clínica do nutricionista metabólico. Espera-se que os testes sejam concluídos até o final de 2024 e que o material seja disponibilizado para serviços de genética médica de todo o Brasil em 2025.

P-150 - LIMITAÇÕES FUNCIONAIS E SUAS REPERCUSSÕES NA QUALIDADE DE VIDA DOS PACIENTES COM DOENÇA DE FABRY - UMA SÉRIE DE CASOS

RAFAELLA RESPLANDE XAVIER (HOSPITAL GERAL UNIVERSITÁRIO), JULIA MAYUMI YAKABE NELSON (FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE CUIABÁ (UFMT)), MANUELA OLIVEIRA ALVES VICTOR (FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE CUIABÁ (UFMT).), MATHEUS GABRIEL CASTRO BEZERRA (FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE CUIABÁ (UFMT).), PRISCILLA DE PAIVA NAZARETH (FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE CUIABÁ (UFMT).), SOPHIA OLIVA SCHOMMER (FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE CUIABÁ (UFMT).), VITÓRIA BATISTA E MATRICARDI (FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE CUIABÁ (UFMT).), ALBÉRICO ROCHA LIMA NETO (HOSPITAL GERAL UNIVERSITÁRIO), BEATRIZ FULADOR MACIEL (HOSPITAL GERAL UNIVERSITÁRIO), RHAYMYSOM JASMY GOMES ABREU (HOSPITAL GERAL UNIVERSITÁRIO), VICTOR HUGO DE SOUZA SILVA GOMES (HOSPITAL GERAL UNIVERSITÁRIO), HELOISE HELENA SIQUEIRA BORGES (HOSPITAL GERAL UNIVERSITÁRIO)

A Doença de Fabry é uma doença genética causada por um erro inato do metabolismo decorrente da mutação cromossomo X , que ocasiona falha de codificação da enzima alfa-galactosidade A, impossibilitando sua síntese, impedindo dessa forma a degradação de seu substrato específico, que é a globotriaosilceramida (Gb3). O acúmulo desse substrato nos lissosomos das células de variados órgãos causa efeitos pró-inflamatórios e citotóxicos e consequentemente, leva a grande variabilidade sintomatógica da DF, cursando com manifestações neurológicas, dermatológicas, renais e cardíacas. Dessa forma, a doença gera limitações funcionais tanto por aspectos físicos como dor e vitalidade, quanto por aspectos sociais e emocionais, impactando na qualidade de vida e morbimortalidade desses indivíduos.Avaliar aspectos gerais da funcionalidade e comprometimento da qualidade de vida de uma série de pacientes com Doença de Fabry em uso de terapia de reposição enzimática regularmente.Trata-se de um estudo observacional, prospectivo, de uma série de casos de pacientes com DF acompanhados pelo Serviço de Neurologia do HGU em Cuiabá/MT, avaliados no período de Abril e Maio de 2024. Foram utilizadas questionários estruturados com as seguintes escalas: Center for Epidemiological Studies - Depression (CES-D) , Short-Form Health Survey 36 (SF36) e Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI), que foram aplicadas em todos os indivíduos desta série de casos.Seis indivíduos em Terapia de Reposição Enzimática (TRE) foram incluídos nesse estudo, proporção M:F foi de 1:1, com média de idade de 51,6 anos (41-69). A análise de sintomas emocionais pela escala CES-D, que varia de 0-60 pontos e analisa humor depressivo, afeto positivo, sintomas somáticos e fatores interpessoais, demonstrou que 50% dos participantes apresentaram sintomas depressivos, pontuando 8805, 16 pontos, sendo o ponto de corte dessa escala. A qualidade de vida pelo questionário SF-36, no qual avalia 8 domínios que influenciam diretamente na qualidade de vida dos pacientes, tendo uma variação de 0-100% em cada domínio, identificamos que praticamente todos os domínios estão comprometidos sendo os piores domínios aspectos emocionais 83,3%, aspectos sociais média de 75%, capacidade funcional 74% e limitação por aspectos físicos 66%. Em relação a capacidade funcional, foi utilizada a escala HAQ-DI, que avalia 8 aspectos relacionados a condição atual do paciente, tendo como resultado final 5 pacientes apresentando deficiência leve e um paciente com comprometimento moderado.Após análise dos resultados, conclui-se que as avaliações das escalas validadas são imprescindíveis no acompanhamento desses pacientes e devem ser realizadas de forma periódica, visando identificar incapacidades e limitações, assim como propor o melhor tratamento farmacológico e não farmacológico para esses pacientes, juntamente com uma equipe multidisciplinar, visando uma melhor qualidade de vida.

P-151 - A FENILCETONÚRIA É O ERRO INATO DO METABOLISMO MAIS PREVALENTE DO BRASIL...MAS TEMOS DADOS FIDEDIGNOS? UM ESTUDO BASEADO NO DATASUS.

BIANCA FASOLO FRANCESCHETTO (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE (HCPA)), MARIANA LIMA SCORTEGAGNA (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE (HCPA)), THIAGO GABBI (INSTITUTO FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL (IFRS)), BARBARA KRUG (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL (UFRGS)), IDA VANESSA DOEDERLEIN SCHWARTZ (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE (HCPA) E UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL (UFRGS))

Dados da literatura indicam que a Fenilcetonúria (PKU) é o erro inato do metabolismo mais prevalente no Brasil, talvez por ser uma das únicas condições monogênicas incluídas no Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN). Contudo, os estudos acerca desta população, e mesmo os dados epidemiológicos, são escassos. Carvalho et. al. (2007), a partir de dados do PNTN de 2001 a 2005, estimaram que a incidência de PKU seria de 1:25.326 RN.Caracterizar a epidemiologia da PKU no Brasil, a partir do DATASUS.Estudo retrospectivo. Os dados foram obtidos a partir do Sistema de Informação Ambulatorial (SIA) - DATASUS, abrangendo o período de 2019 a 2022. Os CIDs analisados foram E70.0 (Fenilcetonúria Clássica) e E70.1 (outras hiperfenilalaninemias), assim como as APACs referentes às dispensações de formulas metabólicas para PKU e dicloridrato de sapropterina.Foram identificados 4.454 pacientes com PKU no Brasil (prevalência: 2,2 por 100.000 habitantes, sexo masculino: 52,3%, origem: região Sudeste (54,7%), Nordeste (15,8%), Sul (14,3%), Centro-Oeste (9,4%) e Norte (5,8%). A média da idade foi de 14 anos (0 a 2 anos: 880, 3 a 10 anos: 1.074, 11 a 19 anos: 1.162, 20 a 59 anos: 1.331, 60 anos ou mais: 7). O estado com maior número de pacientes foi São Paulo (n: 1.319), nenhum paciente foi identificado no Amapá e Roraima. Informação sobre o tratamento utilizado estava disponível para 2.568 (57,6%) pacientes, destes, 2.507 (97,6%) utilizavam fórmula metabólica e 61 (2,4%) dicloridrato de sapropterina. A incidência encontrada da doença foi de 1:30.826 RN, sendo maior na região Sudeste (1:20.534) e a menor na região Norte (1:97.087). Dados que indicam problemas de registro também foram encontrados, tal como a existência de 120 pacientes com PKU na Paraíba, fazendo deste o estado com maior incidência da condição no país (1:11.641).A frequência encontrada de PKU é compatível com a definição brasileira de doença rara, mas sua incidência foi inferior à do estudo de Carvalho et al. , por subregistro ou subdiagnóstico, talvez porque tenha incluído o período da pandemia. A existência de um número relativamente pequeno de indivíduos adultos com PKU explica-se pelo início do PNTN em 2001. Nossos dados devem ser utilizados de forma limitada pois o CID E70.1 também inclui as deficiências de BH4, para as quais também é utilizado o dicloridrato de sapropterina como tratamento. A importância do DATASUS para geração de dados sobre condições raras, e de seu adequado preenchimento, deve ser reforçada aos profissionais de saúde e seus gestores.

Pôster

P-152 - DESAFIOS DIAGNÓSTICOS E TERAPÊUTICOS NA SÍNDROME DE VON HIPPEL-LINDAU: UM RELATO DE CASO NÃO CONVENCIONAL

GABRIELA MIDDING ROCHA (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ), AGATHA CABRAL ZEIDAN (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ), ALESSANDRA THOMÉ ESPADA (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ), DÉBORA QUIOQUETI DE SOUZA FRANCO (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ), GEOVANNA GABRIELLY DOS SANTOS SILVA (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ), GUSTAVO ALBERTO FISCHER MARINHO (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ), JOÃO PAULO DE SOUSA BARREIRA MASCARENHAS (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ), JOSÉ INÁCIO DA COSTA LIMA RODRIGUES (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ), JULLE EMERSON NOGUEIRA SILVA JÚNIOR (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ), LETICIA BARBOSA FERRO PACE (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ), LUIZ ANTÔNIO PERAZOLO CAROLO (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ), RAHIANNI BALDAIA VILAS BOAS SAMPAIO (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ), MARCOS REZENDE DE JESUS TEIXEIRA (ONCOMED-MT)

A síndrome de von Hippel Lindau (VHL) é um distúrbio genético raro caracterizado pelo crescimento de tumores em várias partes do corpo. É uma doença hereditária autossômica dominante causada por mutações inativadoras do gene supressor tumoral VHL. A doença se apresenta como hemangioblastomas, angiomas da retina, feocromocitomas e cistos renais, hepáticos, pancreáticos ou genitais. O diagnóstico é baseado em testes genéticos e critérios clínicos. RELATO DE CASO: Paciente J.J.A., masculino, 25 anos, branco, previamente saudável, iniciou quadro de amaurose em olho esquerdo há 2 anos evoluindo com cervicalgia, hemiparesia e hemiparestesia a esquerda há 6 meses. Foi avaliado pelo oftalmologista e interrogado hemangioblastomas de retina, realizou ressonância magnética (RM) da coluna torácica que não mostrou anormalidades, mas a RM do crânio sugeriu processo inflamatório ativo com comprometimento da substância branca, indicando possível doença desmielinizante. Manteve quadro clínico de hemiparesia a esquerda e foi encaminhado à equipe de neurocirurgia, após nova RM do crânio revelou lesões no hemisfério cerebelar e região póstero-bulbar, sugerindo hipótese neoplásica. RM da coluna cervical revelou lesão neoplásica intramedular volumosa da transição crânio cervical a C5-C7, com componentes císticos e focos nodulares, sugerindo hemangioblastoma, sendo interrogada possibilidade de síndrome de VHL. O exame de sequenciamento do exoma mostrou variante patogênica em heterozigose no gene VHL c.269del.pAsn90fs, confirmando a síndrome. Ao ser considerado como tumor irressecável pela neurocirurgia, haja vista piora do déficit neurológico foi proposto radioterapia local. Após submissão a radioterapia 3D, em coluna cervical ao nível de C7, com 44 Gy em 22 aplicações, paciente evoluiu com melhora significativa do quadro clínico, com proposta de seguimento clínico.DISCUSSÃO: O crescimento de tumores raros, como o hemangioblastoma, é sinal característico da síndrome VHL, porém, apesar de não serem tumores malignos, a ressecção cirúrgica é indicada frente a lesões sintomáticas ou nos casos de crescimento persistente. Diante do quadro clínico do paciente, as sessões de radioterapia foram indicadas como abordagem principal após a lesão ser considerada irresecável pela equipe de neurocirurgia. Um mês após o início da radioterapia, houve resultados positivos, o paciente apresentou boa tolerância ao tratamento, com redução da cervicalgia e melhora na qualidade de vida, destacando a singularidade do caso.O caso apresenta atipicidade dos achados radiológicos, com presença de realces nodulares sugestivos de neoplasia em região com alto risco de morbidade ao paciente, e bom resultado do tratamento com radioterapia. A abordagem multidisciplinar e o sequenciamento genético foram fundamentais para o diagnóstico e tratamento adequados, ressaltando a importância da colaboração interdisciplinar e da detecção precoce de variantes genéticas em doenças raras.

PÔSTER DESTAQUE

P-153 - RASOPATHIES-LIKE PHENOTYPES: NOVEL DIFFERENTIAL DIAGNOSIS IN PATIENTS WITH OVERLAPPING CLINICAL FEATURES

LUCAS PIRES (UNIDADE DE GENÉTICA MÉDICA, INSTITUTO DA CRIANÇA, HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), JOSÉ RICARDO CERONI (HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN), GUILHERME YAMAMOTO (UNIDADE DE GENÉTICA MÉDICA, INSTITUTO DA CRIANÇA, HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), RACHEL HONJO (UNIDADE DE GENÉTICA MÉDICA, INSTITUTO DA CRIANÇA, HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), JOÃO BOSCO (HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN), CHONG KIM (UNIDADE DE GENÉTICA MÉDICA, INSTITUTO DA CRIANÇA, HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), DÉBORA BERTOLA (UNIDADE DE GENÉTICA MÉDICA, INSTITUTO DA CRIANÇA, HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO)

The RASopathies are an heterogenous group of genetic disorders characterized by neurocardiofaciocutaneous involvements, caused by germline variants that promote gain-of-function of RAS/MAPK signaling pathway. This major group comprises classic syndromes such as Noonan syndrome and Neurofibromatosis type I and less prevalent ones, such as cardiofaciocutenous syndrome, Costello syndrome, Noonan syndrome with multiple lentigines, Noonan-like syndrome with loose-anagen hair and Neurofibromatosis-Noonan syndrome. As the broader employment of massive and parallel sequencing techniques, new phenotypes have been identified and molecularly characterized, some of them presenting clinical features that overlaps the ones seen in RASopathies. Herein, we present patients with clinical features of RASopathies in which other genetic causes were found. Case 1. A 13 years-old male, child of a healthy non-consanguineous couple, presented with short stature, facial dysmorphisms (widow´s peak, ocular hypertelorism, ptosis, posteriorly rotated ears with overfolded helices, and short webbed neck), pectus anomaly, congenital heart disease (atrial septal defect, tricuspid insufficiency and Ebisten´s anomaly) and scoliosis. Exome sequencing revealed a de novo heterozygous variant in ACTC1:c.487C>T:p.(His163Tyr), classified as likely pathogenic, related to Atrial Septal Defects type 5 and variable cardiomyopathies. Case 2. A 5 years-old male, child of a healthy non-consanguineous couple, presented with short stature, facial dysmorphisms (ocular hypertelorism, palpebral ptosis with hooded eyelid, strabismus and broad depressed nasal bridge), dilated cardiomyopathy and seizures In addition, joint laxity and doughy skin were also noted. . Exome sequencing revealed heterozygous TAB2:c.1104C>G:p.(Tyr368Ter) classified as likely pathogenic, related to multiple congenital heart defects type 2. Case 3. A 6 years-old female, child of a healthy non-consanguineous couple, presented with short stature, sparse hair and eyebrows, facial dysmorphisms (bilateral palpebral ptosis, epicanthus, mid-face hypoplasia, bifid nasal tip, and low-set ears with overfolded ears), congenital heart defects (atrial and ventricular septal defects). Exome sequencing revealed compound heterozygous variants (confirmed by sanger sequencing in the proband and parents) in DPH1 (c.374T>C:p.Leu125Pro/c.710G>A:p.Gly237Asp), both classified as likely pathogenic, related to developmental delay with short stature, dysmorphic facial features, and sparse hair.Next-generation sequencing have been promoting several novel insights into classic clinical phenotypes in the genomic era, especially in phenotype variability and molecular bases of known genetic diseases. Detailed clinical evaluation combined with molecular sequencing techniques can help to achieve a precise diagnosis and adequate treatment, which reinforces the importance of molecular testing to clinical practice.

P-154 - GROWTH-PROMOTING EFFECTS OF VOSORITIDE IN CHILDREN WITH ACHONDROPLASIA AGED 8805, 10 YEARS AT TREATMENT INITIATION: RESULTS FROM A PHASE 3 EXTENSION STUDY

RAVI SAVARIRAYAN (MURDOCH CHILDREN´S RESEARCH INSTITUTE, ROYAL CHILDREN´S HOSPITAL AND UNIVERSITY OF MELBOURNE, PARKVILLE, AUSTRALIA), LOUISE TOFTS (KIDS REHAB, THE CHILDREN´S HOSPITAL AT WESTMEAD, WESTMEAD, AUSTRALIA), MELITA IRVING (GUY´S AND ST. THOMAS´ NHS FOUNDATION TRUST, EVELINA CHILDREN´S HOSPITAL, LONDON, UNITED KINGDOM), WILLIAM WILCOX (EMORY UNIVERSITY, ATLANTA, GA, USA), PAUL HAMARTZ (UCSF BENIOFF CHILDREN´S HOSPITAL, OAKLAND, CA, USA), FRANK RUTSCH (DEPARTMENT OF GENERAL PEDIATRICS, MUENSTER UNIVERSITY, GERMANY), RICKI CARROLL (, NEMOURS/ALFRED I. DUPONT HOSPITAL FOR CHILDREN, WILMINGTON, USA), LYNDA POLGREEN (LUNDQUIST INSTITUTE FOR BIOMEDICAL INNOVATION AT HARBOR-UCLA MEDICAL CENTER, TORRANCE, CA, USA), KLAUS MOHNIKE (OTTO-VON-GEURICKE UNIVERSITAT, MAGDEBURG, GERMANY), KEIICHI OZONO (OSAKA UNIVERSITY HOSPITAL, OSAKA, JAPAN), SWATI MUKHERJEE (BIOMARIN UK LIMITED, LONDON, UNITED KINGDOM), SHEETAL INGOLE (1. BIOMARIN UK LIMITED, LONDON, UNITED KINGDOM), ANDREA LOW (BIOMARIN PHARMACEUTICAL INC, NOVATO, CA, USA), AIDA SPILACK (BIOMARIN FARMACÊUTICA DO BRASIL, LTDA), JULIE HOOVER-FONG (JOHNS HOPKINS UNIVERSITY SCHOOL OF MEDICINE, BALTIMORE, MD, USA)

Vosoritide is a potent stimulator of endochondral bone growth and is approved for use in children with achondroplasia (ACH) until closure of epiphyses.Here we report efficacy and safety data from the subset of children in a phase 3 extension study who started vosoritide treatment at age 10 years or older.After completion of a 52-week, phase 3 placebo-controlled study (111-301), participants transitioned to an open label extension study (111-302), where they receive vosoritide. Primary outcomes assessed were annualized growth velocity (AGV) and rate of adverse events (AEs). Analyses were performed on a data-cut of February 2023. Of 119 participants who entered the extension study, 49 (25 girls, 24 boys) received their first dose of vosoritide aged 8805,10 years. Mean (SD, range) age at treatment initiation was 11.67 (1.23, 10.0-15.9) years for girls and 11.95 (1.42, 10.2-14.7) years for boys. At treatment start, 19 (76%) girls and 8 (33%) boys were at a Tanner stage > 1. At the time of data-cut, the mean (SD, range) treatment exposure time was 3.57 (0.80, 2.00-4.83) years for girls and 3.87 (0.52, 2.97-5.03) years for boys with 31 (63%) still on treatment. Mean age- and sex-specific AGVs were consistently higher in children treated with vosoritide than in untreated controls from the CLARITY ACH natural history data set (Hoover-Fong et al, Orphanet J Rare Dis, 2021) across all age groups. The mean (SD) of the mean differences in AGV between treated and untreated children across integer ages 10 – 17 years was 1.47 (0.63) cm/year in girls and 1.71 (0.63) cm/year in boys. While there is no apparent pubertal growth spurt, growth in the vosoritide-treated children is maintained over a longer period of time compared to an average stature population. Most adverse events (AEs) were mild and generally comparable to the experience of younger children. One participant discontinued vosoritide due to a serious AE (SAE) of kyphoscoliosis which was assessed as related to vosoritide. No other participant discontinued vosoritide due to an AE. There was no evidence of a negative effect of vosoritide on bone age or on pubertal development.Vosoritide was well-tolerated and improved AGV in children starting treatment at adolescence. AGV improvement persisted during the later stages of puberty.

P-155 - ANIRIDIA CONGÊNITA: UM RELATO DE CASO

RAFAELA COELHO PIRES (UFCSPA), THAINAH DE CARVALHO MORAES (UFCSPA), JOÃO PEDRO PAZ TAKEUCHI (UFCSPA/ISCMPA), MARCELA RODRIGUES NUNES (UFCSPA/ISCMPA), ANA KALISE BÖTTCHER (UFCSPA), RAFAELLA MERGENER (UFCSPA), NATASHA MALGAREZI DE MORAES (UFCSPA), MILENE CARVALHO MEROLA (UFCSPA), MONIQUE BANIK SIQUEIRA (UNISINOS), HELENA FROENER PERUZZO (UFCSPA), 8288,LUÍSA DUARTE WEISSHEIMER (UFCSPA), CARLA GRAZIADIO (UFCSPA/ISCMPA), BIBIANA MELLO DE OLIVEIRA8288, (UFCSPA/ISCMPA), PAULO RICARDO GAZZOLA ZEN (UFCSPA/ISCMPA)

A aniridia congênita é uma malformação panocular rara caracterizada pela aplasia ou hipoplasia da íris, estrutura responsável pela regulação da entrada de luz no globo ocular. Essa condição ocorre quando há haploinsuficiência em um dos alelos do gene PAX6 no cromossomo 11p13, envolvido no desenvolvimento embrionário das estruturas oculares. Relataremos aqui o caso de uma paciente com aniridia e outros achados oftalmológicos, que se encontra em avaliação etiológica no serviço de genética do Hospital da Criança Santo Antônio.Paciente do sexo feminino, 2 anos e 1 mês, filha de casal não consanguíneo, jovem e hígido. Nasceu de parto normal e a termo, medindo 43,5 cm (p<3), pesando 2.680 g (p50) e com teste do olhinho alterado. Ao nascimento, identificada polidactilia pós-axial peduncular bilateral das mãos, realizada cirurgia para correção com um mês de vida. Aos 3 meses apresentava perímetro cefálico de 38,5 cm (p50). Aos 5 meses de idade, iniciou crises convulsivas responsivas à vigabatrina e à prednisona. Na primeira avaliação da genética médica, com 1 ano e 3 meses, verificou-se aniridia, microftalmia, micro córnea e opacificação dos meios do olho esquerdo e coloboma de íris inferior no olho direito. Além dos achados oftalmológicos, notou-se raiz nasal rasa, narinas antevertidas, fronte ampla e clinodactilia bilateral no 5º quirodáctilo. Com 1 ano e 4 meses, foi submetida a cirurgia para colocação de conformador em cavidade de olho esquerdo corrigindo a microftalmia, resultando em tamanho de bulbo ocular de 19mm. A paciente não realizou teste de acuidade visual. Quanto à história familiar, destacam-se casos de ptose palpebral, porém sem recorrência do quadro anteriormente descrito. Atualmente, a paciente está em investigação etiológica.No caso descrito, a paciente apresenta aniridia e outras malformações associadas no olho esquerdo e coloboma de íris no olho direito. O coloboma afeta apenas uma parte da íris, enquanto a aniridia é panocular. Na literatura, ambas as malformações oculares estão associadas à caracterização da aniridia congênita, em que muitos pacientes conjuntamente apresentam catarata e malformação da córnea, como identificados na paciente, e hipoplasia do nervo óptico, não presente. Cerca de 90% dos casos têm origem em mutações do PAX6, enquanto os outros 10% dos casos não estão relacionados a variantes patogênicas desse gene. Como a paciente apresenta aniridia associada a outras dismorfias, foi solicitado exame de cariótipo, ainda sem resultados.A investigação etiológica de malformações oftalmológicas é fundamental para encerramento da jornada investigativa do paciente e família, planejamento de um plano terapêutico singular adequado e aconselhamento genético. Ademais, o posterior acompanhamento é de suma importância nesse caso para a garantia de assistência sobre problemas secundários, como perda visão, glaucoma e nistagmo.

P-156 - REDE NACIONAL DE DOENÇAS RARAS: CENÁRIO CLÍNICO E EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES COM MUCOPOLISSACARIDOSE ATENDIDOS EM UM SERVIÇO DE REFERÊNCIA EM DOENÇAS RARAS NA AMAZÔNIA.

MARINA GABRIELLA DO NASCIMENTO SILVA (LABORATÓRIO DE ERROS INATOS DO METABOLISMO, INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS, UFPA), MIGUEL RODRIGUES TEIXEIRA (LABORATÓRIO DE ERROS INATOS DO METABOLISMO, INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS, UFPA), ADLYA DE SOUZA MELO (LABORATÓRIO DE ERROS INATOS DO METABOLISMO, INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS, UFPA), ARA RÚBIA COSTA GONÇALVES (SERVIÇO DE REFERÊNCIA EM DOENÇAS RARAS DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO BETTINA FERRO DE SOUZA, UFPA), ANTONETTE SOUTO EL HUSNY (SERVIÇO DE REFERÊNCIA EM DOENÇAS RARAS DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO BETTINA FERRO DE SOUZA, UFPA), ISABEL CRISTINA NEVES DE SOUZA (SERVIÇO DE REFERÊNCIA EM DOENÇAS RARAS DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO BETTINA FERRO DE SOUZA, UFPA), TÊMIS MARIA FÉLIX (SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), LUIZ CARLOS SANTANA-DA-SILVA (LABORATÓRIO DE ERROS INATOS DO METABOLISMO, INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS, UFPA. SERVIÇO DE REFERÊNCIA EM DOENÇAS RARAS DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO BETTINA FERRO DE SOUZA, UFPA)

As Mucopolissacaridoses (MPS) são um grupo de doenças raras de origem genética . A causa principal das MPS compreende a deficiência de enzimas lisossomais, o que leva ao acúmulo de glicosaminoglicanos (GAGs) em tecidos e órgãos do organismo e resulta em disfunções que provocam manifestações sistêmicas. No Brasil, a escassez de informações ainda existentes sobre MPS aliada com a demora no diagnóstico oficial da doença atrasa a busca de tratamento pelos pacientes. Diante disso, surge a Rede nAcional de doençAs raRAS (RARAS), a qual foi criado com o intuito de investigar e obter maiores dados acerca da epidemiologia e da clínica dos indivíduos com alguma doença rara. Analisar o perfil epidemiológico e clínico de pacientes com MPS que participaram da coleta prospectiva do projeto RARAS realizado no Serviço de Referência em Doenças Raras do Hospital Universitário Bettina Ferro de Souza (SRDR-HUBFS/UFPA). Trata-se de um estudo descritivo de dados obtidos do projeto RARAS, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, n°CAAE 33970820.0.1001.5327 e parecer nº 5147289. Foram coletados dados de pacientes atendidos entre janeiro de 2023 a maio de 2024 e que possuem o diagnóstico para MPS. As informações foram retiradas do software RedCap, identificando os diferentes tipos de MPSs, idade, sexo, sintomas mais comuns, tratamentos e tempo do diagnóstico. As variáveis foram tabuladas no programa Microsoft Excel para análise estatística descritiva. Neste período foram coletadas informações de 62 pacientes com doenças raras, dos quais 8 (12,31%) indivíduos apresentaram diagnóstico confirmado para MPS. Sendo a MPS tipo I a mais presente (n=3), seguida pela MPS tipo VI (n=2). A média de idade dos pacientes foi de 14,6 anos (DP±12,4). Dos 8 participantes, 6 eram do sexo feminino (75%) e 2 (25%) do sexo masculino. Os sintomas mais comuns entre as MPS foram: Dificuldade na marcha (75%), baixa estatura (50%) e mãos em garras (50%). Dos 8 participantes, 7 estão realizando a reposição enzimática (87,5%) enquanto 1 está em processo judicial (12,5%). O tratamento em todos é financiado pelo SUS. Quanto à idade do diagnóstico, somente foi obtida informação da metade dos pacientes, senso a média 2,5 anos (DP±1,3). A fonte pagadora do diagnóstico foi o SUS em 75% dos casos.A Política Nacional de Atenção Integral a Pessoas com Doenças Raras é importante para a implantação de projetos, como o RARAS, para definir aspectos socioeconômicos, demográficos, clínicos e epidemiológicos referentes às doenças raras de origem genética, especialmente em regiões críticas, como a Região Norte do Brasil.

P-157 - CRIANÇA COM TRISSOMIA PARCIAL DO CROMOSSOMO 18 EM MOSAICO: UM RELATO DE CASO

RAFAELA COELHO PIRES (UFCSPA), THAINAH DE CARVALHO MORAES (UFCSPA), JOÃO PEDRO PAZ TAKEUCHI (UFCSPA/ISCMPA), MARCELA RODRIGUES NUNES (UFCSPA/ISCMPA), ANA KALISE BÖTTCHER (UFCSPA), RAFAELLA MERGENER (UFCSPA), NATASHA MALGAREZI DE MORAES (UFCSPA), MILENE CARVALHO MEROLA (UFCSPA), MONIQUE BANIK SIQUEIRA (UNISINOS), HELENA FROENER PERUZZO (UFCSPA), 8288,LUÍSA DUARTE WEISSHEIMER (UFCSPA), LÍVIA POLISSENI COTTA NASCIMENTO (UFCSPA), CARLA GRAZIADIO (UFCSPA/ISCMPA), BIBIANA MELLO DE OLIVEIRA (UFCSPA/ISCMPA), PAULO RICARDO GAZZOLA ZEN (UFCSPA/ISCMPA)

A Síndrome de Edwards (SE) é causada pela trissomia do cromossomo 18. As características clínicas incluem deficiência de crescimento grave, deficiência intelectual, punho fechado com dedos sobrepostos, pés em mata-borrão, doença cardíaca congênita e a expectativa de vida é reduzida. Em 5% dos casos, pode ocorrer mosaicismo, onde há duas ou mais linhagens celulares diferentes.Paciente do sexo feminino, 5 anos, filha de casal não consanguíneo, jovem e hígido. Aos 1 ano e 9 meses de vida, a paciente foi avaliada devido a dismorfias faciais, pé torto congênito à direita e atraso do desenvolvimento neuropsicomotor a esclarecer. Durante o pré-natal, a mãe apresentou múltiplas infecções urinárias. A paciente nasceu com peso de 3045 g (p19), comprimento de 46,5 cm (p3), perímetro cefálico de 33 cm (p14) e Apgar 6 e 8. Ao exame físico, constatou-se braquicefalia, estreitamento bitemporal, prega ocular epicântica bilateral, boca em ´V´ invertido, hélices das orelhas dobradas e 5º dedo curto bilateralmente. Assim, foi solicitado cariótipo de alta resolução, que identificou: mos 46,XX,r(18)(p11.3q23)[21]/45,XX,-18[2]/46,XX,dic r(18)(p11.3q23)[2]. Os cariótipos dos pais não apresentam alterações. Atualmente, a paciente é acompanhada regularmente por uma equipe multidisciplinar, sem necessidade de medicação. Também foi encontrada uma comunicação interatrial (CIA) e bloqueio parcial do ramo direito, sem necessidade de intervenção. Ainda que esteja obtendo resultados positivos com os tratamentos complementares, persiste atraso no desenvolvimento neurológico, incluindo deambulação, fala e controle dos esfíncteres. O fenótipo dos pacientes com trissomia do cromossomo 18 em mosaico é bastante variável, desde pacientes sem dismorfias e inteligência normal, até apresentando o fenótipo completo da síndrome de Edwards. Por este motivo, o diagnóstico clínico pode ser um desafio. Quanto à sobrevivência de pacientes com síndrome de Edwards, a média é estimada em 54,6 dias, sendo os defeitos cardíacos a principal causa de mortalidade. Portanto, destaca-se a importância do início do tratamento neonatal para o melhor manejo de complicações e o adequado aconselhamento genético.Apesar do diagnóstico tardio da SE, ocorrido apenas após o primeiro ano de vida, a paciente apresentou uma melhora em seu quadro clínico graças ao tratamento. Ela alcançou uma sobrevida superior à média descrita na literatura, mesmo tendo sido diagnosticada com comunicação interatrial e bloqueio parcial do ramo direito. Esse caso destaca a importância crucial do acompanhamento multidisciplinar e do tratamento individualizado para pacientes com a síndrome, proporcionando-lhes melhores perspectivas de saúde e qualidade de vida.

P-158 - PAPILLON-LEFEVRE SYNDROME: A CASE REPORT

GUSTAVO GONÇALVES DE LIMA (FACULDADE DE MEDICINA, UFMT), MATHEUS GABRIEL CASTRO BEZERRA (FACULDADE DE MEDICINA, UFMT), AMANDA HELENA LAMEIRO DIZ (FACULDADE DE MEDICINA, UFMT), BIANCA BORSATTO GALERA (DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS BÁSICAS EM SAÚDE, FACULDADE DE MEDICINA, UFMT), BRUNO JHONATAN COSTA BORDEST LIMA (DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA, FACULDADE DE MEDICINA, UFMT), GLAUCIA CHIYOKO AKUTAGAVA-MARTINS (DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS BÁSICAS EM SAÚDE, FACULDADE DE MEDICINA, UFMT), MARCIAL FRANCIS GALERA (DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA, FACULDADE DE MEDICINA, UFMT)

Papillon-Lefevre syndrome (PLS, OMIM245000) is a rare autosomal recessive genodermatosis characterized by palmoplantar keratoderma, periodontitis, and premature dentition loss. The worldwide incidence is estimated at 1-4 cases per million individuals. PLS is caused by homozygous or compound heterozygous mutations in the cathepsin C gene (CTSC, chr.11q14.2). Cathepsin C is a lysosomal protease expressed in the epithelium of the palms, soles, knees and oral keratinized gingiva. CTSC mutations also cause Haim-Munk syndrome (OMIM245010) in which there is arachnodactyly, acroosteolysis, atrophic changes of the nails, and finger deformities in addition to PLS symptoms, and aggressive periodontitis-1 (OMIM170650), in which there is no sign of palmoplantar keratoderma.A male patient, currently 11 years old (yo), was referred to the Genetics Outpatient Clinic of Hospital Universitário Júlio Müller (HUJM, Cuiabá-MT, Brazil) for evaluation and is on a regular follow-up schedule for the past 7 years. The first signs were observed at 6 months old, when palmoplantar desquamation began. At 4 yo, physical examination confirmed palmoplantar keratoderma and incomplete dentition (upper canines, 2 superior molars, 2 inferior molars). At 5 yo, skin lesions progressed to elbows, knees, and ankles even under dermatological care. At the last clinical assessment, the patient presented significant gingivitis and hyperkeratosis, which is exacerbated by poor adherence to dermatological topical treatment. Molecular testing of CTSC gene found no pathogenic variants. However, a homozygous intronic benign mutation was found (ClinVar: NM_001814.6(CTSC):c.757+37T>C, ID 258191, rs217116), as well as a homozygous missense mutation at exon 7 (c.1370C>A: p.(Ala457Asp)). Currently, this mutation is considered a variant of uncertain significance according to Franklin by Genoox database and is not listed by ClinVar.The marked hyperkeratosis and periodontitis characteristic of PLS negatively affect the patient´s quality of life. Achieving adequate treatment adherence to improve general health has been challenging. Acitretin use has been considered, but it is a high-cost medicine that is frequently unavailable in the Brazilian public health care system.The patient reported is a case of PLS with a classic clinical presentation of the disease. The patient is in a regular follow-up schedule in our Outpatient Clinic, as well as with dermatology and odontology services in order to mitigate disease symptoms.

PÔSTER DESTAQUE

P-159 - IDENTIFICAÇÃO DE REGIÕES HOTSPOT EM TPM1 NAS CARDIOPATIAS GENÉTICAS.

ARSONVAL LAMOUNIER JÚNIOR (UNIVERSIDADE VALE DO RIO DOCE), CAMILLA COELHO MOTTA (UNIVERSIDADE VALE DO RIO DOCE), GABRIELA MARIANO RAMOS (UNIVERSIDADE VALE DO RIO DOCE), MARIELLY LACERDA COSTA GUEDES (UNIVERSIDADE VALE DO RIO DOCE), FLÁVIA MARINA COELHO LAMOUNIER (UNIVERSIDADE VALE DO RIO DOCE), ELAINE CARLOS SCHERRER RAMOS (UNIVERSIDADE VALE DO RIO DOCE)

A tropomiosina cardíaca (TPM1) é considerada um dos principais genes sarcoméricos em miocardiopatias genéticas, no entanto, sua prevalência na forma hipertrófica é 5% e na dilatada 2% dos casos. Sua estrutura compreende 284 aminoácidos e os domínios funcionais assumem diferentes definições em função da complexidade fisiológica da proteína durante a contração cardíaca. Todas variantes descritas como patogênicas são do tipo missense. Variantes missense em TPM1 não são frequentemente identificadas na população em geral, fato este que tem sido considerado como critério de suporte para a patogenicidade, quando em um gene com baixa taxa de variação missense benigna ou onde este tipo de variantes é um mecanismo comum de doença. Critérios de patogenicidade adaptados para outras proteínas do sarcômero são agora considerados como evidência moderada quando algumas variantes estão localizadas em um hotspot com baixa variação benigna. Identificar regiões de sobrerepresentação de variantes missense em TPM1 de acordo com o fenótipo.De março 2008 a setembro 2021, o gene TPM1 foi sequenciado por NGS em 21.671 casos índice consecutivos em pacientes com diferentes cardiopatias hereditárias através de uma livraria de 213 genes. A comparação interna separa casos e controles entre todos os pacientes com NGS nos quais o gene foi sequenciado. Os pacientes com variantes patogênica/provavelmente patogênicas localizadas em cada uma das regiões foram agrupados de acordo com o seu fenótipo, ao lado dos pacientes não portadores com o mesmo fenótipo. A comparação externa utilizou o banco de dados gnomAD como controle. Foi utilizada uma média total de alelos entre as variantes localizadas em cada região. O teste de Fisher é aplicado por regiões resultando em um OR com intervalo de confiança de 95% e seu valor p. A contagem de variantes atendeu à sua zigosidade.Identificamos 281 variantes do TPM1 no total, 256 do tipo missense, 19 patogênicas, 24 provavelmente patogênicas, 158 variantes foram classificadas como de significado incerto, no entanto, potencialmente relevantes (VUS+) e outras 156 foram classificadas como de significado incerto (VUS). Os resultados de sobrerepresentação estão descritos na tabela 1 e 2. Nossa análise sobre a sobrerepresentação fenotípica das variantes em TPM1 por domínio funcional identificou diferenças para cada região da tropomiosina. Este achado pode colaborar na classificação de variantes genéticas e logo na tomada de decisão clínica.

P-160 - DISCUSSÃO SOBRE O FENÓTIPO DE UMA PACIENTE COM SÍNDROME DYRK1A: UM RELATO DE CASO

RENÊ ELIOMAR PINHEIRO DIÓGENES (HC-USP, RIBEIRÃO PRETO), JHONATAN WENDEL DE SOUZA DOS SANTOS (HC-USP, RIBEIRÃO PRETO), EDUARDO JOSÉ PEREIRA NAVES (HC-USP, RIBEIRÃO PRETO), LISANDRA LETÍCIA PALARO (HC-USP, RIBEIRÃO PRETO), PAULO VICTOR ZATTAR RIBEIRO (HC-USP, RIBEIRÃO PRETO), VITÓRIA BEZERRA DE SÁ ZANLUCHI (HC-USP, RIBEIRÃO PRETO), ALEXIA RANGEL DE CASTRO (HC-USP, RIBEIRÃO PRETO), JULIANA DOS SANTOS CINTRA (HC-USP, RIBEIRÃO PRETO), LISANDRA MESQUITA BATISTA (HC-USP, RIBEIRÃO PRETO)

A síndrome DYRK1A, é uma condição genética rara causada por variantes patogênicas no gene DYRK1A localizado no cromossomo 21q22.13. Caracteriza-se por deficiência intelectual, microcefalia, dificuldades de alimentação, convulsões, hipertonia, anomalias faciais e comportamentais. Com penetrância completa, alta variabilidade clínica e predominância de casos de novo, a síndrome é um desafio diagnóstico e clínico, demandando uma abordagem multidisciplinar para o manejo adequado dos pacientes.EBM, 1 ano e 9 meses, feminino, encaminhada ao serviço de genética médica devido dismorfias faciais, alargamento de primeiro quirodáctilo e primeiro pododáctilo e atraso no desenvolvimento neuropsicomotor. A paciente apresentou dificuldades de alimentação desde os primeiros meses, necessitando de fórmulas lácteas. Houve dificuldade de ganho de peso e crescimento do perímetro cefálico. No exame físico, destacam-se prega palmar única bilateral, alargamento de primeiro quirodáctilo e pododáctilos bilaterais, olhos amendoados, e columela proeminente. Investigações complementares incluíram cariótipo dentro da normalidade do sexo feminino 46,XX[20] e ecocardiograma mostrando dilatação discreta de câmaras esquerdas. Devido às dismorfias, foi aventada hipótese de síndrome de Rubistein-Taybi. Solicitado, então, sequenciamento completo de exoma para paciente, em que foi visto uma variante patogênica no gene DYRK1A.A síndrome DYRK1A apresenta um espectro clínico variado, predominando atraso no desenvolvimento neuropsicomotor e deficiência intelectual. Os achados faciais típicos, como microcefalia e dismorfismos faciais, juntamente com convulsões e dificuldades de alimentação, são características marcantes desta condição. A história clínica de nossa paciente corrobora com as manifestações clássicas da síndrome, incluindo problemas de crescimento, dificuldades alimentares e atraso no desenvolvimento motor e da fala. A presença de dismorfias específicas, em especial o alargamento de quirodáctilos e pododáctilos, no caso de nossa paciente, nos faz pensar em outras síndromes relevantes que cursam com achados semelhantes, como a própria síndrome de Rubistein-Taybi. A observação e comparação clínica dos achados de nossa pacientes com demais casos da mesma síndrome, nos faz percebermos a grande variabilidade de dismorfias dentro do seu contexto clínico, o que torna complexo a nossa suspeita clínica levando em consideração apenas os achados clínicos em comum em todos os casos, como o atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, hipotonia e convulsões.Este relato destaca a importância da variabilidade clínica da síndrome DYRK1A, uma condição genética rara com manifestações diversas e impacto significativo no desenvolvimento neuropsicomotor. O manejo clínico exige uma abordagem integrada, com suporte contínuo de equipes especializadas para atender às múltiplas necessidades dos pacientes.

P-161 - DOENÇA DE FABRY: UM RELATO DE CASO

MATHEUS CAVALCANTI MUNIZ (FUNDAÇÃO DE ENSINO E PESQUISA EM CIÊNCIAS DE SAÚDE), GISELLE MARIA ARAÚJO FÉLIX ADJUTO (SECRETARIA DE SAÚDE DO DISTRITO FEDERAL), LUYSA MIRELLA BORGES SILVA FERREIRA (FUNDAÇÃO DE ENSINO E PESQUISA EM CIÊNCIAS DE SAÚDE), ANA CÉLIA COSTA MATOS SILVA (FUNDAÇÃO DE ENSINO E PESQUISA EM CIÊNCIAS DE SAÚDE), ARTHUR FERREIRA SABIÁ (FUNDAÇÃO DE ENSINO E PESQUISA EM CIÊNCIAS DE SAÚDE), FERNANDA SOUSA NASCIMENTO CHIANG (FUNDAÇÃO DE ENSINO E PESQUISA EM CIÊNCIAS DE SAÚDE), KAROLYNE MICHELE MOURA RAFTOPOULOS (FUNDAÇÃO DE ENSINO E PESQUISA EM CIÊNCIAS DE SAÚDE)

A doença de Fabry é uma doença de armazenamento lisossômico multissistêmica, ligada ao cromossomo X, causada pela diminuição da atividade da alfa-galactosidase A, que resulta em acúmulo lisossômico de glicosfingolipídios neutros e globotriaosilceramida (GL3). Esta atividade descreve a avaliação e o manejo da doença de Fabry e analisa o papel da equipe interprofissional na melhoria do atendimento aos pacientes com essa condição. Este trabalho tem como objetivo descrever um relato de caso de um paciente diagnosticado com doença de Fabry.Trata-se de paciente, 62 anos, sexo masculino, com histórico familiar de irmão falecido de causa cardíaca súbita, com infarto agudo do miocárdio aos 50 anos de idade sem queixa cardíaca prévia, o paciente deste relato foi localizado por busca ativa após falecimento do irmão que realizou doação dos rins e fígado, sendo que um dos receptores do transplante renal evoluiu com falência renal precoce e, após realização de biópsia do enxerto renal na microscopia eletrônica notou-se presença de inclusões de Fabry no endotélio vascular, a partir desta biópsia pode-se pensar na possibilidade de Doença de Fabry, realizado exame genético, o qual não se evidenciou variantes que justificassem doença de Fabry, pensando-se, então na possibilidade desta comorbidade no tecido do doador, sendo necessário, desta forma, realizar a busca ativa dos familiares do doador para investigação da família. Em consulta com irmão foi solicitado exame genético e ecocardiograma, ecografia de rins e vias urinárias e avaliação oftalmológica com achados sugestivos de Doença de Fabry, em ecocardiograma identificou dilatação de grau moderado do átrio esquerdo. Hipertrofia concêntrica do VE de grau importante com aumento difuso da ecogenicidade miocárdica. Disfunção diastólica do ventrículo esquerdo de grau moderado com aumento da pressão de enchimento. Esclerose valvar mitral com calcificação do anel de grau moderado. Dupla lesão aórtica de grau leve: etiologia degenerativa. Hipertrofia de VD. Ectasia de raiz aórtica e aorta ascendentes. Em exame molecular há presença de variante provavelmente patogênica em hemizigose no gene GLA: NM_000169.3(GLA):c.1075_1078dup,p.(Gly360Aspfs*16), classificada como provavelmente patogênica, associado a deficiência de alfa-galactosidase A (OMIM: 300644), de herança ligada ao cromossomo X, com atividade de alfa-galactosidase A (GLA): 0,20 mcmol/L/h e atividade de Alfa-Glicosidase Ácida (GAA) 3,32 mcmol/L/h. Este estudo fundamenta a importância de testagem adequado dos enxertos transplantados, pois apesar da necessidade de exames rápidos e específicos de órgãos, o exame molecular ajuda a determinar a compatibilidade genética entre o doador e o receptor, além de também ser possível identificar, por meio deste exame, possíveis doenças hereditárias que podem ser transmitidas ao receptor daquele órgão, sendo desta forma, uma importante ferramenta para garantir o sucesso e segurança desta abordagem.

P-162 - DISTÚRBIOS DO ESPECTRO DE ZELLWEGER: RELATO DE CASOS E REVISÃO DA LITERATURA

GABRIEL DANIELLI QUINTANA (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), RODRIGO ROSA DE STEFANI (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), LAURA BOUERI TICLE LIMA (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), PATRICIA ABISAMBRA (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), MARTINA SCHROEDER WISSMANN (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), CAROLINA FISCHINGER MOURA DE SOUZA (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), FABIANO DE OLIVEIRA POSWAR (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), ANGELA SITTA (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), DANIELLA DE MOURA COELHO (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), CARMEN REGLA VARGAS (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), IDA VANESSA DOEDERLEIN SCHWARTZ (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE)

Os distúrbios do espectro de Zellweger (DEZ) são causados por alterações nos genes ZSD-PEX, relacionados à biogênese dos peroxissomos. A doença apresenta-se nas formas leve/moderada ou grave, conforme o grau de disfunção peroxissomal. A forma grave apresenta-se no período neonatal, classicamente como hipotonia, crises convulsivas, defeito de migração neuronal, condrodisplasia punctata, cistos renais, hepatopatia colestática e dismorfias craniofaciais características, levando a óbito ainda no primeiro ano de vida. Os fenótipos moderados são menos comuns e apresentam alterações relacionadas à progressão da peroxissomopatia, como a leucodistrofia, ataxia e polineuropatia.Descrevemos dois casos de DEZ e realizar revisão narrativa dos casos descritos na literatura. Paciente 1, masculino, avaliado aos 5 meses de vida, com hipotonia importante, sem sustento cefálico aos 5 meses, dismorfismos faciais, convulsões, nistagmo, tomografia de crânio com hipodensidade frontal e ecocardiografia com estenose de ramos pulmonares. Paciente 2, feminina, avaliada ao nascimento, com achados de hipotonia, convulsões, dismorfias faciais, displasia acetabular, os exames de imagem mostravam cisto germinolítico, polimicrogiria e alterações morfológicas de tronco encefálico, além de alteração bilateral do Potencial Auditivo Evocado de Tronco. Os dois pacientes não possuíam história familiar de doenças genéticas ou consanguinidade. Concomitante aos achados, ambos apresentavam aumento de Very Long Chain Fatty Acids (VLCFA). Na análise genética, foram identificadas, no paciente 1, duas variantes novas no gene PEX16 em heterozigose, consideradas provavelmente patogênicas: c.695-12_705delinsTCAGCCT e c.460+1G>A. A análise genética do paciente 2 está em andamento. Na revisão da literatura foram revisadas as bases de dados MedLine e PubMed. Mais de 90 casos de DEZ foram encontrados, pelo menos a metade contendo diagnóstico molecular confirmatório, todos descrevendo variantes dos genes PEX. Quanto à apresentação do paciente 1, o nistagmo foi encontrado em outros 5 relatos, a estenose de ramos pulmonares não foi um achado frequente, mas é concordante com as malformações cardíacas encontradas nas DEZ. Em relação à paciente 2 a displasia acetabular não está descrita em outros casos, sendo a calcificação da patela em formato de cimitarra a mais encontrada na revisão. Em relação aos exames de imagem, os achados são compatíveis com os descritos na literatura. Além disso, na revisão, as alterações neurosensoriais, tanto retinianas, quanto auditivas, são descritas frequentemente em pacientes com fenótipo moderado, podendo ser estas a principal manifestação da doença. Diferente do esperado, nossos pacientes não possuíam achados renais.Os dois casos apresentaram um quadro típico, mas com alguns achados particulares. A revisão reforça a variedade da apresentação das DEZ e ressalta que a condição trata-se de um espectro, devendo esta perspectiva orientar a abordagem clínico-diagnóstica.

P-163 - CASE SERIES OF MUCOPOLYSACCHARIDOSIS TYPE VII: A REPORT FROM A TERTIARY CENTER IN SÃO PAULO

LAIS SANDOVAL LOUREIRO (USP), ÉRIKA PRISCILA MACHADO (USP), ISABELA DORNELES PASA (USP), RACHEL SAYURI HONJO (USP), CHONG AE KIM (USP), DEBORA ROMEO BERTOLA (USP), GUILHERME LOPES YAMAMOTO (USP), DERNIVAL DANTAS DIAS JUNIOR (USP), GABRIELA YUMI GOTO SALTI (USP)

Mucopolysaccharidosis type VII (MPSVII) is an ultra-rare autosomal recessive lysosomal disorder marked by deficient degradation of chondroitin sulfate, dermatan sulfate, and heparan sulfate - glycosaminoglycans (GAGs) - due to reduced 946,-glucuronidase (GUS) activity, encoded by the GUSB gene. Only 21 Brazilian cases have been reported to date. Enzyme replacement therapy (ERT) with Vestronidase alfa is available, and understanding clinical and molecular aspects is essential for this therapeutic opportunity. We present 4 MPSVII cases from a Brazilian tertiary center.Case 1: female born from a pregnancy complicated by HDP and a premature delivery at 32 weeks. At birth, she had edema of the extremities, hepatosplenomegaly, and microcytic anemia. She evolved with coarse facies, skeletal and respiratory findings, developmental delay and aortic valve thickening. At 4 months, the diagnosis was confirmed by low GUS activity leukocytes. Molecular testing showed two pathogenic variants (c.625T>C/c.1245delG) in GUSB. Case 2: Male infant presented at 2 months with pancytopenia and hepatosplenomegaly. A myelogram showed Alder Reilly anomaly, so MPS was suspected. At 9 months, GUS activity in leukocytes was detected to be low. Causative variants were found in GUSB (c.88C>T/c.290G>C). He exhibited mild clinical features until loss of follow-up at age 1. Case 3: Female with neonatal detection of ascites and agenesis of the cerebellar vermis. At birth, she had anasarca, hepatomegaly, cholestatic jaundice, elevated urinary GAGs and low GUS activity leukocytes. Molecular testing was not performed. She evolved with coarse facies, dysostosis multiplex, developmental delay, corneal opacity, cardiac valve thickening, respiratory infections, and sleep apnea. She died at age 12 due to pneumonia. Case 4: Male with fetal hydrops, needed orotracheal intubation at birth and was found to have pancytopenia. Emergency genome sequencing revealed a homozygous GUSB variant (c.307C>T). He died at 14 days. DISCUSSION: The study highlights the genetic and clinical heterogeneity of MPSVII, besides emphasizing the need to think of this diagnosis in subjects with edema in the antenatal or neonatal period (this finding was present in 3 out of 4 individuals in our cohort). While genotype-phenotype correlations are established for only a subset of missense variants, truncating variants are known to be associated with a worse prognosis. Notably, the variant c.307C>T (case 4) was seen only in cases of fetal loss and hydrops fetalis, indicating it is related to a severe phenotype. Two patients were included in a clinical trial for ERT in the USA. CONCLUSION: Early diagnosis of MPSVII is essential not only for prognostic assessment and familial counseling but also for timely evaluation of ERT. Reports such as this contribute to a better understanding of the epidemiological landscape of MPSVII and play a crucial role in the construction of public health policies in Brazil.

P-164 - CARACTERIZAÇÃO GENÉTICO-CLÍNICA DO COMPLEXO DE SAKODA: ESTUDO DE CASOS COM FISSURA MEDIANA

LUIZA VIRMOND (HOSPITAL DE REABILITAÇÃO DE ANOMALIAS CRANIOFACIAIS -HRAC/USP, HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN), SIULAN VENDRAMINI-PITTOLI (HOSPITAL DE REABILITAÇÃO DE ANOMALIAS CRANIOFACIAIS -HRAC/USP), HENRIQUE REGONASCHI SERIGATTO (HOSPITAL DE REABILITAÇÃO DE ANOMALIAS CRANIOFACIAIS -HRAC/USP), PRISCILA PADILHA MOURA (HOSPITAL DE REABILITAÇÃO DE ANOMALIAS CRANIOFACIAIS -HRAC/USP), NANCY MIZUE KOKITSU-NAKATA (HOSPITAL DE REABILITAÇÃO DE ANOMALIAS CRANIOFACIAIS -HRAC/USP), FERNADA SARQUIS JEHEE (UNIVERSITAIR MEDISCH CENTRUM UTRECHT), ROSELI MARIA ZECHI-CEIDE (HOSPITAL DE REABILITAÇÃO DE ANOMALIAS CRANIOFACIAIS -HRAC/USP)

Os defeitos de linha média craniofacial, como a fissura mediana (FM) e as encefaloceles basal (EB) e frontonasal, podem ocorrer como parte de diferentes condições clínicas, sendo classicamente associadas à displasia frontonasal. Uma das condições clínicas associadas a esse grupo é o complexo de Sakoda (CS), caracterizado, principalmente, pela presença de FM, EB e agenesia do corpo caloso (ACC). Anomalias oftalmológicas (AO), tais como microftalmia, coloboma de nervo óptico e morning glory, também são relatadas. Ainda hoje, esta condição é pouco documentada na literatura, com considerável sobreposição clínica com outras síndromes. Sua etiologia permanece desconhecida e pouco explorada, o que torna a avaliação destes casos ainda mais desafiadora.Descrever os dados clínicos e moleculares de indivíduos com FM associada a anomalias relacionadas ao CS.Estudo retrospectivo realizado no Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais (HRAC/USP) através da análise de dados secundários. Foram incluídos indivíduos com FM associada a EB, a ACC e/ou a AO, registrados na base de dados da Seção de Genética Clínica e Biologia Molecular com diagnóstico clínico de CS.foram incluídos 12 indivíduos, seis do sexo masculino e seis do feminino. Todos apresentavam FM. Em nove casos (75%) foi observado EB, a esfenoidal sendo a mais frequente (4/9 - 44,4%). Fissura de palato (FP) foi observada em seis casos (50%), sendo em cinco (55,6%) com encefalocele transpalatal. A ACC esteve presente em 10 casos (83,4%) e dois casos possuíam lipoma pericaloso associado. Estiveram presentes em 75% (6/8) AO, sendo 66,7% (4/6) com comprometimento de nervo óptico. Atraso de desenvolvimento neuropsicomotor foi observado em quatro (33,4%), atresia de coanas em dois, baixa estatura e hipopituitarismo em um caso, cada. A tríade clínica do CS foi observada em sete casos (58,4%). Exames genéticos foram realizados em 10 casos, incluindo: cariótipo e CGH-Array alterados em um (cromossomo 21 em anel e deleção intersticial), e sequenciamento do exoma em seis casos, sem alteração. Não foram relatadas intercorrências gestacionais. Consanguinidade esteve presente em apenas um caso e não foi observada recorrência. A tríade de achados clínicos que caracteriza o CS não foi observada em 100% dos casos, demonstrando o amplo espectro clínico envolvido. Anomalias de nervo óptico e FP tiveram frequência considerável e devem ser consideradas como parte deste espectro. A presença da encefalocele transpalatal sugere interferência mecânica da EB na patogênese da FP e alerta para o risco cirúrgico na correção da FP. Achados adicionais como lipoma pericaloso, atresia de coanas, baixa estatura e hipopituitarismo também expandem o espectro clínico do CS. A ausência de fatores de risco identificáveis, casos esporádicos e sequenciamento do exoma negativo sugerem herança complexa.

PÔSTER DESTAQUE

P-165 - APLICAÇÕES DO SISTEMA CRISPR/CAS9 NO CÂNCER COLORRETAL: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

ALINE BORLENGHI DE FREITAS (CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO), LAURA MARTINEZ CORTON LENZA (CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO), BEATRIZ ETTORE DO VALLE ROCCA (CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO)

O sistema CRISPR/Cas9 é composto pelo locus CRISPR (repetições palindrômicas curtas agrupadas e regularmente espaçadas) associado à proteína Cas-9. Essa tecnologia permite manipular uma sequência genômica com precisão, desde que especificada por um pequeno trecho de RNA guia. O câncer colorretal (CCR) é o terceiro câncer mais comum na população mundial e foi a segunda principal causa de morte relacionada ao câncer no mundo em 2020. Apesar dos avanços no entendimento das alterações ao nível molecular do CCR, mais estudos precisam ser feitos, a fim de investigar marcadores diagnósticos e prognósticos, preditores de resposta do câncer, bem como em permitir uma melhor compreensão da carcinogênese e, consequentemente, de um tratamento mais individualizado e efetivo. Verificar na literatura o uso da metodologia CRISPR/Cas9 como ferramenta auxiliadora no diagnóstico e tratamento do câncer colorretal.Foi realizada busca nas bases de dados LILACS e MEDLINE (via BVS). Os artigos deveriam ser estudos experimentais que avaliaram o uso do CRISPR/Cas9 no câncer colorretal. Revisões foram excluídas. Os descritores DeCS e MeSH utilizados, com os respectivos operadores booleanos, foram: (“CRISPR-Associated Protein 9” OR “CRISPR-Cas Systems”) AND (“Colorectal Neoplasms”).A busca nas bases de dados identificou 126 artigos. Foram excluídos 80 artigos por título e resumo que não relacionavam CRISPR/Cas9 com câncer colorretal, não atendiam ao objetivo do estudo ou eram duplicatas, restando 65 artigos incluídos ao final do processo de seleção. Quanto aos tipos de estudos incluídos, 26 foram in vitro, 3 in vivo e 36 usando ambos. Nos estudos in vitro, diversas amostras foram utilizadas como: esferoides, células-tronco e linhagens celulares de câncer colorretal, organoides tumorais e amostras clínicas (de tecido) derivadas de pacientes com CRC. Já nos estudos in vivo, foram utilizados diferentes tipos de animais. Por meio de diferentes mecanismos de edição genômica, o uso do CRISPR-Cas9 no CCR permitiu: identificar genes relacionados à resistência de fármacos antineoplásicos ou à radiossensibilidade (12 estudos), induzir ou inibir a expressão de genes/proteínas e avaliar seu impacto no crescimento tumoral e potencial metastático (28 estudos), confirmar ou descobrir mutações relacionadas à ativação, supressão ou progressão tumoral (9 estudos), confirmar ou compreender a relevância funcional de um gene no CCR (11 estudos) descobrir novos genes como alvos terapêuticos (5 estudos) e triagem para identificar proteínas protetoras das células de CCR contra efeitos citotóxicos (1 estudo). A utilização do sistema CRISPR/Cas9 no câncer colorretal, apesar de recente, apresenta resultados promissores em relação ao tratamento mais individualizado e direcionado, na descoberta de novos alvos terapêuticos, marcadores diagnósticos e prognósticos. Porém, mais avanços são necessários para viabilizar seu uso na prática médica, visto que suas aplicações ainda são limitadas.

P-166 - ESTUDO PILOTO SOBRE A SENSIBILIDADE DO FACE2GENE EM UMA SÉRIE DE CASOS DE SÍNDROME DE TURNER EM POPULAÇÕES IBERO-AMERICANAS

JOYCEANE ALVES DE OLIVEIRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS), FERNANDA LIMA FERREIRA GAMA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS), LUIS MIGUEL ECHEVERRY-QUICENO (UNIVERSITAT DE BARCELONA), DANIEL HERRERA (UNIVERSITAT DE BARCELONA), AROA CASADO (UNIVERSITAT DE BARCELONA), ESTHER ESTEBAN (UNIVERSITAT DE BARCELONA), NEUS MARTÍNEZ-ABADÍAS (UNIVERSITAT DE BARCELONA), DÉBORA MICHELATTO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS), ISABELLA MONLLEÓ (UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS)

A síndrome de Turner (ST), uma anomalia cromossômica rara, se caracteriza pela perda total ou parcial do segundo cromossomo sexual. Apresentando dismorfias craniofaciais variáveis e sutis, raramente é diagnosticada ao nascimento ou na primeira infância. A escassez de dismofologistas e o alto custo dos testes genéticos colaboram com o atraso no diagnóstico que, em média, ocorre aos 15 anos. Ferramentas de apoio diagnóstico surgiram para diminuir esta odisseia. Uma delas é o Face2Gene (F2G) (FDNAInc) que, a partir da análise de uma imagem frontal 2D, sugere diagnósticos pelo processo DeepGestalt. Porém seu banco de dados é composto principalmente por imagens de indivíduos de origem anglo-saxônica, podendo não ter efetividade equivalente em populações miscigenadas.Avaliar a sensibilidade do F2G em uma série de casos com diagnóstico de ST em populações ibero-americanas.Estudo prospectivo, transversal e internacional com 48 participantes recrutadas no Brasil e na Espanha (CAAE UFAL/HUPAA/UB: 85020018.8.3015.5013, 61877722.1.0000.0155, IRB00003099). Foi realizada análise descritiva dos dados demográficos, idade ao diagnóstico e cariótipo. Fotografias frontais 2D foram obtidas e submetidas ao F2G. Para o cálculo da sensibilidade foram considerados os 5 primeiros diagnósticos sugeridos (Top1-Top5). A força da sugestão diagnóstica (gestalt) foi classificada em 7 faixas, desde muito baixa até muito alta.A amostra contou com 18 participantes brasileiras e 30 espanholas, com idades entre 2-59 anos, sendo a etnicidade branca autorreferida por 73% (todas espanholas e 5 brasileiras). Duas foram diagnosticadas no pré-natal, sete antes do 1º ano e 39 entre 1 e 31 anos, neste último grupo a média foi de 12 anos. Todas, exceto uma, realizaram cariótipo de linfócitos (n=47), com mosaicismo identificado em 16 (30%), entre as quais apenas uma brasileira. A sensibilidade do F2G até o top5 foi 39,6% (n=19), sendo significativamente menor nas participantes espanholas (37%) ($p<0,005$) e autorreferidas como brancas ($p<0,002$). A sensibilidade no top1 foi apenas 8,3% (n=4), sendo todas brasileiras. Não houve diferenças significativas de sensibilidade em relação à presença de mosaicismo ($p<0,06$) e à idade na obtenção da fotografia ($p<0,53$). O gestalt variou de baixo a médio-alto, com predominância de baixo e médio-baixo (68,4%).Neste estudo piloto, a sensibilidade do F2G foi baixa com pior desempenho entre as participantes espanholas e entre as autorreferidas como brancas. Embora não se tenha verificado diferença estatisticamente significativa, os dados sugerem que o mosaicismo impacta a sensibilidade da ferramenta. É necessário ampliar o tamanho da amostra para compreender as diferenças de sensibilidade do F2G nas populações estudadas.

P-167 - MALFORMAÇÕES CONGÊNITAS EM MATO GROSSO DE 2010 À 2023: UMA ABORDAGEM DA PREVALÊNCIA NA MICRORREGIÃO DA BAIXADA CUIABANA

THALES IGNACIO COLINA DE OLIVEIRA (UNIC), BIANCA SANTOS ARRUDA (UNIC), ENZO MOURA DE CURSI (UNIC), GIOVANA BRUGNAGO CARDOSO (UNIC), ISABELA GOMIDE ESPÍNDULA (UNIC), JAMILLE ARAUJO COUTINHO GOMES (UNIC), MARIA RITA TARDIN (UNIC), MATHEUS HOMOBONO NOGUEIRA LIMA (UNIC), NICOLAS CARLOS NUNES RONDON (UNIC)

Malformações congênitas são definidas como modificações na estrutura, função e morfologia de órgãos ou partes do corpo humano que se sucedem durante o período intrauterino. Desse modo, podem ser ocasionadas por fatores genéticos, teratógenos, ou multifatorial por causa combinada. Conforme os dados da OMS, aproximadamente 3% dos recém-nascidos são diagnosticados com alguma má formação. Atualmente, em Mato Grosso, é possível traçar estratégias quanto a identificação de mal-formações incidentes e condições que corroboram para a prevalência dos casos. É possível auxiliar no processo notificatório e clínico-diagnóstico, ou preemptivo, por meio de informações relevantes, uma vez que, sabidas as condições, deve-se voltar o olhar para o viés sociodemográfico na intenção de mitigar os fatores condicionantes para o quadro atual. Desse modo, verifica-se que na microrregião da baixada cuiabana há indicadores que tem influência na prevalência de mal formações já conhecidas. Analisar os dados disponíveis nos bancos digitais de nascidos vivos com mal formações e anomalias bem como os dados relacionados a incidência e prevalência dos casos, Refletir sobre essas informações a fim de discutir a situação atual do estado de Mato Grosso e a microrregião da baixada cuiabana. Coletar e analisar dados do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC), Repositório de dados do Sistema de Informação da Secretaria de Estado de Saúde de Mato Grosso (DwWeb| SES-MT) e Plataforma IVIS (Painel de Monitoramento de Malformações Congênitas, Deformidades e Anomalias Cromossômicas). Para a pesquisa, os registros com valores ´em branco´ ou ´ignorados´ das variáveis foram excluídos da análise. Para critério de seleção foram considerados os preconizados na Lei no 13.685, de 25 de junho de 2018, que consta no protocolo da vigilância de saúde do recém nascido sob caráter de notificação compulsória. De 37.126.352 nascidos vivos, 457.723 desde 2010, nasceram com alguma anomalia congênita no estado de Mato Grosso, aproximadamente 0,87%. Os reflexos desses dados podem ser vistos ao analisar a incidência dessas anomalias, em 2022, em que 1,41% dos registros notificaram 344 casos de mal formação de um total de 23.583 no país . No ano de 2023, em que houve 374 registros de um total de 24.770 registrados no Brasil, 1,51% aproximadamente. Das anomalias, o Mato Grosso apresentou prevalência em maior número das classificadas como defeitos na parede abdominal, sendo de 2.8 a 3.4 por 10 mil nascidos vivos. 59,92% dos notificados, foram na microrregião de ocorrência da baixada cuiabana. Na microrregião da baixada cuiabana, a prevalência de mal formações cresceu 0,11% no período de 2022 a 2023. A expressão desse crescimento foi investigada a partir dos dados epidemiológicos que trazem uma variância crescente e em horas flutuante desde 2010.

P-168 - ANÁLISE DA PREVALÊNCIA DA SÍNDROME DE DOWN DE 2019 A 2023 NO ESTADO DO MATO GROSSO

THALES IGNACIO COLINA DE OLIVEIRA (UNIC), BIANCA SANTOS ARRUDA (UNIC), ENZO MOURA DE CURSI (UNIC), GIOVANA BRUGNAGO CARDOSO (UNIC), ISABELA GOMIDE ESPÍNDULA (UNIC), JAMILLE ARAUJO COUTINHO GOMES (UNIC), MARIA RITA TARDIN (UNIC), MATHEUS HOMOBONO NOGUEIRA LIMA (UNIC), NICOLAS CARLOS NUNES RONDON (UNIC)

A síndrome de down ou trissomia 21 é a mais comum síndrome que afeta humanos e que causa deficiência intelectual. No Brasil, desde 2010 a prevalência da síndrome de down é de 4,6 a cada 10.000 nascidos vivos sendo a UF do Mato Grosso responsável por 2,0 a 3,0 a cada 10.000 da frequência. Desse modo, cabe uma análise mais precisa das microrregiões do estado bem como do casos incidentes diagnosticados. O diagnóstico é feito em consultório e é uma das 29 anomalias congênitas de origem genética que são notificadas com maior relevância pela vigilância em saúde. O diagnóstico é realizado por características físicas e pelo padrões dos sinais cardinais de Hall, bem como em outro âmbito, por meio da Cariótipo Clássico com Banda G em Sangue Fetal (CORDOCENTESE), laboratorialmente.Analisar a prevalência por microrregião de saúde e a ocorrência na macrorregião do Centro Norte observando o intervalo de maior frequência. Coleta e analise dados do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC), Repositório de dados do Sistema de Informação da Secretaria de Estado de Saúde de Mato Grosso (DwWeb| SES-MT), Plataforma IVIS (Painel de Monitoramento de Malformações Congênitas, Deformidades e Anomalias Cromossômicas). Para a pesquisa, os registros com valores ´em branco´ ou ´ignorados´ das variáveis foram excluídos da análise. Para critério de seleção, foram selecionados os campos descritos como “microrregião de saúde” e “macrorregião de ocorrência”, no período de 2019 a 2023. Desde o ano de 2019, foram notificados um total de 79 casos no estado, sendo o ano de 2023 o ano com maior frequência. A trissomia 21 não especificada foi responsável por 92,41% dos casos, em que a macrorregião do centro-norte teve 44,03% dos casos totais. A microrregião da baixada cuiabana foi isolada com 44,30% a maior prevalente em diagnosticos de SD no estado dentro do período de 5 anos, Alto Tapajós 1,27%, Garças Araguaia 5,06%, Médio Norte 10,13%, Norte 2,53%, Oeste 3,80%, Sul 12,66%, Teles Pires 13,92%, Vale do Arinos 1,27% e Vale do Peixoto 5,06%. Na microrregião da baixada cuiabana os números foram de 2019 a 2023 crescendo ano a ano alcançando um total de 35 casos no período analisado, bem como a microrregião do Teles Pires que atingiu valores significativos até o período de 2023 com um total de 11 casos. O período mais crítico tem se revelado nos últimos anos, onde o crescimento tem se mostrado, apesar de pequeno, crescente.

P-169 - REDE NACIONAL DE DOENÇAS RARAS: ANÁLISE CLÍNICA E EPIDEMIOLÓGICA DAS DISPLASIAS ÓSSEAS EM MATO GROSSO DO SUL (MS) NOS ANOS DE 2023 E 2024.

JOÃO PEDRO IGNÁCIO SANTOS (FAMED/UFMS), MAYAHA BÁRBARA OLIVEIRA DO NASCIMENTO (FAMED/UFMS), MARIA JULIA COSTA E SILVA (FAMED/UFMS), POLIANA LEMES ARAÚJO (FAMED/UFMS), HENRIQUE LICO DE SOUZA (FAMED/UFMS), JULIE DE SOUZA XAVIER (FAMED/UFMS), LIANE DE ROSSO GIULIANI (FAMED/UFMS), TÊMIS MARIA FÉLIX (HCPA)

As displasias ósseas(DO) são um grupo de doenças raras muito heterogêneos, caracterizados por distúrbios no processo de crescimento e desenvolvimento ósseo, decorrentes de mutações em diversos genes relacionados a tais processos. Até o momento, foram constatadas 771 displasias ósseas, associadas a mutações em 552 genes, as quais podem ser divididas em 41 grupos, de acordo com critérios radiológicos, bioquímicos, funcionais e moleculares. A partir disso, através de dados obtidos por meio da coleta prospectiva do RARAS (Projeto financiado CNPq/MS) no ambulatório de genética médica do Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian (HUMAP) , em Campo Grande-MS, notou-se alta prevalência das DO entre as doenças raras que são encaminhadas ao ambulatório. Representando mais de 30% dos casos ambulatoriais registrados entre os anos de 2023 e 2024. Compreender a epidemiologia das DO, a partir dos registros no projeto RARAS, em MS.O CAAE do projeto é 33970820.0.3096.0021. Foram analisados dados demográficos e acerca do diagnóstico das DO, coletados durante as consultas no ambulatório de genética médica do HUMAP, com um total de 18 pacientes classificados como portadores de DO, a partir do último estudo acerca de sua nosologia, divulgado em 2023.Dos 41 grupos de displasias ósseas registrados na nosologia de 2023, há doenças pertencentes a 9 desses grupos no ambulatório do HUMAP. Destes, 38,8% pertencem à osteogênese imperfeita, representando a classe com a maior quantidade de doenças dos pacientes. Logo após, as doenças de depósito lisossômico com envolvimento esquelético contribuem com 27,7% dos casos. Seguido pelo grupo das doenças do desenvolvimento desorganizado dos componentes esqueléticos, com aproximadamente 11% dos pacientes registrados. Os demais grupos apresentam-se com apenas 5,5% dos casos cada um, dos quais há o grupo dos distúrbios de mineralização óssea, a classe de síndromes do crescimento excessivo, o grupo da braquidactilia como parte das síndromes e a classe de hipoplasia de membros. Além disso, observou-se a epidemiologia dessas doenças, com 50% dos pacientes procedentes da capital, Campo Grande - MS, enquanto os demais são do interior. E também realizou-se a classificação acerca do diagnóstico dessas doenças, com aproximadamente 77,7% das displasias ósseas diagnosticadas no período pós-natal, 11,1% na triagem neonatal e 11,1% no pré-natal. Além da observação de que a maioria dos diagnósticos foram realizados apenas clinicamente, aproximadamente 38,8%.Portanto, mediante a expressiva parcela dentre as doenças raras, observa-se a importância de tais dados para a definição de um padrão epidemiológico das displasias ósseas em MS, permitindo a compreensão das doenças mais prevalentes, onde estão, como são diagnosticadas e quais as maiores demandas do estado.

P-170 - ANALYSIS OF GENOMIC ANCESTRY AND CHARACTERIZATION OF A NEW VARIANT IN MPS TYPE VII

ANDREZA JULIANA MOREIRA DA COSTA (LABORATÓRIO DE ERROS INATOS DO METABOLISMO, PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA E BIOQUÍMICA, INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS, UFPA), ISABEL CRISTINA NEVES DE SOUZA (SERVIÇO DE REFERÊNCIA EM DOENÇAS RARAS DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO BETTINA FERRO DE SOUZA, UFPA), RAIMUNDA HELENA FEIO (SERVIÇO DE REFERÊNCIA EM DOENÇAS RARAS DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO BETTINA FERRO DE SOUZA, UFPA (IN MEMORIAN)), LAURENT KETLEN LEÃO VIANA (LABORATÓRIO DE ERROS INATOS DO METABOLISMO, INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS, UFPA), MISLENE CISZ (LABORATÓRIO DE ERROS INATOS DO METABOLISMO, INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS, UFPA), CÉLIO LUIZ RAFAELLI (CASA DOS RAROS, INSTITUTO NACIONAL DE GENÉTICA MÉDICA POPULACIONAL, UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), FRANCIELE BARBOSA TRAPP (SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), KRISTIANE MICHELIN-TIRELLI (SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), ANA CAROLINA BRUSIUS-FACCHIN (SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), ALICE BRINCKMANN OLIVEIRA NETTO (SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), ANDRÉ SALIM KHAYAT (NÚCLEO DE PESQUISA EM ONCOLOGIA, HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JOÃO DE BARROS BARRETO E PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR, UFPA), NEY PEREIRA CARNEIRO DOS SANTOS (NÚCLEO DE PESQUISA EM ONCOLOGIA, HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JOÃO DE BARROS BARRETO E PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR, UFPA), ROBERTO GIUGLIANI (SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE. CASA DOS RAROS, INSTITUTO NACIONAL DE GENÉTICA MÉDICA POPULACIONAL, UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), LUIZ CARLOS SANTANA-DA-SILVA (LABORATÓRIO DE ERROS INATOS DO METABOLISMO, PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA E BIOQUÍMICA, INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS, UFPA. SRDR DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO BETTINA FERRO DE SOUZA, UFPA)

Mucopolysaccharidosis type VII (MPS VII) is a lysosomal storage disease caused by a deficiency of the 946,-glucuronidase enzyme, leading to the accumulation of glycosaminoglycans. MPS VII has an autosomal recessive inheritance pattern and occurs due to the occurrence of variants in the GUSB gene. Pathogenic variations frequent in specific ethnic groups explain the higher incidence in some groups due to the founder effect or endogamy. These variants are responsible for the expressive phenotype heterogeneity in MPS VII.This study aims to investigate the expression of the GUSB gene from a patient with MPS VII and a new mutation (p.Leu292Pro) to determine the pathogenicity of this variant. It also examines the ancestry of 5 MPS VII patients from Brazil in terms of Amerindian, African, and European genetic contributions.The ancestry analysis was performed on the DNA of peripheral blood in 5 MPS VII patients, using PCR multiplex followed by capillary electrophoresis. Four of them were homozygotes (p.Leu176Phe) and one was a compound heterozygote (p.Leu176Phe/p.Leu292Pro). The analysis used 61 INDEL markers to estimate European, African, and Amerindian ancestry. The peripheral blood of the 21 individuals (1 MPS VII patient and 20 control group), was collected for gene expression analysis. The extracted RNA was converted into cDNA to perform RT-qPCR. The genes GAPDH, ACTB, UBC, were the genes tested as a reference, being necessary for the evaluation of the values of expression of the analysed pathological gene: GUSB. Relative expression was calculated by the “threshold cycle (CT)” using the 2-deltaCT method. The following bioinformatics tools were used to evaluate the effects of the new variant p.Leu292Pro on the function of the GUSB protein: PolyPhen, SIFT, PROVEAN, Mutation Taster, HOPE. The statistical tests used for ancestry analysis were Kruskal-Walli´s test and a Z-score was used to compared the gene expression between groups.The analysis revealed varying proportions of ancestry markers proportion in the sample of MPS VII patients. The European contribution was more prominent and significantly different, with a mean of 52 for European and 20.4 for African (p=0.0031). Relative expression analysis by the 2-deltaCT method showed superior expression of the GUSB gene in the patient with MPS VII compared to the control group (CG). Compared to the median GC group, the MPS VII patient with the new variant has a value z-score of 0.88, with a p-value = 0.3. Regarding in silico prediction of the variant pathogenicity, the online tools determined the variant as deleterious or possibly deleterious.The Leu176Phe mutation may have originated in Europe. The expression for the GUSB gene in the MPS VII patient´s variant falls within the range of the control group´s distribution in this study. The p.Leu292Pro mutation is indicated as pathogenic, but its impact on the MPS VII phenotype still needs to be fully elucidated.

PÔSTER DESTAQUE

P-171 - EXPANDINDO A CONSCIENTIZAÇÃO SOBRE DOENÇAS RARAS POR MEIO DAS MÍDIAS SOCIAIS: A EXPERIÊNCIA DA REDE NACIONAL DE DOENÇAS RARAS

LAURA CORDEIRO MILKE (UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS), BIBIANA MELLO DE OLIVEIRA (HOSPITAL DE CLINICAS DE PORTO ALEGRE), JULIA CORDEIRO MILKE (HOSPITAL DE CLINICAS DE PORTO ALEGRE), MARIANA LOPES SANTOS (HOSPITAL DE CLINICAS DE PORTO ALEGRE), MONIQUE SARTORI BROCH (HOSPITAL DE CLINICAS DE PORTO ALEGRE), ANNANDA PINK HOLTZ (HOSPITAL DE CLINICAS DE PORTO ALEGRE), CLÁUDIA FERNANDES LOREA (HOSPITAL DE CLINICAS DE PORTO ALEGRE), ISADORA VIEGAS (HOSPITAL DE CLINICAS DE PORTO ALEGRE), CAMILA FERREIRA RAMOS (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROF. EDGAR SANTOS), ERLANE MARQUES RIBEIRO (HOSPITAL INFANTIL ALBERT SABIN), SANDRA OBIKAWA KYOSEN (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO), TÊMIS MARIA FÉLIX (HOSPITAL DE CLINICAS DE PORTO ALEGRE)

Embora sejam individualmente raras, as doenças raras (DR) impactam coletivamente milhões de pessoas em todo o mundo. Representando entre 5-8 mil condições com desafios únicos de diagnóstico e manejo, tais doenças geralmente carecem de informações acessíveis na literatura leiga. A Rede Nacional de Doenças Raras (RARAS) foi criada como uma colaboração inovadora de 40 instituições de saúde com o propósito de mapear o perfil epidemiológico das DR no Brasil. Ademais, um dos objetivos do projeto é ampliar a conscientização sobre DR.Relatar a criação e evolução das mídias sociais da RARAS de março de 2021 a dezembro de 2023 e medir seu alcance na divulgação de informações sobre DR. A metodologia empregada foi inovadora e colaborativa, envolvendo profissionais de saúde com expertise em diagnóstico e manejo de DR, juntamente a estudantes de graduação nas áreas da saúde e design gráfico que criaram conteúdo para o Facebook e Instagram. Resultados e alcance dessas mídias para o período estudado foram coletados através do Meta® Business. Criadas em 28 de fevereiro de 2021, Dia Mundial de Conscientização das Doenças Raras, as mídias da RARAS divulgaram um total de 320 postagens nas duas plataformas (Instagram e Facebook). O conteúdo divulgado nas mídias incluiu imagens e vídeos para conscientização sobre DR em geral, informações sobre doenças específicas, respostas aos seguidores sobre DR e acesso a serviços de saúde, publicações científicas realizadas pela RARAS, participação em eventos e ações da rede no país empregando linguagem acessível, visando a ampla compreensão do público em geral. Durante o período analisado, os perfis acumularam 3.825 (Instagram®) e 1.392 seguidores (Facebook®). A maioria dos seguidores eram brasileiros (96,1% e 97,3%), do sexo feminino (82,2% e 82,9%), com idade entre 35 e 44 anos (34,5% e 37,3%) e residia na cidade de São Paulo (10,2% e 10,3%). A página do Facebook atingiu 16.987 usuários e o Instagram, 40.410 neste período. A experiência da RARAS nas redes sociais evidencia a importância da colaboração multidisciplinar e o potencial destas plataformas para aumentar a sensibilização sobre as DR através de materiais precisos, acessíveis e atrativos. Além disso, a análise destaca a relevância da divulgação científica para a conscientização pública sobre DR no Brasil, o que pode levar à melhoria da assistência, à evolução das políticas públicas e ao empoderamento da comunidade de pessoas e familiares com DR.

P-172 - DOENÇAS GENÉTICAS ESQUELÉTICAS EM MATO GROSSO DO SUL(MS): UMA ANÁLISE CASUÍSTICA

MARIANA TESSI DE SOUZA (FAMED/UFMS), JOÃO PEDRO IGNÁCIO SANTOS (FAMED/UFMS), LIANE DE ROSSO GIULIANI (FAMED/UFMS)

As displasias esqueléticas, ou osteocondrodisplasias (OCDs), constituem um grupo extremamente heterogêneo formado por cerca de 771 doenças associadas a 552 genes que cursam com alterações ósseas (1). Existem várias formas de classificação das OCDs, que levam em consideração aspectos clínicos, fisiopatológicos, radiológicos e moleculares, formando um sistema de nosologia que na última atualização de 2023 conta com 41 grupos de doenças.Conceituar cada um dos grupos, apresentando seus principais representantes dentro das doenças genéticas raras, formas de tratamento e correlacionar com a análise casuística dos pacientes em MS. Este trabalho é resultado de uma pesquisa aprovada no Comitê de Ética intitulado “Genética Médica no Sistema Único de Saúde de Mato Grosso do Sul: uma análise clínico epidemiológica”, realizada no ambulatório de Genética Médica do Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian (HUMAP-UFMS). Foi realizado um estudo analítico retrospectivo de coorte avaliando dados de prontuários de 1213 pacientes atendidos no ambulatório de genética de 2006 a 2023. Foram incluídos na pesquisa pacientes com anomalias esqueléticas de origem genética que estivessem dentro de quatro grupos de interesse definidos pelos autores principais: condrodisplasias do FGFR3, distúrbios que levam à fragilidade óssea, doenças de depósito lisossômico(DDL´s) e displasias metafisárias. Uma vez autorizados por TCLE, foram coletados dados dos prontuários referentes a: iniciais do nome, número de prontuário, data de nascimento, sexo, naturalidade, diagnóstico, ano de início do acompanhamento, se havia ou não tratamento para aquela doença e evolução de tratamento. Nos pacientes de Osteogênese Imperfeita, foram levantados dados referentes ao número de ciclos de pamidronato realizados e número de fraturas por ano.Foi constatado que no período de 2003 a 2023 houve 64 pacientes portadores de OCDs no MS, contidas nos quatro grupos de interesse, provenientes de 21 cidades do estado de Mato Grosso do Sul. A capital Campo Grande detinha a maior parte dos pacientes (48,43%), enquanto os outros 51,56% estavam distribuídos no interior. 45,3% dos pacientes eram parte do grupo de distúrbios que levam à fragilidade óssea, 28,1% dos casos do grupo das DDL´s, 11% do grupo das condrodisplasias e 10,9% do grupo das displasias metafisárias. 7,8% dos pacientes vieram a óbito, sendo 80% deles do grupo das DDL´s. Em relação à distribuição por sexo, excetuando-se o grupo das doenças que levam à fragilidade óssea, houve um predomínio do sexo masculino nos portadores.É importante o agrupamento das OCDs, mesmo diante a heterogeneidade, de forma a estabelecer o fluxo diagnóstico e compreender a necessidade de cada um desses grupos no acompanhamento no serviço especializado, proporcionando um melhor prognóstico e qualidade de vida. Com importância da genética médica no diagnóstico precoce e aconselhamento genético.

P-173 - RELATO DE CASO: SÍNDROME PTERÍGEO POPLÍTEO COM AGENESIA FIBULAR, EXPANSÃO DO ESPECTRO CLÍNICO?

OLÍVIA RIZZATI (HOSPITAL DE REABILITAÇÃO DE ANOMALIAS CRANIOFACIAIS), NANCY M. KOKITSU-NAKATA (HOSPITAL DE REABILITAÇÃO DE ANOMALIAS CRANIOFACIAIS), SIULAN VENDRAMINI-PITTOLI (HOSPITAL DE REABILITAÇÃO DE ANOMALIAS CRANIOFACIAIS), LUIZA A. VIRMOND (HOSPITAL DE REABILITAÇÃO DE ANOMALIAS CRANIOFACIAIS), ANNA L. C. MATOS (HOSPITAL DE REABILITAÇÃO DE ANOMALIAS CRANIOFACIAIS), ROSELI M. ZECHI-CEIDE (HOSPITAL DE REABILITAÇÃO DE ANOMALIAS CRANIOFACIAIS)

A síndrome do Pterígeo Poplíteo (SPP) é uma condição genética rara, clinicamente caracterizada por pterígeo poplíteo associado a fissura orofacial, anomalias genitourinárias e de extremidades. Alterações de posição e limitação de movimento de membros inferiores podem ocorrer em função do pterígeo poplíteo. A SPP é causada por variantes patogênicas/provavelmente patogênicas específicas no gene IRF6, com possível mecanismo de ganho de função. Devido a sobreposição de sinais clínicos com a síndrome de Van der Woude, também causada por variantes neste mesmo gene, questiona-se sobre representarem uma única condição clínica com expressividade variável.Relato de Caso: Indivíduo do sexo masculino, nascido em 2023, segundo filho de casal não consanguíneo. Nasceu de parto cesáreo, 35 semanas, após gestação complicada por trombofilia venosa profunda materna, a qual requereu o uso de heparina. Ao nascimento foi observado fissura de lábio associada a alteração de membro inferior. Avaliação genético-clínica ao 8 meses de idade mostrou raiz nasal larga, anquiloblefaro à esquerda, pré-maxila hipoplásica, fissura de lábio, à esquerda, cicatriz de Keith à direita, fissura de palato e múltiplos frênulos gengivais no arco superior. Além disso, apresentava criptoquirdia e mancha café com leite na parte lateral de ambos os pés. O desenvolvimento neuropsicomotor foi adequado para a idade. De membros, apresentava encurtamento e encurvamento de membro inferior esquerdo com luxação de joelho, pterígeo poplíteo bilateral, pés tortos, sindactilia e braquidactilia 3-5 e pregas piramidais em 1º e 2º de pododáctilos bilateralmente. Raio-X de membros inferiores mostrou encurvamento de tíbia e agenesia de fíbula à esquerda. Os sinais clínicos foram indicativos de SPP e o sequenciamento de Sanger do éxon 4 do gene IRF6 mostrou a variante patogênica NM_006147.4(IRF6):c.250C>T, p.(Arg84Cys), em heterozigose.Discussão: A variante presente no probando é considerada um hotspot para a SPP, confirmando a hipótese clínica. Anomalias de membros inferiores são comumente observadas na SPP. No entanto, não foram encontrados relatos na literatura de agenesia de ossos longos como o caso apresentado neste estudo. Tal dado pode ser um achado adicional da SPP (expandindo o fenótipo), ser secundária a presença do pterígeo poplíteo (mecânico) ou relacionada a possível etiologia ambiental. Agenesia de fíbula unilateral no probando com SPP pode representar ampliação do fenótipo da síndrome. Estudos adicionais são necessários para melhor delineamento da SPP.

P-174 - REDE NACIONAL DE DOENÇAS RARAS: ANÁLISE DOS DADOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DE PACIENTES PORTADORES DE HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO EM UM SERVIÇO DE REFERÊNCIA DE DOENÇAS RARAS NO ESTADO DO MATO GROSSO DO SUL

MAYAHA BÁRBARA OLIVEIRA DO NASCIMENTO MACHADO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO MATO GROSSO DO SUL), LIANE DE ROSSO GIULIANI (UNIVERSIDADE FEDERAL DO MATO GROSSO DO SUL), POLIANA LEMES ARAÚJO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO MATO GROSSO DO SUL), JULIE DE SOUZA XAVIER (UNIVERSIDADE FEDERAL DO MATO GROSSO DO SUL), HENRIQUE LICO SOUZA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO MATO GROSSO DO SUL), MARIA JÚLIA COSTA E SILVA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO MATO GROSSO DO SUL), JOÃO PEDRO IGNÁCIO SANTOS (UNIVERSIDADE FEDERAL DO MATO GROSSO DO SUL), TÊMIX MARIA FÉLIX (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE)

O hipotireoidismo congênito (HC) é uma doença rara não genética, duas vezes mais frequente no sexo feminino. A produção insuficiente dos hormônios tireoidianos afeta principalmente a formação do Sistema Nervoso Central, podendo causar deficiência intelectual grave, falência do crescimento e distúrbios neurológicos como ataxia, incoordenação, estrabismo, movimentos coreiformes e perda auditiva neurossensorial. No Brasil, essa condição é triada pelo Teste do Pezinho, há mais de 30 anos, a fim de que os casos sejam diagnosticados precocemente e, por conseguinte, o tratamento seja instituído em tempo hábil, evitando sequelas futuras às crianças e suas famílias. No estado do Mato Grosso do Sul (MS) o diagnóstico é feito em tempo hábil na maioria dos casos. Analisar os dados clínicos e epidemiológicos de pacientes com diagnóstico confirmado de hipotireoidismo congênito que participaram da coleta prospectiva do inquérito da Rede nAcional de doençAs raRAS (RARAS) realizada no SRTN-IPED-APAE Campo Grande entre 2023 e 2024.Foi realizada uma pesquisa epidemiológica transversal de aspecto observacional, prospectiva do RARAS (Projeto com financiamento CNPq/DECIT/MS), realizada no SRTN-IPED-APAE Campo Grande. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMS com o n° do CAAE 33970820.0.3096.0021/ Parecer n°6.455.637. Os dados foram coletados a partir dos prontuários eletrônicos e físicos dos pacientes com diagnósticos confirmados de hipotireoidismo congênito, atendidos entre 2023 e 2024. Foi realizada coleta de 124 pacientes na APAE Campo Grande, sendo 75 portadores de hipotireoidismo congênito. Destes pacientes, 64,4% são do sexo feminino e 35,6% do sexo masculino, 61,3% são pardos, 28% são brancos e 10,7% são amarelos, estão divididos territorialmente em mesorregiões: Centro-Norte com 40% (sendo 21 casos em Campo Grande), Sudoeste com 34,7%, Leste com 14,6% e Pantanais com 10,7%. Segundo o questionário socioeconômico (ABEP), foram divididos nas classes: C2 45,3%, D-E 26,7%, C1 16%, B2 10,7% e B1 1,3%. O diagnóstico foi confirmado, em todos os casos, pelo programa de triagem neonatal, através do método bioquímico de análise: Soro - quimioluminescência e Papel filtro - fluorimetria. 82,6% dos pacientes não apresentam comorbidade associada. Destes, apenas 1 paciente não faz uso do tratamento medicamentoso com levotiroxina sódica. Referente a internações, apenas 38,7% passaram por hospitalização.Os dados do presente estudo mostram a abordagem e o manejo dos pacientes com HC no SRTN do estado do MS, evidenciando estar de acordo com os estudos semelhantes em outros serviços do Brasil. Concluímos, portanto, que há um predomínio no sexo feminino (corroborando com os dados estatísticos nacionais), entre os pardos, situados majoritariamente na capital do estado, com classe socioeconômica C2. Observamos que a triagem neonatal está sendo eficaz para o diagnóstico e tratamento precoce dos pacientes, contribuindo para baixa quantidade de internações.

P-175 - SÍNDROME DE COFFIN-SIRIS EM RECÉM NASCIDO: RELATO DE CASO DE UMA DOENÇA DETECTADA PRECOCEMENTE

LUIZA ARAÚJO DE FRANÇA (FACULDADE PERNAMBUCANA DE SAÚDE), JOSELITO SOBREIRA FLLHO (INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROF. FERNANDO FIGUEIRA), MARIA FERNANDA LYRA BABOSA (FACULDADE PERNAMBUCANA DE SAÚDE), MARIANE BIONE ALVES DE LIMA LAURETINO (INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROF. FERNANDO FIGUEIRA), MARINA MIGNAC MONTEIRO DA CUNHA MELO (FACULDADE PERNAMBUCANA DE SAÚDE), PAULA TEIXEIRA LYRA (INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROF. FERNANDO FIGUEIRA), ROMERO PASSOS ÁVILA FILHO (FACULDADE PERNAMBUUCANA DE SAÚDE)

A síndrome de Coffin-Siris (CSS) é uma doença genética rara que se apresenta com manifestações congênitas ou tardias. Seu acometimento decorre de mutações nos genes que codificam o complexo BAF (Brahma associated factor), responsável pela monitorização das etapas de replicação e crescimento celular. Até 2014 apenas 80 casos haviam sido relatados mundialmente. Já em 2021, 208 casos foram descritos, com predomínio no sexo feminino. O quadro clínico da CSS é diverso, e sua principal alteração é a aplasia/hipoplasia na unha do quinto quirodáctilo. Além desse achado, são encontrados fácies sindrômica, hipertricose e cabelos esparsos e ralos, atraso de desenvolvimento e hipotonia central. Recém-nascida pré-termo com 6 dias de vida e histórico de hipóxia e icterícia neonatal é admitida por desconforto respiratório. Evoluiu com distensão abdominal e regurgitações. À avaliação genética: peso abaixo do percentil 1, microssomia, fácies infiltrada, ponte nasal deprimida, base nasal larga, hipertricose dorsal, baixa implantação frontal de cabelos e sobrancelhas grossas. Além disso, foi evidenciada laringomalácia e anomalia anorretal. Realizado ecocardiograma transtorácico com achados de hipertensão pulmonar arterial e persistência do canal arterial sem repercussão hemodinâmica. Após estabilização, paciente recebeu alta hospitalar. Foi realizado sequenciamento completo do genoma, com resultado positivo para CSS, com a variante c.3508_3511dup no éxon 12 do gene ARID1B em heterozigose. Foi readmitida com história de febre e desconforto respiratório. Aos 6 meses, ainda no internamento, recebeu diagnóstico de pneumonia e evoluiu para óbito. Os primeiros casos de CSS foram relatados em 1970, diante de três pacientes do sexo feminino com quadro de retardo mental, dificuldade de crescimento e aplasia/hipoplasia das unhas do quinto quirodáctilo. Contudo, a etiologia genética foi detectada apenas em 2012. O diagnóstico é realizado pela análise de painel multigênico, dentre os principais genes afetados temos: ARID1A, ARID1B, ARID2, DPF2, SMARCA4, SMARCB1, SMARCE1, SOX11. A CSS é classificada em 12 tipos, de acordo com o gene afetado, sendo o tipo 1, causado pela alteração do ARID1B, a encontrada no caso, responsável por até 76% dos casos. Essas mutações genéticas levam a um distúrbio no complexo de BAF, parte do switch/sacarose, resultando em transtornos do neurodesenvolvimento. Nesse sentido, há a interrupção da atividade genética e dos processos celulares. Atraso do neurodesenvolvimento e comprometimento intelectual são características marcantes da síndrome. Além disso, como no caso relatado, anormalidades cardíacas, genitourinárias, gastrointestinais e fácies sindrômica também podem ser relatadas. Por ser uma doença rara, existem poucos estudos acerca da CSS. Então, torna-se relevante a descrição do caso a fim de ampliar a literatura sobre este assunto e contribuir para um diagnóstico precoce e intervenção terapêutica oportuna.

P-176 - RNAS LONGOS NÃO CODIFICANTES COMO MODIFICADORES DE FENÓTIPO NOS ERROS INATOS DO METABOLISMO: HULC E A FENILCETONÚRIA

JULIANA CRISTINE FONTANA (LABORATÓRIO BRAIN, CENTRO DE PESQUISA EXPERIMENTAL, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE, PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR, UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), IDA VANESSA DOEDERLEIN SCHWARTZ (LABORATÓRIO BRAIN, CENTRO DE PESQUISA EXPERIMENTAL, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE, PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR, UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), FERNANDA SPERB-LUDWIG (LABORATÓRIO BRAIN, CENTRO DE PESQUISA EXPERIMENTAL, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE, PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR, UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL)

O RNA longo não codificante (lncRNA) HULC, codificado pelo gene de mesmo nome, é caracterizado na literatura por sua superexpressão em hepatocarcinomas. O papel funcional dos lncRNAs em distúrbios metabólicos hereditários ainda é pouco estudado. Genes modificadores de fenótipo vêm sendo estudados na fenilcetonúria (PKU) e recentemente foi sugerido que o lncRNA HULC pode ter influência sobre a fenilcetonúria, uma vez que regula a enzima PAH, aumentando a atividade de acordo com o genótipo, possibilitando assim a modulação de fenótipo.Identificar variantes no gene HULC que possam ser modificadoras de fenótipo em indivíduos com PKU.Foram incluídos 40 pacientes previamente diagnosticados com PKU. O DNA dos pacientes foi amplificado por reação em cadeia da polimerase para os 2 éxons do gene HULC, seguido de sequenciamento pelo método de Sanger e análise pelo software Chromas (Technelysium). A plataforma ECR Browser foi utilizada para avaliação da conservação do gene HULC em diferentes organismos. A região referente ao gene HULC utilizada foi chr6:8652442-8654080, na versão hg19 do genoma humano.Até o momento, 5 pacientes foram analisados. Um paciente apresentou o polimorfismo de nucleotídeo único NC_000006.12:g.8652345C>T em heterozigose no gene HULC. A frequência alélica dessa variante no banco de dados gnomAD é de 0,359 e de 0,387 no banco brasileiro ABraOM, e não há significado clínico reportado na base de dados ClinVar. O paciente possui a variante patogênica c.745C>T (p.Leu249Phe) em homozigose no gene PAH, com classificação clínica e molecular de PKU leve. Pacientes com esta variante apresentam variabilidade fenotípica, com apresentação de forma leve ou clássica, e a ação de modificadores de fenótipo poderia justificar tais diferenças. Os dados obtidos através do ECR Browser demonstraram conservação evolutiva mais recente, onde chimpanzés e macacos rhezus apresentam identidades de 99% e 93%, respectivamente. Em bovinos a identidade é de aproximadamente 70% e, mesmo em outras espécies de mamíferos, como ratos e camundongos, não houve identidade de regiões conservadas. A análise de conservação destacou relação somente entre os genomas da ordem dos primatas, a qual pertence o Homo sapiens.Esta é a primeira coorte que visa analisar o gene HULC em humanos para avaliar a correlação entre o genótipo e o fenótipo de pacientes com PKU. A variante NC_000006.12:g.8652345C>T identificada em HULC contribui para o risco de câncer de fígado em indivíduos com vírus Epstein-Barr, no entanto, não há dados com relação a outros distúrbios. Salienta-se a necessidade de estudos com o gene HULC para compreensão da influência deste lncRNA na expressão do fenótipo de pacientes com PKU e outros distúrbios metabólicos. Apoio: FIPE-HCPA.

P-177 - CARACTERIZAÇÃO CLÍNICO EPIDEMIOLÓGICA DOS PACIENTES ATENDIDOS NO AMBULATÓRIO DE GENÉTICA MÉDICA DO HOSPITAL SÃO LEOPOLDO MANDIC, CAMPINAS, SP.

JULIA DE LIMA CONEGLIAN (FACULDADE SÃO LEOPOLDO MANDIC), RAFAELLA TRAVAGIM DA SILVA (FACULDADE SÃO LEOPOLDO MANDIC), KARINA ANTERO ROSA RIBEIRO (FACULDADE SÃO LEOPOLDO MANDIC), ANA MONDADORI DOS SANTOS (FACULDADE SÃO LEOPOLDO MANDIC)

Individualmente as Doenças Raras afetam um número restrito de indivíduos, no entanto, quando agregadas, representam um impacto significativo, atingindo cerca de 10% da população e constituindo um desafio de saúde pública. No Brasil, é estimado que existam de 13 a 15 milhões de indivíduos afetados por essas condições. A escassez de dados epidemiológicos sobre essas condições dificulta o planejamento e a execução de políticas públicas.Caracterizar, do ponto de vista clínico-epidemiológico, os pacientes atendidos em um ambulatório geral de genética médica.Estudo transversal retrospectivo quantitativo dos pacientes atendidos, presencialmente, no período de 14 de janeiro de 2022 à 14 de janeiro de 2023 no ambulatório de genética médica do Hospital São Leopoldo Mandic, na cidade de Campinas/SP.Dos 42 pacientes atendidos no período do estudo, 4 foram excluídos por terem sido atendidos via tele-consulta, restando 38 pacientes, todos procedentes do estado de São Paulo, com predomínio da região de saúde metropolitana de Campinas,SP. A maior parte dos encaminhamentos derivou de pediatras ou neurologistas, com predomínio de pacientes do sexo masculino e crianças abaixo dos 10 anos. Os motivos para os encaminhamentos foram (1) causas genéticas: anomalias congênitas múltiplas (n = 31, 81,6%), EIM (n = 1), deficiência intelectual (n = 3) e (2) causas não genéticas: aconselhamento pré concepcional (n = 1), dermatopolimiosite (n = 1) e malformação isolada (n=1). Do total de 31 casos de anomalias congênitas, 7 deles tiveram a confirmação diagnóstica, dentre elas: 3 pacientes com anomalias cromossômicas (1 trissomia do 18 e 2 trissomias do 21) e 4 possuíam alterações de etiologia gênica (acondroplasia, hipofosfatasia, síndrome de Beck-Fahrner e distrofia muscular de Duchenne). Os achados clínicos levantaram a suspeita diagnóstica em outros 14 pacientes, entretanto, a confirmação/exclusão diagnóstica está na dependência da realização de testes genéticos. Outros 10 pacientes ainda permanecem sem hipótese diagnóstica específica. Espera-se que a avaliação da coorte local dos pacientes/familiares em busca de diagnóstico de doenças raras possibilite a caracterização clinico-epidemiológica do ambulatório e à partir dela, o planejamento e desenvolvimento de políticas públicas locais voltadas ao atendimento e diagnóstico desses pacientes.

P-178 - TRENDS IN HOSPITAL ADMISSIONS AFTER THE IMPLEMENTATION OF EXPANDED NEWBORN SCREENING IN THE CITY OF SÃO PAULO

DERNIVAL DANTAS DIAS JUNIOR (USP), ISABELA DORNELES PASA (USP), RACHEL SAYURI HONJO (USP), GUILHERME LOPES YAMAMOTO (USP), DEBORA ROMEO BERTOLA (USP), CHONG AE KIM (USP), ÉRIKA PRISCILA MACHADO (USP), LAÍS SANDOVAL LOUREIRO (USP), GABRIELA YUMI GOTO SALTI (USP)

Newborn screening (NBS) programs aim to identify newborns with serious, treatable disorders in order to facilitate early intervention and prevent adverse outcomes. In Brazil, the national basic NBS program includes tests for only seven genetic conditions, in addition to toxoplasmosis. In the city of São Paulo, NBS was expanded in the year of 2021: Tandem Mass Spectrometry - that evaluates the profiles of amino acids and acylcarnitines - and quantifications of TRECs (T-cell Receptor Excision Circles)/KRECs (Kappa-deleting Recombination Excision Circles) are performed for all individuals born in the municipal health network. The results are usually focused on 27 treatable inborn errors of metabolism (IEM) and inborn errors of immunity (IEI), but in symptomatic babies or those admitted to a neonatal intensive care unit (ICU), the results are expanded to 50 conditions. The expansion of the NBS program can significantly influence the public health network and its impacts must be assessed in the planning of public policiesTo compare the profile of hospitalizations due to inborn metabolic and immune disorders before and after the implementation of the expanded NBSDescriptive study using secondary data from SIH-SUS. Hospitalizations due to IEM and IEI were tracked by the ICD-10 codes and divided in two periods of time: 2018-2020 and 2021-2023, corresponding to before and after the expansion of NBSDuring the 2018-2020 period, the city of São Paulo registered 1,998,855 hospitalizations, of which 86 (4.3e-5) were due to IEM and 101 (5.05e-5) were due to IEI. After the implementation of the expanded NBS, in the period of 2021-2023, 1,960,625 hospitalizations were notified, of which 90 (4.5e-5) were due to IEM and 2,755 (1.4e-3) were due to IEI. There was a significant increase ($p < 0.00001$ on Fisher´s exact test) in hospitalizations with the diagnosis of IEI, although this did not occur in hospitalizations due to IEMA limitation of this study is the use of secondary data. SIH-SUS covers only hospitalizations in state-funded networks, with 70-80% coverage. It faces issues with data validity due to poor medical record information, ICD coding problems, and underreporting. Despite these flaws, studies show SIH-SUS provides satisfactory data quality, emphasizing the need for further research in this area. Our data showed a significant increase in Hospitalizations between the periods evaluated in the study, although we can infer a relationship between this increase and the expansion of neonatal screening, it is not possible to rule out other factors that may be related to this increase, such as the increase in knowledge related to immunodeficiencies, the COVID pandemic, hospitalizations for immunoglobulin infusion, and a greater availability of genetic tests. Therefore, more studies on the topic are necessary to better understand the impact of the expansion of neonatal screening on hospitalizations

P-179 - CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA DA SÍNDROME DE WAARDENBURG

LETÍCIA AKEMI OKUDA (FACULDADE SÃO LEOPOLDO MANDIC), 8288,JÚLIA PELLIZZARI (FACULDADE SÃO LEOPOLDO MANDIC), 8288,MARIA JÚLIA ABRANCHES BRITTO DE PAULA CALDERONI (FACULDADE SÃO LEOPOLDO MANDIC), 8288,THAÍS SUEMI OKUDA (FACULDADE SÃO LEOPOLDO MANDIC), 8288,LAURA CAMPOS LOPES (FACULDADE SÃO LEOPOLDO MANDIC), 8288,THATYANA FAJARDO NOGUEIRA JACOT (FACULDADE SÃO LEOPOLDO MANDIC), JULIA DE LIMA CONEGLIAN (FACULDADE SÃO LEOPOLDO MANDIC), 8288,PIETRA ROLIM GONÇALVES ABRANTES (FACULDADE SÃO LEOPOLDO MANDIC), KARINA ANTERO ROSA RIBEIRO (FACULDADE SÃO LEOPOLDO MANDIC), ANA MONDADORI DOS SANTOS (FACULDADE SÃO LEOPOLDO MANDIC)

A síndrome de Waardenburg, frequentemente associada a surdez congênita, é uma condição rara (1:42.000 indivíduos/mundo), de origem genética autossômica dominante e que apresenta penetrância incompleta. Em função da ocorrência de formas variantes em alguns dos genes (EDN3, EDNRB, MITF, PAX3, SNAI2 e SOX10) relacionados a formação dos melanócitos, responsável pela pigmentação da pele, cabelos, dos olhos e também pela formação do ouvido interno, pode haver uma distribuição anormal dos melanócitos durante a embriogênese, resultando em áreas de hipopigmentação em cabelo, íris, pele e surdez. O presente estudo tem como objetivo relatar um caso da síndrome de Waardenburg e evidenciar a importância do rastreio de malformações. Apresentamos um relato de caso com diagnóstico clínico da síndrome de Waardenburg.Lactente, feminino, 2 meses, encaminhada ao ambulatório de genética para investigação por dismorfismos faciais e cardiopatia congênita. Filha de casal não consanguíneo com recorrência de alterações auditivas pelo lado paterno. Gestação sem intercorrências, nascida a termo. Após o nascimento, identificado mancha hipocrômica em cabelos e hipertelorismo ocular. Triagem auditiva unilateral e teste de cardiopatia crítica, alterados. Ecocardiograma evidenciou comunicação interatrial múltipla. Ao exame físico apresentava-se com antropometria adequada, mancha hipocrômica em cabelos, heterocromia de íris, distopia cantorum, hipertelorismo ocular, ponte nasal baixa, narinas antevertidas. Para além do diagnóstico precoce e a intervenção auditiva em tempo oportuno, essenciais para o desenvolvimento psicológico e intelectual das crianças com essa condição, as famílias dos portadores da Síndrome de Waardenburg também devem ser encaminhadas para o serviço de aconselhamento genético. Exames moleculares complementares poderão estabelecer, no futuro, se há correlação genética associada a cardiopatia congênita. O olhar atento dos profissionais da atenção primária aos recém nascidos e/ou crianças, ao longo dos primeiros meses de vida, que tenham hipopigmentação de cabelos, olhos ou pele, tem um papel crítico no seguimento adequado dos portadores da Síndrome de Waardenburg.

PÔSTER DESTAQUE

P-180 - SEQUENCIAMENTO COMPLETO DE GENOMA VERSUS SEQUENCIAMENTO COMPLETO DE EXOMA EM PEDIATRIA

DANIEL ALMEIDA DO VALLE (HOSPITAL PEQUENO PRÍNCIPE), BEATRIZ DE HARO FIGUEIREDO (UNIVERSIDADE POSITIVO), GIANNA CATTONI ARALDI (UNIVERSIDADE POSITIVO), GIOVANA POMIN BARROS SACHETIM (UNIVERSIDADE POSITIVO), ISABELLA MACHADO BARBY (UNIVERSIDADE POSITIVO), LISSA AYUMI AIHARA (UNIVERSIDADE POSITIVO), MARIANA ROMITI FERREIRA (UNIVERSIDADE POSITIVO), MARA LÚCIA SCHMITZ FERREIRA SANTOS (HOSPITAL PEQUENO PRÍNCIPE), MICHELLE SILVA ZENY (HOSPITAL PEQUENO PRÍNCIPE), JOSIANE DE SOUZA (HOSPITAL PEQUENO PRÍNCIPE), GRUPO PROJETO GENOMAS RAROS ()

O sequenciamento amplo de nova geração (NGS) resultou em uma revolução na investigação genética de doenças. Diferentes técnicas podem ser utilizadas, cada qual apresenta vantagens e desvantagens, ressaltando cobertura, identificação de análise de variantes inesperadas, o custo e tempo de análise.Determinar variáveis com valor preditivo positivo para o sequenciamento completo do genoma (WGS) na pediatria frente ao sequenciamento completo de Exoma (WES). Realizou-se um estudo transversal, de pacientes do Hospital Pequeno Príncipe que realizaram os sequenciamentos completos de genoma e/ou de exoma no período de janeiro de 2021 a julho de 2023. Os dados coletados são referentes às características e sintomas dos participantes que motivaram o exame, para classificá-los em grupos definidos pelos sistemas afetados.Foram avaliados 308 pacientes, sendo 199 de WES e 109 de WGS. Dentre os pacientes avaliados, o WES apresentou positividade em 43,7% dos casos e o WGS, 56,9% Houve diferença significativa na positividade do WGS frente ao WES nos distúrbios de crescimentos (43,1% vs. 19,8%, p<0.001), alterações craniofaciais (33,9% vs. 18.7%, p=0.030), neurológicas (89,9% vs. 76,8%, p=0,005) e oftalmológicas (32,1% vs. 20,7%, p=0,038). Outras condições não apresentaram aumento de taxa de positividade entre os grupos. Houve identificação de variantes adicionais em 35.9% dos pacientes com WGS, contra 6.7% dos pacientes que realizaram WES (p<0.001). A identificação de Variante de Significado Incerto (VUS) ocorreu em 55.3% dos pacientes que realizaram WGS contra 15.2% dos pacientes que realizaram WES (p<0.001%).A taxa de positividade do WGS foi superior ao WES, porém houve também aumento de identificação de mais de uma variante e VUS. Paradoxalmente, a taxa de positividade não foi motivada por mais identificação de variantes intrônicas, mas sim de variantes localizadas em exons. A diferença entre os testes foi especialmente relevante para pacientes com distúrbios de crescimento, alterações craniofaciais, neurológicas e oftalmológicas e deve ser levada em consideração na investigação de pacientes com essas características, em conjunto com os custos financeiros, emocionais e tempo para entrega do resultado.

Pôster

P-181 - SPG61 COMO DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE ATROFIA MUSCULAR ESPINHAL DISTAL COM DESCONFORTO RESPIRATÓRIO (SMARD) – O AMPLO ESPECTRO CLÍNICO DAS AXONOPATIAS

EDUARDO DA SILVA PEREIRA (HOSPITAL INFANTIL DR. JUVÊNCIO MATTOS), BEATRIZ GASPAR MIRANDA (HOSPITAL INFANTIL DR. JUVÊNCIO MATTOS), ELIS VANESSA DE LIMA SILVA (HOSPITAL INFANTIL DR. JUVÊNCIO MATTOS), MARIA JULIANA RODOVALHO DORIQUI (MATERNIDADE DE ALTA COMPLEXIDADE DO MARANHÃO)

A atrofia muscular espinhal com desconforto respiratório (SMARD) é caracterizada por fraqueza muscular distal progressiva, hipotonia, arreflexia, desconforto respiratório precoce, devido a degeneração de motoneurônios no corno anterior da medula, sendo causada por variantes bialélicas no gene IGHMBP2. Recentemente, foram reportadas cerca 6 famílias com variantes bialélicas no gene ARL6IP1, com fenótipo variando desde Paraplegia Espástica 61 (SPG61), até quadros graves de hipotonia global grave de início neonatal, acompanhada de desconforto respiratório precoce, e prognóstico reservado.Relatar caso de paciente com variante de perda de função em homozigose no gene ARL6IP1 com fenótipo SMARD-like.Paciente do sexo feminino, 7 meses, com quadro de desconforto respiratório, cianose ao chorar, hipotonia, fraqueza muscular de predomínio distal, com mãos em garra e pé torto, desde o nascimento e importante atraso de desenvolvimento motor, nunca tendo alcançado sustento cefálico parcial. É filha de casal não consanguíneo hígido, sem casos semelhantes na família e sem história de intercorrências perinatais. O exame físico na apresentação era notável por microcefalia, fendas palpebrais amplas, olhos fundos, orelhas proeminentes, dispneia com tiragem subcostal importante e respiração paradoxal, fasciculação de língua, hipotonia global, principalmente distal, com mãos em garra, quirodáctilos afilados, pé cavo a esquerda, com pododáctilos com clinodactilia, afilados. Força em membros superiores proximal grau 3, distal grau 1, em membros inferiores grau <3, pior distal e arreflexia global. Paciente realizou eletroneuromiografia indicando lesão de corno anterior da medula/neurônio motor inferior. Tomografia de crânio sugerindo simplificação giral com gradiente anterior. Devido a suspeita inicial de SMARD, foi solicitado painel NGS de doenças neuromusculares que não evidenciou alterações que justificassem o quadro clínico. Sendo solicitado sequenciamento completo de exoma o qual evidenciou variante patogênica em homozigose no gene ARL6IP1 (NM_015161.3): c.309_310delAA (p.Arg104Ilefs*3), compatível com diagnóstico de Paraplegia espástica 61.As paraplegias espásticas hereditárias (SPGs) são um grupo de condições neurodegenerativas hereditárias, com marcada heterogeneidade fenotípica e genética, cuja fisiopatologia envolve degeneração axonal do trato corticoespinhal. A maioria dos casos de SPGs são causados por variantes em genes relacionados a geração e organização do retículo endoplasmático (RE). O gene ARL6IP1 codifica uma proteína fundamental para manter a estrutura e as funções do RE, levando a fenótipos variados desde SPG complicada, até uma síndrome de corno anterior com desconforto respiratório, como no caso relatado, reforçando que as SPGs, atrofias musculares espinhais distais e Neuropatias Motoras Hereditárias em geral, apresentam sobreposição clínica, genética e fisiopatológica importante.

PÔSTER DESTAQUE

P-182 - COMET POST HOC ANALYSIS: EFFICACY OF LONG-TERM AVALGLUCOSIDASE ALFA (AVA) IN SUBGROUPS OF PATIENTS WITH LATE-ONSET POMPE DISEASE (LOPD)

ANTONIO TOSCANO (DEPARTMENT OF CLINICAL AND EXPERIMENTAL MEDICINE, REFERENCE CENTER FOR RARE NEUROMUSCULAR DISORDERS, UNIVERSITY OF MESSINA), PRIYA KISHNANI (DUKE UNIVERSITY MEDICAL CENTER), MAZEN DIMACHKIE (UNIVERSITY OF KANSAS MEDICAL CENTER, DEPARTMENT OF NEUROLOGY), BENEDIKT SCHOSER (FRIEDRICH-BAUR-INSTITUTE, DEPARTMENT OF NEUROLOGY, LMU KLINIKUM), SABRINA SACCONI (NEUROMUSCULAR DISEASES CENTRE, DEPARTMENT OF CLINICAL NEUROSCIENCES, UNIVERSITY HOSPITAL OF NICE (CHU)), DIAZ-MANERA JORDI (JOHN WALTON MUSCULAR DYSTROPHY RESEARCH CENTRE, NEWCASTLE UNIVERSITY AND NEWCASTLE HOSPITALS NHS FOUNDATION TRUST), ROBERTS MARK (SALFORD ROYAL NHS FOUNDATION TRUST), PAULO VICTOR SOUZA (UNIFESP), NADINE VAN DER BEEK (CENTER FOR LYSOSOMAL AND METABOLIC DISEASES, DEPARTMENT OF NEUROLOGY, ERASMUS MC UNIVERSITY MEDICAL CENTER), CRISTIANE RODRIGUES (SANOFI), NICOLE ARMSTRONG (SANOFI), MAGALI PERIQUET (SANOFI), NATHAN THIBAULT THIBAULT (SANOFI), OLIVIER HUYNH-BA (SANOFI)

COMET (NCT02782741) is a phase 3 trial comparing the efficacy and safety of avalglucosidase alfa (AVA) and alglucosidase alfa (ALG) in treatment-naïve patients with late-onset Pompe disease (LOPD). To explore the efficacy of long-term AVA in subgroups of patients with LOPD via a post hoc analysis.After a 49-week primary analysis period (PAP), patients could enter an extended treatment period (ETP). 100 patients enrolled and were randomized to AVA (n 51) or ALG (n 49). All patients from the AVA-arm continued and 44 patients in the ALG-arm switched to AVA in the ETP. Post hoc subgroup analyses explored the effects of baseline characteristics on efficacy outcomes from baseline to Week 145. Subgroups and analyses included: 1) the impact of baseline age (greater than or equal to 18 to less than 45y, greater than or equal to 45y) on the change in 6-minute walk test (6MWT) distance and upright forced vital capacity (FVC) % predicted, 2) the impact of baseline 6MWT (less than 403.5, greater than or equals to 403.5 m) on the change in FVC % predicted, and 3) the impact of baseline FVC % predicted (less than 55, greater than or equals to 55%) on the change in 6MWT distance. Mean estimates (95% CI) were calculated from linear mixed effects models stratified by treatment group. Overall, the change from baseline to Week 145 was stable or improved for all subgroups analyzed for the different outcomes. Statistically significant changes were observed for the change in 6MWT distance in two subgroups: 1) younger patients in the AVA-arm had a significant improvement from baseline to Week 145 (9.8 [4.4,15.1] m, p 0.0004) and 2) AVA-arm patients with baseline FVC greater than or equals to 55% had a significant improvement from baseline to Week 145 (6.8 [2.4,11.2] m, p 0.0026). Changes over time remain stable in all other subgroups with nonsignificant p values. These data indicate that the positive changes seen during treatment with AVA are not driven by any subgroup and demonstrate that AVA is effective in patients with varying baseline characteristics.

P-183 - INVESTIGAÇÃO CLÍNICO-GENÉTICA DE ARRITMIAS CONGÊNITAS RARAS: UM RELATO DE CASOS FAMILIARES

DAVI CARNEIRO GERALDO (INSTITUTO DE BIOFÍSICA CARLOS CHAGAS FILHO - UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO, FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO), TAIS HANAE KASAI-BRUNSWICK (CENTRO NACIONAL DE BIOLOGIA ESTRUTURAL E BIOIMAGEM (CENABIO), INSTITUTO NACIONAL DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA EM MEDICINA REGENERATIVA), KEYLA CRISTINY DA SILVA COUTINHO (INSTITUTO DE BIOFÍSICA CARLOS CHAGAS FILHO - UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO), MARIA LUIZA GONÇALVES DE LIMA (INSTITUTO DE BIOFÍSICA CARLOS CHAGAS FILHO - UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO), ADRIANA BASTOS CARVALHO (INSTITUTO DE BIOFÍSICA CARLOS CHAGAS FILHO - UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO, INSTITUTO NACIONAL DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA EM MEDICINA REGENERATIVA), EDUARDO BACK STERNICK (HOSPITAL GOVERNADOR ISRAEL PINHEIRO - INSTITUTO DE PREVIDÊNCIA DOS SERVIDORES DO ESTADO DE MINAS GERAIS), ANTONIO CARLOS CAMPOS DE CARVALHO (INSTITUTO DE BIOFÍSICA CARLOS CHAGAS FILHO - UFRJ, INSTITUTO NACIONAL DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA EM MEDICINA REGENERATIVA, CENTRO NACIONAL DE BIOLOGIA ESTRUTURAL E BIOIMAGEM (CENABIO))

O diagnóstico genético tem contribuído na prática cardiológica desde a identificação etiológica até a escolha de um tratamento gene-específico. Um exemplo são as canalopatias, um grupo de doenças raras relacionadas a variantes nos genes dos canais iônicos responsáveis pela atividade elétrica do coração. A Síndrome de Jervell e Lange-Nielsen (JLNS) é uma canalopatia do canal de potássio, autossômica recessiva, com prevalência de 1-6:1.000.000, apresenta o prolongamento do intervalo QT-corrigido (QTc) ao eletrocardiograma (ECG), podendo levar a episódios de Taquicardia Ventricular Polimórfica e morte súbita, além de surdez bilateral neurossensorial. Neste relato, apresentamos a investigação clínico-genética de dois pacientes com JLNS.Paciente pediátrico foi diagnosticado com perda auditiva bilateral neurossensorial no primeiro ano de vida, com implante coclear aos 16 meses. Permaneceu sem investigação cardiológica até que, aos 3 anos, sofreu episódio de síncope sem pródromos relacionada ao esforço. Encaminhado para atendimento hospitalar, foi verificado prolongamento do intervalo QTc (667ms) ao ECG e observada Taquicardia Ventricular Polimórfica à monitorização. A partir da história clínica, foi iniciada investigação para JLNS, com alta probabilidade ao Score de Schwartz (6 pontos). No sequenciamento por Sanger dos genes KCNQ1 e KCNE1 foram encontradas duas variantes: (i) KCNQ1, a variante NM_000218.2(KCNQ1):c.1394-2A>G (sítio de splicing), em homozigose, classificada segundo critérios do American College of Medical Genetics and Genomics como patogênica, (ii) KCNE1, a variante de sentido trocado NM_000219.6(KCNE1):c.112A>G (p.Ser38Gly), em heterozigose, benigna. Foi então iniciado aconselhamento genético em cascata a partir dos carreadores do probando. Um recém-nascido, primo de segundo grau do probando, foi encaminhado ao nosso grupo com suspeita de JLNS por surdez precoce. Foi realizado ECG de rastreio ainda durante a investigação da perda auditiva, com intervalo QTc de 551ms, e iniciado tratamento com propranolol. A JLNS foi confirmada por Sanger, encontrando-se as mesmas variantes do probando. O paciente encontra-se clinicamente estável, com implante coclear e manejo com betabloqueador, mas apresentou dois episódios de lipotimias no último ano. Ao todo, foram sequenciados 28 familiares em cascata, com 15 carreadores da variante patogênica KCNQ1 (em heterozigose). O caso reforça que a consanguinidade está fortemente relacionada a herança recessiva, como a JLNS. Tanto o probando quanto o segundo paciente são filhos de relações entre primos. Isso ratifica a importância do aconselhamento pré-concepcional, principalmente em relacionamentos consanguíneos. Além disso, em ambos a clínica inicial dos pacientes foi a surdez precoce, e não eventos cardíacos, demonstrando a necessidade de acompanhamento cardiológico de triagem nesses pacientes. O diagnóstico genético contribui para confirmar a suspeita clínica e possibilitar o aconselhamento em familiares.

P-184 - SÍNDROME DE DESANTO-SHINAWI POR VARIANTE NONSENSE NO GENE WAC: RELATO DE CASO

PATRICIA ABISAMBRA (HOSPITAL DE CLINICAS DE PORTO ALEGRE), LAURA BOUERI TICLE LIMA (HOSPITAL DE CLINICAS DE PORTO ALEGRE), MARTINA SCHROEDER WISSMANN (HOSPITAL DE CLINICAS DE PORTO ALEGRE), GABRIEL DANIELLI QUINTANA (HOSPITAL DE CLINICAS DE PORTO ALEGRE), FERNANDA SPERB LUDWIG (HOSPITAL DE CLINICAS DE PORTO ALEGRE), NUREYEV FERREIRA RODRIGUES (HOSPITAL DE CLINICAS DE PORTO ALEGRE), MARIANA RODRIGUES BOTTON (HOSPITAL DE CLINICAS DE PORTO ALEGRE), THAYNE WOYCINCK KOWALSKI (HOSPITAL DE CLINICAS DE PORTO ALEGRE), URSULA DA SILVEIRA MATTE (HOSPITAL DE CLINICAS DE PORTO ALEGRE), JONAS ALEX MORALES SAUTE (HOSPITAL DE CLINICAS DE PORTO ALEGRE), TÊMIS MARIA FÉLIX (HOSPITAL DE CLINICAS DE PORTO ALEGRE), OSVALDO ARTIGALÁS (HOSPITAL DE CLINICAS DE PORTO ALEGRE)

A síndrome de DeSanto-Shinawi (DESSH, OMIM 616708) é uma doença genética rara autossômica dominante causada por variantes patogênicas no gene WAC. Esta síndrome é caracterizada por uma ampla gama de sintomas físicos e neurológicos, incluindo características dismórficas, atraso no desenvolvimento, deficiência intelectual e anormalidades comportamentais. A DESSH foi descrita por DeSanto em 2015 e, desde então, apenas algumas dezenas de casos foram relatados em todo o mundo.Relatamos uma menina de 7 anos de idade, segunda filha de casal jovem, não-consanguíneo. A gestação foi complicada por diabete mellitus (iniciada no 1º trimestre, com necessidade de insulinoterapia). Nasceu a termo, APGAR 8/9, com peso ao nascimento (3550g), comprimento (50cm) e perímetro cefálico (35cm), adequados. A paciente evoluiu com atraso no desenvolvimento neuropsicomotor (ADNPM), hipotonia e constipação intestinal, sendo encaminhada para avaliação genética onde foi constatada deficiência intelectual (DI) leve (QI: 59), transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) e astigmatismo. Ao exame físico, apresentava peso (z+1,99) e estatura (z+0,60) normais e macrocefalia (PC: 55,2cm, z+3,1), fronte ampla e proeminente, face plana, hipoplasia de face média, olhos fundos, hipertelorismo, sobrancelhas espessas, ponte nasal deprimida, ponta nasal bulbosa, filtro longo e apagado, arco de cupido ausente. Na sua investigação etiológica, realizou cariótipo, lactato, amônia, triagem para MPS, todos com resultados normais. Ecocardiograma identificou comunicação interatrial e RNM crânio discretos focos de hipersinal T2 esparsos pela substância branca periventricular, alargamento dos ventrículos laterais e do 3º ventrículo e sulcos corticais proeminentes. Foi solicitado sequenciamento do exoma (ES) que identificou a variante, c.1041T>G/ (p.Tyr347Ter) classificada como provavelmente patogênica (PVS1 + PM2_sup) em heterozigose no gene WAC (NM_100486.3), confirmando o diagnóstico de DESSH.Até o momento, foram relatados na literatura mundial cerca de 35 indivíduos afetados por DESSH, com quadro clínico de ADNPM associado a características faciais dismórficas, também podendo estar presentes problemas comportamentais como TDAH, ansiedade, agressividade e autismo. A investigação genética da DI sindrômica é extremamente desafiadora, frente aos inúmeros diagnósticos possíveis, fazendo com que testes genômicos sejam essenciais na prática clínica. Além disso, por meio do relato deste caso, reforçamos as características fenotípicas à DESSH, destacando-se a não-especificidade das mesmas, e assim ressaltando a necessidade crucial de exames como ES para alcançar o diagnóstico preciso, fundamental no aconselhamento genético dos pacientes e familiares.

P-185 - SÍNDROME DE LYNCH EM FAMÍLIA: UM RELATO DE CASO

JOÃO PAULO DE SOUSA BARREIRA MASCARENHAS (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ), LETICIA BARBOSA FERRO PACE (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ), DÉBORA QUIOQUETI DE SOUZA FRANCO (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ), GUSTAVO ALBERTO FISCHER MARINHO (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ), JOSÉ INÁCIO DA COSTA LIMA RODRIGUES (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ), JULLE EMERSON NOGUEIRA SILVA JÚNIOR (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ), AGHATA CABRAL ZEIDAN (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ), ALESSANDRA THOMÉ ESPADA (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ), GEOVANNA GABRIELLY DOS SANTOS SILVA (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ), LUIZ ANTÔNIO PERAZOLO CAROLO (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ), RAHIANNI BALDAIA VILAS BOAS SAMPAIO (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ), MARCOS REZENDE DE JESUS TEIXEIRA (ONCOMED-MT)

A síndrome de Lynch (SL) é uma condição genética caracterizada por uma mutação germinativa em um gene de reparo de incompatibilidade (MMR). Trata-se de uma síndrome hereditária de câncer autossômica dominante, causada por variantes germinativas patogênicas (VGP) em um dos quatro genes de reparo de incompatibilidade de DNA (MMR): MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2, ou por deleções no gene EPCAM. É uma síndrome hereditária associada a um aumento do risco de câncer colorretal e endometrial, bem como de diversos outros tipos de câncer (CA).Paciente de 69 anos, sexo feminino, foi diagnosticada com carcinoma de colo de útero e adenocarcinoma de cólon. Paciente com antecedentes familiares de CA de colo de útero em mãe e duas irmãs, bem como dois sobrinhos com CA colorretal após os 50 anos. Três filhas da paciente também foram diagnosticadas com outros tipos de neoplasias e/ou alterações genéticas: a primeira com CA de endométrio aos 29 anos e colorretal aos 43 anos, nas outras duas constataram-se em painel de CA hereditário alterações de copy number variation, em heterozigose, do tipo deleção no gene MSH2, patogênica, e heterozigose com variantes de significado incerto nos genes ATM e STK11. Em teste de painel imunohistoquímico foi observada a presença de instabilidade microssatélite no dímero MSH2/MSH6, através da negatividade para a pesquisa de mutação destes genes de reparo. Através dos critérios de Bethesda, confirmou-se diagnóstico de SL na paciente e em suas filhas com alterações genéticas e diagnóstico de tumores malignos.A SL afeta cerca de 1 em cada 250 a 500 pessoas, sendo uma das síndromes hereditárias de CA mais comuns. O histórico familiar da paciente, com múltiplos casos de CA colorretal e de endométrio, sugere um padrão hereditário de câncer. Além disso, a presença de mutações patogênicas e da instabilidade microssatélite nesse caso, confirma a predisposição hereditária típica da SL. O diagnóstico precoce, o rastreio regular com colonoscopias anuais a partir dos 20-25 anos ou 2-5 anos antes da idade mais jovem do diagnóstico de CA na família, aconselhamento genético e medidas preventivas, como a colectomia profilática, são essenciais para reduzir a morbimortalidade por câncer nesses indivíduos e seus familiares, melhorando os desfechos clínicos.No caso descrito, o diagnóstico da paciente e o histórico familiar, associado ao potencial hereditário da SL, levou ao aconselhamento genético da paciente e dos seus familiares, devido ao risco aumentado de desenvolvimento de câncer nestes. Dessa forma, a suspeita de SL e a presença de histórico familiar de câncer torna essencial a avaliação genética do paciente e seus familiares, para identificar precocemente indivíduos em risco e implementar medidas profiláticas eficazes, visando melhorar os desfechos clínicos e a qualidade de vida dos afetados.

P-186 - INVESTIGAÇÃO ETIOLÓGICA DE UMA SÉRIE DE CASOS DE DISTÚRBIOS DO NEURODESENVOLVIMENTO

MIRELE RAÍSSA SILVA SANTOS (PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE, INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE, UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS), CLARA BRUNA FERNANDES DA SILVA (PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS, FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS), ALICE SANTOS DA SILVA (INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE, UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS), MARIA CAROLINA MALTA (FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS), CHRYSTENISE VALÉRIA FERREIRA PAES (SERVIÇO DE GENÉTICA CLÍNICA, HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR ALBERTO ANTUNES, 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)

Os distúrbios do neurodesenvolvimento (DND) são condições clínica e etiologicamente heterogêneas que afetam o desenvolvimento do cérebro e comprometem a cognição, comportamento adaptativo, comunicação e habilidades psicomotoras. Com exceção da Síndrome de Down, os demais DND de origem genética são classificados como doenças raras. Sua complexidade é um desafio para o estabelecimento do diagnóstico que, tardio, impacta no início do tratamento específico, o que resulta em piores prognósticos. Dessa forma, a definição da etiologia dos DNDs é essencial para diminuir a odisseia diagnóstica enfrentada pelos indivíduos acometidos e seus familiares. Descrever uma série de casos de DND investigados por sequenciamento do exoma completo (SEC).Foram incluídos 13 participantes-índice não aparentados, sem limite de idade, de ambos os sexos. Todos realizaram avaliação clínica e coleta de informações demográficas e familiais no Serviço de Genética Clínica do Hospital Universitário da Universidade Federal de Alagoas, integrante da rede EBSERH. O rastreio de genes causativos foi realizado por SEC.A amostra foi composta majoritariamente de participantes masculinos (n=10), com idades entre 1-73 anos. Sete participantes residiam em seus municípios de nascimento, sendo a maioria fora da capital e na zona rural. Quatro famílias apresentavam consanguinidade parental e oito possuíam recorrência da condição. Os seguintes grupos fenotípicos foram identificados: 1- Alterações da cognição e comportamento (n=9), sendo (a) deficiência intelectual com transtorno do espectro autista e dismorfismos (n=3), b) com microcefalia (n=3), (c) com macrocrania e transtornos psiquiátricos (n=2) e (d) deficiência intelectual não sindrômica (n=1), 2- Distúrbios do movimento (n=2), 3- Leucoencefalopatia (n=1) e 4- Ciliopatia (n=1). Com base no SEC, foi possível estabelecer correlação genótipo-fenótipo em três famílias, sendo uma com a variante bialélica p.Cys210Serfs*20 no gene BBS2, uma com a variante nova bialélica p.Ser26GInfs*6 no gene SVBP, e uma com as variantes p.Tyr790* e p.Val323Met no gene PLA2G6. Em seis famílias foram identificadas variantes novas em genes já relacionados com DND: p.Phe860Cys no gene TRRAP, p. Arg297Gly no gene CAMK2G, e a variante intrônica c.700-2A>G no gene ANK3, todas monoalélicas, a variante nova bialélica p.Arg86Ser no gene NRXN2, a variante nova p.Arg88* no gene SYP, em hemizigose e a nova variante bialélica p.Ser41Leu, no gene PARP1. Todas as variantes novas foram preditas como patogênicas. Em quatro famílias não foram identificadas variantes candidatas.Foi possível estabelecer correlação genótipo-fenótipo em três famílias com padrão de segregação autossômico recessivo, uma delas com consanguinidade parental. Além disso, o SEC sugeriu etiologia autossômica dominante em três famílias, autossômica recessiva em duas e ligada ao X em uma.

P-187 - IMPACTO DA TRIAGEM NEONATAL NA ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE PARA O DIAGNÓSTICO DE ANEMIA FALCIFORME.

JENIFFER DA SILVA ALENCAR MENDES (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ), ANA KAROLINE DOS SANTOS RIBAS (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ), CLEVERSON GOMES DOS SANTOS (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ), ISABELA GOMIDE ESPÍNDULA (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ), LUMA DE LUNA CAVALCANTI MACIEL (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ), MARIA JULIA MACHADO (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ), MATHEUS FELIPE AVALLONE (UNIVERSIDADE DE CUIABA), MURILO BRAGA (UNIVERSIDADE DE CUIABA), MURILLO VINICIUS SOUZA ALBUQUERQUE (UNIVERSIDADE DE CUIABA), THALYTA MARIA RIBEIRO GAZZIERO (UNIVERSIDADE DE CUIABA), JUARES ANTONIO CIVIDINI JUNIOR (UNIVERSIDADE DE CUIABA), LUCIANA MARQUES DA SILVA (UNIVERSIDADE DE CUIABA)

A anemia falciforme (AF) é uma doença autossômica recessiva caracterizada por uma mutação no braço curto do cromossomo 11, com a troca do nucleotídeo adenina (A) para timina (T) no DNA, alterando no mRNA o códon CTC para GAG causando a substituição do ácido glutâmico (Glu) pela valina (Val), no sexto códon do gene responsável pela codificação da hemoglobina. Essa alteração estrutural provoca a falcização das hemácias, intituladas drepanócitos, os quais suscitam manifestações clínicas como a vasooclusão, episódios de dor e lesão do baço.Sumarizar a eficácia do teste do pezinho na identificação da anemia falciforme na Atenção Primária à Saúde (APS) no período de 2009 a 2022.Foi realizada a identificação do tema de pesquisa, busca na literatura sobre os estudos, avaliação, análise e síntese dos dados, apresentação e conclusões. Como ponto de partida, o estudo teve como pergunta norteadora: Qual a eficácia do teste do pezinho na identificação da anemia falciforme? Os artigos foram pesquisados nos idiomas português e inglês, nas bases de dados virtuais Portal Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Scielo (Scientific Electronic Library Online), Lilacs (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), Medline (Literatura Internacional em Ciências da Saúde) e PubMed (National Library of Medicine). Sendo utilizados os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): sickle cell anemia, neonatal screening, primary care, empregados separadamente ou combinados – o uso do operador booleano AND – para obter o maior número de produções científicas, sendo selecionados um total de 15 artigos contemplando estudos originais e revisões. Foram removidos da análise os estudos que não estavam acessíveis na íntegra, artigos duplicados, estudos que se basearam exclusivamente em amostras hospitalares e estudos desprovidos de dados pertinentes para a revisão. Entre os estudos houve unanimidade da importância da triagem neonatal para a identificação de doenças genéticas em recém-nascidos, observando um impacto positivo na redução da morbimortalidade de crianças menores de cindo anos, das complicações possíveis e de custos para o sistema de saúde, advindos de terapias prolongadas e hospitalizações. No entanto, foram observadas limitações relacionadas à triagem em si, como desigualdade socioeconômica, a qual restringe o alcance do teste, uma vez que a cobertura é diretamente proporcional à renda per capita das famílias, assim como condições materno-fetais, como intercorrências ou patologias gestacionais e a realização de menos de seis consultas pré- natais, podem interferir no interesse pelos testes.A importância da triagem neonatal reside não apenas na identificação precoce da AF, mas também na possibilidade de apoio e tratamento adequado desde o início da vida. Isso contribui diretamente na redução de complicações e de custos para o sistema de saúde.

PÔSTER DESTAQUE

P-188 - EPIDEMIOLOGICAL DATA OF NEUROFIBROMATOSIS TYPE 1

MARINA GABRIELA DA SILVA LINS (FAMERP), PETERSON DE JESUS MORAIS (UNESP), JÚLIA DE OLIVEIRA MARTINHO (UNESP), MARIAH CRISTINA ANTUNES DO NASCIMENTO (FAMERP), ANA PAULA SIMEDAN VILA (FAMERP), MÁRCIA MARIA URBANIN CASTANHOLE-NUNES (FAMERP/FUNFARME), ANA LÍVIA SILVA GALBIATTI-DIAS (FAMERP/FUNFARME), ÉRIKA CRISTINA PAVARINO (FAMERP), ENY MARIA GOLONI-BERTOLLO (FAMERP)

Neurofibromatosis type 1 (NF1) is a syndrome triggered by mutations in the NF1 gene, which alter the neurofibromin protein, a proto-oncogene suppressor protein. Individuals with this mutation are more prone to malignant and benign tumours, as well as other characteristics associated with this disease. Due to underreporting, the scarcity of studies on NF1 in Brazil and its importance in public health, this study aimed to assess the clinical and epidemiological characterization of NF1 in a quaternary referral hospital in the country. It also analysed Brazilian public health databases (DataSUS). The study analysed 192 electronic medical records of patients with NF1 between 2010 and 2020 at a Brazilian quaternary referral hospital, and the DataSUS databases from 2010 to February 2024, which issues general data on diseases and health procedures carried out in the country, was also analysed. The analyses carried out on the medical records showed a greater number of female, white and adult patients. There was a high frequency of clinical characteristics adopted by the National Institute of Health consensus for clinical diagnosis of the disease, such as café au lait macules (CALMs), dermal neurofibromas and axillary/inguinal ephelides. Some patients had malignant and benign neoplasms, bone and ophthalmological changes and neurodevelopmental disorders. On the other hand, the data provided by DataSUS shows a disproportionate concentration of NF1 consultations between the country´s regions, a low level of diagnoses of babies born with NF1 and a mortality rate from NF1 of 3.06% in the population. The number of people treated for neurofibromatosis in health centres was 1,145. The region with the highest number of cases was the Southeast with 465, while the other Brazilian regions were the South with 279, the Northeast with 250, the North with 78 and the Centre-West with 73. The number of diagnoses of live births with Neurofibromatosis was 22 individuals between 2010 and 2022, with an average of 2 individuals per year. It can be concluded that, despite the scarcity of data, NF1 in Brazil is highly divisible between regions. The country´s population is highly diverse in terms of culture, population and characteristics associated with NF1, such as malignant and benign neoplasms, bone and ophthalmological alterations and neurological disorders. As such, NF1 has an impact on Brazilian public health, with the need for public policies on access to diagnosis, treatment and information about the disease.

P-189 - RELATO DE CASO: TRATAMENTO DIETOTERÁPICO EM DISTÚRBIO METABÓLICO NÃO ESPECIFICADO.

REBECA MOTA GOVEIA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS), AMANDA CAETANO BOLONHINI (ASSOCIAÇÃO DE PAIS E AMIGOS DOS EXCEPCIONAIS - ANÁPOLIS), RAFFAEL ZATARIM (ASSOCIAÇÃO DE PAIS E AMIGOS DOS EXCEPCIONAIS - ANÁPOLIS), THAÍS BOMFIM TEIXEIRA (ASSOCIAÇÃO DE PAIS E AMIGOS DOS EXCEPCIONAIS - ANÁPOLIS), FERNANDA CHRISTINA ARANTES DE CARVALHO (ASSOCIAÇÃO DE PAIS E AMIGOS DOS EXCEPCIONAIS - ANÁPOLIS), PAULA FRANCINETE FAUSTINO DA SILVA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS), KÉSSILA MACEDO VEIGA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS), ELISÂNGELA DE PAULA SILVEIRA LACERDA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS)

Os erros inatos do metabolismo (EIM) são um grupo de condições genéticas raras, com sinais e sintomas inespecíficos e de difícil diagnóstico, que em conjunto possuem uma incidência de aproximadamente 1 para cada 2.500 nascidos vivos. A maior parte dos EIM tem em comum o fato do tratamento dietoterápico e a suplementação nutricional serem indispensáveis para controle da condição.O presente estudo relata o caso de um paciente de 13 anos, primeiro filho de casal não consanguíneo encaminhado para a APAE devido a quadro de dificuldade no aprendizado, ritmo atrial ectópico, hipoglicemias desencadeadas com atividade física, ansiedade ou jejum prolongado e epilepsia. Os sintomas se iniciaram aos 8 anos, com dificuldade de aprendizado e crises epilépticas de ausência. Ao iniciar dieta para controle glicêmico e uso de TCM, devido à suspeita clínica de deficiência de desidrogenase de acil-CoA de cadeia longa (VLCAD), teve melhora significativa do quadro clínico. Após apresentar exames de Espectrometria de Massas em Tandem com alterações mínimas não significativas e painéis de defeitos de beta-oxidação de ácidos graxos e de doenças mitocondriais sem alterações, foi modificado o esquema dietoterápico, com piora expressiva do quadro clínico.Paciente foi encaminhado para o CEGH-ICB/UFG para realização do exoma completo com análise de DNA mitocondrial, também com resultado negativo. Diante do quadro, paciente se encontra até o momento com diagnóstico clínico de distúrbio metabólico não especificado e com controle do quadro clínico a partir do seguimento rígido da prescrição dietética, que consiste em sete refeições fracionadas, de três em três horas, com alta carga glicêmica, dando preferência para o consumo de carboidratos complexos, 1,6g/kg/dia de amido de milho cru diluído em água fria e suplementação de 2,1g/kg/dia de TCM, além da restrição dietética de gorduras de cadeia longa. Além disso, 15 minutos antes de começar a prática de atividade física, no meio do período e no final da mesma, se faz necessário o uso de Maltodesxtrina para evitar hipoglicemia.Apesar do paciente apresentar exames metabólicos dentro dos parâmetros da normalidade e exames genéticos sem a presença de variantes que expliquem o quadro clínico, não se deve descartar a presença de um distúrbio da beta-oxidação de ácidos graxos, uma vez que o esquema dietoterápico recomendado para VLCAD vem se mostrando como uma estratégia eficiente para o controle dos quadros de hipoglicemia e epilepsias. As variantes gênicas podem estar localizadas em genes ainda não conhecidos ou em regiões não codificadoras do DNA, por isso foi solicitada a realização do genoma completo para melhor compreensão do caso clínico. Podemos concluir que mesmo que o paciente ainda não tenha um diagnóstico específico fechado, o suporte nutricional baseado na sintomatologia clínica se faz crucial para controle da mesma, e para permitir maior qualidade de vida para o paciente e seus familiares.

P-190 - OUTCOME OF A RECURRENT ACUTE NECROTIZING ENCEPHALOPATHY ASSOCIATED WITH RANBP2 TREATED WITH ANTI-IL6: A CASE REPORT

INGRID LORENA DA SILVA GOMES (IAMSPE), RICHARDSON NOGUEIRA (IAMSPE), GUILHERME LAGO MIRANDA (IAMSPE), AMANDA FREITAS ALVES (IAMSPE), ISADORA CUNHA LEÃO FIGUEREDO (IAMSPE), MATHEUS REIS ROSA (IAMSPE), HERVAL RIBEIRO SOARES NETO (IAMSPE), SONIA MARIA CESAR AZEVEDO (IAMSPE)

Acute necrotizing encephalopathy 1 (ANE1) is a subtype of ANE defined by its genetic origin. It´s a rapidly progressive encephalopathy followed by a viral febrile illness. Brain MRI shows symmetric involvement of the thalami and brainstem. Missense mutations in the Ran-Binding Protein 2 (RANBP2) gene are associated with nuclear signalling and mitochondrial dysfunction. Its rarity is associated with a low suspicious index, leading to delayed diagnosis and treatment.To describe a case of ANE1 associated to RANBP2 successfully treated with steroids and interleukin 6 blockade.A 19-year-old girl, with a 4-day history of upper respiratory infectious symptoms, evolving with deterioration in consciousness and ICU necessity care. Neurological assessment showed bilateral pyramidal signs, horizontal gaze palsy and ocular bobbing, severe dysarthria and dysphagia. Due to rapidly progressive neurological symptoms, orotracheal intubation was performed within 24 hours of admission to ICU. Brain CT and lumbar puncture were unremarkable. After negative infectious laboratory tests, antimicrobial therapy first prescribed was suspended and a 5 days treatment with 1g intravenous methylprednisolone was initiated followed by a single dose of Tocilizumab (8mg/kg). Brain MRI performed revealed symmetric hyperintense T2 signal prolongation in the bilateral thalami and brainstem, which were also hypointense on T1 with restricted diffusion on DWI. She improved dramatically in the following days, with successful spontaneous breathing and gaze palsy resolution within 10 days. At the 20th day she was able to walk with assistance and oral feeding. Her past medical history was marked for two hospitalizations with similar episodes, one of which along with her monozygotic twin, when she underwent a whole exome sequencing positive for a pathogenic missense variant in the RANBP2 (c.1754C>T).RANBP2 has many functions, including chemokine signaling, especially TNF-a and interleukin 6 (IL6), and mitochondrial distribution. Its dysfunction points to the crucial role of cytokine storm in the pathophysiology of ANE1. To date, the treatment with high dose steroids is established in the literature, however the efficacy of an IL6-receptor antagonist in acute phase remains undetermined. We described a case of ANE1 successfully treated with high dose steroids and a single dose of anti-IL6. Despite its rarity, ANE1 must be in the differential diagnosis of patients with symptoms of acute encephalitis, especially in its recurrence. Early treatment with steroids has to be initiated, and anti-IL6 in the acute phase must be considered since IL6 plays a role in disease mechanism.

Pôster

P-191 - SÍNDROME DA DEFICIENCIA DO TRANSPORTADOR DE GLICOSE TIPO 1 (GLUT1): UMA SÉRIE DE CASOS BRASILEIRA

LIVIA MARIA FERREIRA SOBRINHO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS), LILIA FARRET REFOSCO (HOSPITAL DE CLINICAS DE PORTO ALEGRE), FABIANO D E OLIVEIRA POSWAR (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), CAROLINA FISCHINGER MOURA DE SOUZA (HOSPITAL DE CLINICAS DE PORTO ALEGRE), FERNANDA SPERB LUDWIG (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL),) IDA VANESSA DOEDERLEIN SCHWARTZ (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL)

A Síndrome de Deficiência do Transportador de Glicose Tipo 1 (GLUT1) é uma condição genética caracterizada por convulsões, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, deficiência intelectual, distúrbios do movimento, disartria e microcefalia pós-natal. O tratamento sintomático envolve dieta cetogênica. O padrão de herança é autossômico dominante com penetrância completa, e raros casos são autossômicos recessivos. Objetivos: Analisar os aspectos clínicos e genéticos de pacientes diagnosticados com a Síndrome da deficiência de GLUT1.Analisar os aspectos clínicos e genéticos de pacientes diagnosticados com a Síndrome da deficiência de GLUT1.Estudo de coorte prospectivo, observacional e de base populacional Pacientes com diagnóstico clínico, bioquímico e molecular da Síndrome da Deficiência de GLUT1 foram incluídos.Foram analisados 40 pacientes de 36 famílias com diagnóstico de síndrome de deficiência de GLUT1. Foram 21 homens e 19 mulheres, com média de idade de 11,8 anos e mediana de nove anos. Trinta e sete pacientes (92,5%) apresentam convulsões. A média e mediana de idade na primeira crise foi de 0,6 ano e 0,2 ano, respectivamente (desvio padrão ±0,867). Distúrbios de movimento estavam presentes em 82% dos pacientes (n=29), atraso na fala em 85% pacientes (n=34), atraso motor em 65% (n=26) e microcefalia pós-natal em 10% (n=4). A análise do líquido cefalorraquidiano foi realizada em 10 pacientes (27,5%) e todos apresentaram hipoglicorraquia. Testes moleculares foram realizados em todos os pacientes e todos apresentavam uma variante em heterozigose. Trinta e uma variantes foram encontradas – 48,3% (n=15) missense, 19,3% (n=6) nonsense, 16,1% (n=5) frameshift, 6,4% (n=2) deleções, 6,4% (n=2) intrônicas, 3,2% (n= 1) indel. Algumas variantes foram recorrentes: p.Thr295Met (6,4%, n=2), deleção dos éxons 1 a 10 (6,4%, n=2), p.Arg153his (6,4%, n=2), p.Ser324leu (6,4%, n=2).), p.Arg330* (6,4%, n=2). As variantes p.Gln279*, p.Arg333Trp e c.972+4_972+5del foram detectadas em irmãos (F25.1/F25.2, F34.1/F34.2, F36.1/36.2, respectivamente). Segregação da variante nos pais foi realizada em três famílias. Quatro famílias apresentavam recorrência familiar – três famílias com recorrência entre irmãos (em todas um dos pais era portador assintomático) e uma família entre pai e filho.A estimativa exata da prevalência da Síndrome de Deficiência de GLUT1 na população brasileira é incerta. Na presente coorte, destaca-se a recorrência da condição em irmãos, filhos de pais assintomáticos, portadores da variante, sugerindo uma penetrância incompleta da condição. . Estudos posteriores são necessários para melhor caracterização da doença e exigem atenção prática clínica do geneticista no momento do aconselhamento genético.

PÔSTER DESTAQUE

P-192 - USO DE EMPAGLIFOZINA MELHORA NEUTROPENIA E SINTOMAS ASSOCIADOS EM CRIANÇA COM DEFICIÊNCIA CLÁSSICA DE G6PC3 – RELATO DE CASO

BEATRIZ GASPAR MIRANDA (HOSPITAL INFANTIL DR. JUVÊNCIO MATOS), EDUARDO DA SILVA PEREIRA (HOSPITAL INFANTIL DR. JUVÊNCIO MATOS), ELIS VANESSA DE LIMA SILVA (HOSPITAL INFANTIL DR. JUVÊNCIO MATOS), MARIA JULIANA RODOVALHO DORIQUI (MATERNIDADE DE ALTA COMPLEXIDADE DO MARANHÃO)

Variantes patogênicas bialélicas no gene G6PC3 estão relacionadas a neutropenia congênita grave tipo 4 (SCN4), podendo cursar com os fenótipos de neutropenia isolada, Deficiência Clássica de G6PC3 (neutropenia grave associada a malformações cardiovasculares e urogenitais), e Deficiência grave de G6PC3/síndrome de Dursun (associada a linfopenia, hipoplasia de timo, hipertensão pulmonar). A neutropenia e disfunção de neutrófilos encontradas em deficiências de G6PC3 são devido ao acúmulo de 1,5-anidroglucitol-6-fosfato (1,5-AG6P), um inibidor da hexoquinase feito de 1,5-anidroglucitol (1,5-AG). Estudos recentes, evidenciam que o uso de inibidores de SGLT2, como a empaglifozina, leva a redução de 1,5-AG e melhora da neutropenia.Relatar caso de paciente com SCN4 e sua resposta ao uso da empaglifozina.Paciente do sexo masculino, 7 anos, nasceu com baixo peso, criptorquidia bilateral, necessitou de tratamento para sepse precoce. Aos 2 anos foi diagnosticado com comunicação interatrial, realizou correção cirúrgica aos 3 anos, e durante a internação, foi observado neutropenia grave, estomatite aftosa extensa, flebite, artralgia, edema em joelhos e cotovelos e perda do movimento de extensão em ambos os joelhos dificultando a marcha. Foi avaliado por Hematologia, usou filgrastim, com melhora, mas após suspensão evoluiu novamente neutropenia, realizou RNM de joelhos sugerindo sinovite, e novo ecocardiograma sugerindo doença valvar reumática múltipla, recebendo diagnóstico de febre reumática. Apresenta ainda relato de otites de repetição e diarreia e distensão abdominal recorrentes. Paciente é filho de casal jovem, não consanguíneo, hígido, sem casos semelhantes na família. Sem história de intercorrências perinatais. Ao exame apresentava microcrania, olhos fundos, orelhas proeminentes, sopro holossistólico panfocal, edema em cotovelo direito, joelho e tornozelo esquerdos, criptorquidia bilateral. Foi solicitado Sequenciamento de Exoma Completo sendo identificada variante patogênica em homozigose em G6PC3 (NM_138387.4):c.765_766delAG p.(Ala257Cysfs*129), compatível com o diagnóstico de SCN4. Diante do diagnóstico foi iniciado empaglifozina 10mg/dia, com melhora importante da neutropenia - média Pré-tratamento de 592,1 (DP 312,8) vs. Pós-tratamento 1903,3 (DP 108,9), bem como relato de redução de sintomas gastrintestinais recorrentes de dor abdominal, diarreia, sintomas articulares e redução de inflamação em sítio de punção de benzetacil.A deficiência de G6PC3 causa uma neutropenia sindrômica, cujo diagnóstico precoce é importante para que seja iniciado tratamento adequado, reduzindo morbidade relacionada às infecções recorrentes. Recentemente, o uso de inibidores de SGLT2 no tratamento da neutropenia associada à Glicogenose 1b e SCN4, vem se mostrando eficaz em alguns relatos e séries de caso. Este relato corrobora relatos prévios de eficácia da empaglifozina em monoterapia para manejo da neutropenia na SCN4.

P-193 - ´RELATO DE CASO: HETEROTOPIA SUBCORTICAL EM BANDA - DESAFIOS DO DIAGNÓSTICO AO MANEJO TERAPÊUTICO´.

FELIPE GUILHEM BOSCOLI DA SILVA (UNIC), MARIA LAURA MONTANARI MARQUES (UNOESTE), ISABELA BENTO BENETI (ILUM)

A Heterotopia Subcortical em Banda ou Síndrome do Duplo-Córtex é uma malformação congênita rara, em que aglomerados de neurônios se desenvolvem em faixas anormais abaixo do córtex cerebral, resultado de uma migração errônea das células nervosas ainda no período embrionário. Acredita-se que esse processo é devido a mutação no gene DCX, codificador da proteína Duplacortina, responsável pelo desenvolvimento da doença na maior parte dos pacientes.Relatar o caso de uma paciente portadora da Síndrome do Duplo-Córtex e descrever seu desfecho clínico e terapêutico.Informações obtidas a partir do prontuário, entrevista com o paciente e a família e revisão bibliográfica.M.L.B.B, mulher de 22 anos, diagnosticada aos 6 anos de idade com Síndrome do Duplo-Córtex, após crises epilépticas recorrentes e avaliações periódicas com exames de imagens. Pais relatam histórico de atraso significativo no desenvolvimento neuropsicomotor na infância da criança, notando dificuldades no falar e no andar, porém sem nenhum episódio epiléptico neste período. Nos meses que antecederam o diagnóstico, pais relatam que a criança começou a apresentar crises convulsivas parciais simples, caracterizadas pela perda de controle de alguns membros por alguns minutos. Sua primeira crise tônico-clônica ocorreu em 2006, aos 4 anos, o que levou ao encaminhamento ao Hospital Regional de Presidente Prudente. Durante a investigação, um achado na Ressonância Magnética do Crânio confirmou a hipótese de Heterotopia Subcortical em Banda, e o tratamento foi imediatamente instituído com Ácido Valpróico. Ao longo dos anos, devido a alguns quadros de irritabilidade associado ao retorno das crises tônico-clônicas, foram adicionados Clobazam e Levetiracetam ao seu regime terapêutico, mantendo se estável até o momento presente. Apesar do tratamento, os desafios cognitivos eram claros, incluindo dificuldades de alfabetização, leitura e escrita funcional, mesmo com o acompanhamento constante de uma psicopedagoga e fonoaudióloga. Adicionalmente, a paciente começou a apresentar crises de ausência frequentes, às vezes diárias, mesmo sob medicação. Não há relatos de histórico familiar direto de Heterotopia Subcortical em Banda. Apresentamos o caso de uma mulher jovem com Síndrome do Duplo-Córtex, diagnosticada na infância após episódios de crises tônico-clônicas e achados conclusivos de Heterotopia Subcortical em Banda após investigação com Ressonância Magnética do Crânio (RNM). Atualmente, apesar da paciente se manter estável com o uso das medicações, é válido ressaltar os déficits cognitivos e motores apresentados desde a infância, que pouco se modificaram após as primeiras crises. Intriga-se ao caso relatado o padrão genético apresentado, sem outras aparições em parentesco próximos, sendo alvo do estudo novas contribuições e análises genéticas para elucidação da proteína Duplacortina, o gene DCX e seus desdobramentos que podem resultar em melhores desfechos na sobrevida dos pacientes afetados.

P-194 - ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA DOS ÓBITOS POR MALFORMAÇÕES CONGÊNITAS, DEFORMIDADES E ANOMALIAS CROMOSSÔMICAS EM MATO GROSSO: UMA PERSPECTIVA ABRANGENTE.

ISABELLE LAYS DE CASTRO FERRARI (CENTRO UNIVERSITÁRIO DE VÁRZEA GRANDE - UNIVAG), LAURA BRAGA BARÃO DUARTE (CENTRO UNIVERSITÁRIO DE VÁRZEA GRANDE - UNIVAG)

As anomalias congênitas são alterações estruturais ou funcionais que se desenvolvem durante a vida intrauterina e podem ser detectadas antes, durante ou após o nascimento. No Brasil, e no estado de Mato-Grosso, são a segunda principal causa de morte entre os menores de 1 ano. O objetivo do presente trabalho consiste em realizar uma análise abrangente dos óbitos infantis devido a malformações congênitas, deformidades e anomalias cromossômicas, no estado de Mato-Grosso durante o período de 2019-2022, evidenciando variáveis como faixa-etária, sexo e cor, a fim de evidenciar possíveis fatores de risco. Foi realizado um estudo epidemiológico, observacional, analítico do tipo ecológico com dados obtidos do Sistema de Informações sobre mortalidade (SIM) referentes aos óbitos infantis segundo capítulo XVII (malformações congênitas, deformidades e anomalias cromossômicas - Q00-Q99) da CID-10, com idade entre 0 e 365 dias, no estado de Mato-Grosso, entre os anos de 2019 e 2022.No período de 2019 a 2022, ocorreram 2885 óbitos infantis, sendo 680 devido a malformações congênitas, deformidades e anomalias cromossômicas. Dentro dessa classificação, as principais causas são: 1. Outras malformações congênitas do coração (118), 2. malformação congênita do pulmão (63), 3. malformações congênitas do sistema osteomuscular (62), 4. anencefalia e malformações similares (44), 5. outras malformações congênitas NCOP (43), 6. Síndrome de Edwards e de Patau (38). O ano de maior registro de mortalidade foi 2022, com 186 óbitos registrados, seguido pelo ano de 2021, com 178 casos, 2019 com 160 casos, e 2020 com 156 casos. Em relação à idade, o número de óbitos é maior logo após o nascimento, sendo registrados 346 óbitos (50,88%), na faixa-etária de 0 a 6 dias. Dos 7 aos 27 dias registraram 109 mortes. Em relação ao sexo, o mais acometido, é o maculino com 349 óbitos registrados, para 316 do sexo feminino. Em relação a cor, os pardos representam 47,38% do número de óbitos. Os menores índices foram os classificados como pretos, 13 casos, e por último, amarelos com 2 casos. A análise dos dados de mortalidade infantil entre 2019 e 2022 revela que 23,6% dos óbitos infantis foram causados por malformações congênitas, deformidades e anomalias cromossômicas. As principais causas dentro dessa categoria incluem malformações do coração, pulmão, sistema osteomuscular, anencefalia, e síndromes de Edwards e Patau. O ano de 2022 apresentou um aumento de 16,3% no número de óbitos em relação a 2019, destacando uma tendência preocupante. A maior parte das mortes ocorreu nos primeiros dias de vida, evidenciando a importância dos cuidados no período neonatal, que é determinante para a expectativa de vida. Em termos de sexo, os meninos foram mais afetados, representando 52,5% dos óbitos. A maior quantidade de óbitos ocorreram em crianças de cor parda.

P-195 - PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE NASCIDOS VIVOS COM TRETALOGIA DE FALLOT DE 2015 A 2020

LETÍCIA VITÓRIA MOURÃO MEIRA PEREIRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE), SOFIA VOLPI (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE), BRUNA VICTÓRIA PIRES MACHADO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE), BÁRBARA MARIA RAMALHO FEITOSA (UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA), RIADYLLA PITZR FONSECA GUIMARÃES (CENTRO UNIVERSITÁRIO DE CIÊNCIAS GERENCIAIS DE MANHUAÇU E REGIÃO), DAVID UCHOA CAVALCANTE (ESCOLA SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE), GABRIEL SIMONI (CENTRO UNIVERSITÁRIO DE VARZEA GRANDE)

A tetralogia de Fallot é uma malformação cardíaca congênita rara. Nesta condição, os defeitos cardíacos acarretam sintomas como: cianose, dispneia durante a alimentação e baixo crescimento ponderoestatural. Considerando a gravidade da doença, o presente estudo analisa sua epidemiologia, a fim de aprimorar o conhecimento sobre a tetralogia de Fallot e aumentar as discussões sobre diagnóstico, tratamento e prognóstico para estes pacientes. Analisar o perfil epidemiológico dos nascidos vivos com tetralogia de Fallot no Brasil entre 2015 e 2020. Estudo epidemiológico descritivo, transversal e quantitativo, desenvolvido a partir de dados secundários obtidos do departamento de informática do Sistema Único de Saúde do Ministério da Saúde (DATASUS/MS), no período entre 2015 e 2020, utilizando as variáveis: raça/cor, unidade de federação e tipo de parto. No período, o Brasil registrou 614 nascidos vivos com tetralogia de Fallot.A região sudeste apresentou o maior número de casos com 415 (67,59% do total brasileiro), São Paulo com 80% das ocorrências na região (332 casos). A região Sul apresentou o 2° maior percentual de casos (21,01%, n=129), seguida das regiões Nordeste (6,35%, n=39), Norte (2,61%, n=16) e Centro-oeste (2,44%, n=15). Não houve notificações nos estados do Amapá, Alagoas e Roraima. Observou-se, um aumento de 36% no total de registros entre os anos de 2017 (n=100) a 2018(n=136), além de uma queda de 26,98% no período de 2019(n=126) a 2020(n=92). Quanto à via de parto, observou-se que 77,36% nasceram por cesárea (n=475), com média anual de 79,16 casos. Já o parto vaginal ocorreu em 139 casos (22,64%) com média anual de 23,16 casos no mesmo período. No recorte de cor/raça, indivíduos de pele branca tiveram maior percentual de incidência (60,59%, n=372), seguido pela população parda (29,64%, n=182), preta (5,37%, n=33) e amarela (1,3%, n=8). Não foram informados dados de cor/raça em cerca de 3% dos casos. Em análise da subnotificação, verifica-se que, de acordo com a prevalência de 0,34 a cada 1000 nascidos vivos, estima-se 5889,1 ocorrências, embora só 614 tenham sido registradas. Os registros de nascidos vivos com Tetralogia de Fallot tem perfil predominante na região Sudeste, entre pessoas brancas e partos por cesárea. Observou-se uma subnotificação expressiva dos casos em todo o país e em todos os recortes de raça. Medidas para aumentar o registro adequado dessa condição devem ser incentivadas.

P-196 - TRATAMENTO DA HEMOGLOBINÚRIA PAROXÍSTICA NOTURNA (HPN) NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE (SUS): O QUE PODEMOS ESPERAR PARA O FUTURO?

MÔNICA SOUZA (GRUPO DE PESQUISA EM AVALIAÇÕES DE TECNOLOGIAS DE SAÚDE EM GENÉTICA CLÍNICA DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), CARLOS ASCHOFF (GRUPO DE PESQUISA EM AVALIAÇÕES DE TECNOLOGIAS DE SAÚDE EM GENÉTICA CLÍNICA DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), ANA LOPES (COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE (CONITEC), MINISTÉRIO DA SAÚDE.), ARAMÍS MOREIRA (COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE (CONITEC), MINISTÉRIO DA SAÚDE.), JÚLIA MILKE (GRUPO DE PESQUISA EM AVALIAÇÕES DE TECNOLOGIAS DE SAÚDE EM GENÉTICA CLÍNICA DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), ALÍCIA DORNELLES (GRUPO DE PESQUISA EM AVALIAÇÕES DE TECNOLOGIAS DE SAÚDE EM GENÉTICA CLÍNICA DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), CECÍLIA FARIA (GRUPO DE PESQUISA EM AVALIAÇÕES DE TECNOLOGIAS DE SAÚDE EM GENÉTICA CLÍNICA DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), BRUNA SANTOS (GRUPO DE PESQUISA EM AVALIAÇÕES DE TECNOLOGIAS DE SAÚDE EM GENÉTICA CLÍNICA DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), IDA SCHWARTZ (GRUPO DE PESQUISA EM AVALIAÇÕES DE TECNOLOGIAS DE SAÚDE EM GENÉTICA CLÍNICA E SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE)

A hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) é um distúrbio clonal raro de células-tronco hematopoiéticas que se manifesta com anemia hemolítica, trombose e insuficiência medular. A deficiência dos reguladores do complemento na membrana das células hematopoiéticas torna estas células suscetíveis a danos, com alta morbidade e mortalidade. A introdução dos inibidores C5 revolucionou o tratamento, melhorando significativamente a qualidade de vida destes pacientes. O tratamento no SUS inclui Eculizumabe e transfusões sanguíneas. No entanto, desafios permanecem, como hemólise residual, levando à busca por novas abordagens terapêuticas.Identificar e descrever tecnologias avaliadas pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec) para o tratamento da HPN e mapear tecnologias emergentes para o tratamento da doença.Trata-se de um estudo qualitativo, no qual foram realizadas buscas manuais na página eletrônica da Conitec para identificar tecnologias de tratamento da HPN demandadas à comissão. Para mapear o horizonte tecnológico, foram realizadas buscas estruturadas no ClinicalTrials.gov e Cortellis™. A pesquisa foi conduzida em 23/05/24. Foram considerados estudos clínicos de fases 2, 3 ou 4 no ClinicalTrials.gov, que testaram ou estão testando medicamentos para HPN. Além disso, foram incluídas tecnologias registradas nos últimos cinco anos para HPN na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), European Medicines Agency (EMA) ou Food and Drug Administration (FDA), que não estão disponíveis no SUS.Foram identificadas 5 tecnologias demandadas à Conitec: a incorporação da vacina adsorvida Meningocócica B (recombinante) para pacientes com HPN em uso de eculizumabe (não incorporada), a exclusão do eculizumabe para o tratamento da HPN (não excluído), a incorporação do ravulizumabe para pacientes >14 anos, seja virgens de tratamento ou em uso prévio de eculizumabe (incorporado), a pegcetacoplana para o tratamento de adultos com HPN previamente tratados com inibidores do complemento (em análise), e a pegcetacoplana para o tratamento de adultos com HPN sem tratamento prévio com inibidores do complemento (em análise). No horizonte tecnológico, foram identificadas 13 tecnologias. Uma delas, a pegcetacoplana, como mencionado, já está em análise pela Conitec. O iptacopan e o danicopan receberam aprovação pelo FDA e EMA, enquanto o crovalimabe está em fase de pré-registro nas duas agências. As demais estão em fases 2/3 de desenvolvimento, algumas já com designação de droga órfã.As análises realizadas revelam um cenário dinâmico, com muitos medicamentos surgindo para tratar a HPN. É esperado que a Conitec continue a receber propostas de incorporação de novas terapias para essa condição. A monitorização ativa associada à avaliação das tecnologias que despontam são essenciais para o manejo otimizado desta doença complexa, potencializando o uso mais eficiente dos recursos finitos do SUS.

PÔSTER DESTAQUE

P-197 - MAPA GENOMA BRASIL - SAÚDE DE PRECISÃO: CORRELAÇÃO ENTRE PERFIL GENÔMICO, EPIDEMIOLÓGICO, CLÍNICO E FAMILIAR EM CÂNCER E DOENÇAS CARDIOVASCULARES.

GUSTAVO CARDOSO GUIMARÃES (A BENEFICÊNCIA PORTUGUESA DE SÃO PAULO), BENEDITO MAURO ROSSI (A BENEFICÊNCIA PORTUGUESA DE SÃO PAULO), JOSÉ EDUARDO KRIEGER (INSTITUTO DO CORAÇÃO DE SÃO PAULO), JOSÉ PEREIRA DE SOUZA (A BENEFICÊNCIA PORTUGUESA DE SÃO PAULO), MARIANA BERALDO DA COSTA SAAD (A BENEFICÊNCIA PORTUGUESA DE SÃO PAULO)

O Projeto Mapa Genoma Brasil é uma iniciativa PROADI-SUS que busca implementar estratégias de gestão populacional através da disponibilização de um banco de dados completo, possibilitando identificar variantes genéticas associadas à suscetibilidade e ao agravamento das principais Doenças Crônicas Não Transmissíveis, responsáveis por 70% das mortes no país (doenças cardiovasculares e câncer).Contribuir para a implementação de estratégias de gestão populacional em câncer e doenças cardiovasculares, através da disponibilização de um banco de dados contendo informações genotípicas e fenotípicas de pacientes atendidos no SUS e da qualificação de profissionais de saúde em Medicina de Precisão. Oncologia: amostras de sangue e tecido tumoral de 273 casos-índices com diagnóstico de câncer para análise por WGS e rastreamento familiar. Cardiopatias Genéticas: amostra de sangue/saliva para WES de 2100 participantes e WGS de 700 pacientes com doenças cardiovasculares, seguido de rastreamento familiar. Cardiologia Populacional: análise do WGS, dados epidemiológicos, clínicos e laboratoriais de 3300 amostras da coorte do ELSA-Brasil para desenvolvimento de algoritmo de escore de risco poligênico. Qualificação: desenvolver e ofertar cursos de qualificação em saúde de precisão e implementar um repositório de informações.Oncologia: 275 pacientes: 140 casos de câncer de mama (50,9%), 65 de câncer de próstata (23,6%) e 70 de câncer colorretal (25,5%). 32 probandos (11,6%) com variantes P/PP, sendo 25 (9,1%) com variantes em genes relacionados a risco para câncer e 7 (2,5%) em genes associados a achados secundários. Cardio genética: 2821 pacientes. 2786 analisados, 1594 de cardiomiopatias (57,2%), 368 Aortopatias (13,2%), 258 Hipercolesterolemias familiares (9,3%), 250 Cardiopatias congênitas (9%), 240 Arritmias (8,6%), 51 Dissecções coronarianas (1,8%), 11 Outras dislipidemias (0,4%), 9 RASopatias (0,3%) e 5 classificados como Outras (0,5%). Em 1783 casos (59%) foi identificada ao menos 1 variante associada ao quadro clínico do paciente, 460 foram classificadas como patogênicas (15%), 388 como provavelmente patogênicas (13%) e 935 como VUS (31%). Cardio Populacional: identificadas 5 variantes com alto potencial patogênico em pacientes com insuficiência cardíaca, 114 variantes PP associadas aos genes de achados incidentais da lista da ACMG e 15 deles relacionados a doenças cardiovasculares. Qualificação: produzidos 3 cursos, 17 manuais, 16 materiais de Curadoria de Conteúdo e 2 Dicionários Técnicos. 474 inscritos em cursos de qualificação de 23 Estados.Há necessidade de campanhas e ações de conscientização para adoção de estilo de vida saudável e estratégias educacionais para difusão da saúde de precisão no SUS, considerando as características regionais. O estudo ressalta a importância de entender as características demográficas, estilos de vida e histórias médicas direcionar efetivamente os recursos e estratégias de prevenção e tratamento das DCNT.

P-198 - PERFIL GENÉTICO DE INDIVÍDUOS COM SÍNDROME DE PREDISPOSIÇÃO HEREDITÁRIA AO CÂNCER COLORRETAL: UMA SÉRIE DE CASOS

THAYS FRANCYERY ANDRADE CARVALHO (PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE, INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE, UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS, MACEIÓ, ALAGOAS.), MAX ROCHA FERRO (INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE, UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS, MACEIÓ, ALAGOAS.), ANA KAROLINA MAIA DE ANDRADE (SERVIÇO DE GENÉTICA CLÍNICA, HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR ALBERTO ANTUNES, MACEIÓ, ALAGOAS.), MARIANA NOVAES SANTOS (PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS, FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS, MACEIÓ, ALAGOAS.), ISABELLA LOPES MONLLEÓ (SERVIÇO DE GENÉTICA CLÍNICA, HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR ALBERTO ANTUNES, SETOR DE GENÉTICA MÉDICA, FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS, MACEIÓ, ALAGOAS), DÉBORA DE PAULA MICHELATTO (SETOR DE GENÉTICA MÉDICA, FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS, MACEIÓ, ALAGOAS.)

No Brasil, o câncer colorretal (CCR) é o 3º mais incidente, com média de 45 mil novos casos por ano. Variantes patogênicas germinativas (VPG) são identificadas em 5-10% dos casos, correspondendo a uma síndrome de predisposição hereditária ao câncer colorretal (SPHCCR). Cerca de 20 genes já foram fortemente associados a esta condição. Apesar da alta heterogeneidade genética, há grande sobreposição fenotípica, dificultando a distinção entre as SPHCCR. Identificar a VPG envolvida contribui para melhorar a compreensão da etiopatogenia e para apoiar a tomada de decisões clínicas e a oferta do aconselhamento genético.Identificar e caracterizar variantes germinativas em indivíduos com alto risco para SPHCCR.Pesquisa descritiva, observacional, com amostra de conveniência (CAAE-UFAL 45607621.3.0000.5013). Foram selecionados 16 indivíduos atendidos no Serviço de Genética Clínica do Hospital Universitário Prof. Alberto Antunes da Universidade Federal de Alagoas (SGC/HUPAA/UFAL) com alto risco para SPHCCR segundo critérios do National Comprehensive Cancer Network. Foi realizado sequenciamento de nova geração com painel comercial de 42 genes associados às SPHCCR em serviço terceirizado. No Laboratório de Genética Molecular Humana do SGC/HUPAA foi confirmada a VPG e analisada sua segregação por reação em cadeia da polimerase alelo-específica. As VPG foram analisadas utilizando bancos de dados para estabelecer a correlação genótipo-fenótipo.A taxa de positividade de variantes germinativas foi de 62,5% (10 participantes). Foram identificadas 17 variantes em 12 genes (APC, AXIN2, BRCA1, BRCA2, EGFR, MET, MSH2, MUTYH, NTHL1, POLE, SMAD4 e STK11). Dez foram classificadas como patogênicas, sendo que três não haviam sido relatadas na literatura. Sete foram classificadas como de significado incerto (VUS), sendo duas mais fortemente relacionadas ao fenótipo. Um participante apresentou dupla heterozigose de VPG (genes APC e NTHL1) e outro apresentou heterozigose composta de VPG no gene MUTYH. Em 43,75% dos participantes foi possível estabelecer a correlação genótipo-fenótipo.A heterogeneidade genética observada corrobora a complexidade e diversidade das SPHCCR. A identificação de VPG não descritas ressalta a importância do exame genético para a ampliação do conhecimento sobre a etiopatogenia. A identificação de VUS pode auxiliar na reclassificação destas variantes. Estes resultados contribuem com o aprimoramento de estratégias de tratamento personalizadas, com o diagnóstico precoce de familiares sob risco para CCR e com a ampliação do conhecimento sobre o perfil genético das SPHCCR em Alagoas.

PÔSTER DESTAQUE

P-199 - ESTUDO DA VARIANTE P.(ARG30GLY) NO GENE CHMP2B EM PACIENTES COM ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA DO RIO DE JANEIRO

CLÉO PEREIRA DE ALMEIDA (FIOCRUZ/IOC), CLÁUDIA BUSNARDO (FIOCRUZ/IOC), AMANDA CAMBRAIA (FIOCRUZ/IOC), CLÁUDIO HEITOR (INDC/UFRJ), MÁRIO CAMPOS JÚNIOR (FIOCRUZ/IOC), VERÔNICA ZEMBRUSKI (FIOCRUZ/IOC)

A Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) é uma doença neurodegenerativa geneticamente heterogênea, caracterizada pelo acometimento fatal dos neurônios motores. Dentre os genes associados à doença, temos o CHMP2B. Embora seja uma causa rara de ELA, ele desperta interesse pela distinta patologia observada, sendo um subtipo da doença ainda pouco compreendido. Além disso, possui um fenótipo fortemente associado à demência frontotemporal (DFT), em que pacientes normalmente apresentam um forte quadro de alteração neurológica. Atualmente somente algumas variantes foram identificadas, mas nenhuma descrita no Brasil. Assim, não se tem um subtipo clínico característico de portadores de CHMP2B mutado.O objetivo geral deste estudo é realizar o rastreio deste gene em pacientes diagnosticados com ELA com o intuito de explorar possíveis correlações causais entre variantes e características clínicas observadas. A amostra deste estudo é composta de 84 pacientes diagnosticados com ELA após exames clínicos e neurofisiológicos. As amostras foram rastreadas através do sequenciamento de Sanger para os seis éxons do gene CHMP2B.Como resultado, apenas uma variante missense p.(Arg30Gly) foi encontrada, ainda não descrita em populações latinas. A maioria dos modelos preditivos in silico a rotula como patogênica, no entanto, de acordo com os critérios da ACMG, é categorizada como de significado incerto. O único portador é do sexo masculino, auto identificado como preto e apresenta casos de ELA na família, com nove irmãos com doença neurológica e um filho diagnosticado com ELA. O paciente apresentava quadro comportamental grave e ansiedade severa. Seus sintomas iniciaram de forma bulbar aos 63 anos através de dificuldade respiratória e fraqueza nas mãos. Também apresentou sialorreia intensa, tosse ineficaz, dispneia, fasciculação, hiperreflexia, câimbras, atrofia muscular em membros superiores e inferiores e incontinência urinária. A presença de características semelhantes à DFT, juntamente com antecedentes familiares de doenças neurológicas e sintomas comuns aos de outros casos com mutação no gene CHMP2B, indica uma possível influência patogênica dessa variante. O estabelecimento de uma etiologia genética é um elemento fundamental para o manejo dos pacientes. Como as populações latino-americanas são consequência de um longo processo de miscigenação, elas apresentam background genético único e extremamente diversificado. Ainda assim, apesar da sua importância, continuam sendo pouco representadas em estudos genéticos, agravando as disparidades na medicina genômica personalizada. Por isso, a genética da ELA no Brasil é um quebra-cabeça em constante construção. A identificação de novas variantes associadas à doença abre portas para uma compreensão mais aprofundada da fisiopatologia, possibilita novas rotas de tratamento e tem o potencial de enriquecer a caracterização dos aspectos genéticos da ELA em populações historicamente sub-representadas.

P-200 - A TRAJETÓRIA GEOGRÁFICA DOS RAROS: DISTRIBUIÇÃO ESPACIAL DOS PACIENTES DE UM SERVIÇO DE REFERÊNCIA EM DOENÇAS RARAS DE RIBEIRÃO PRETO

WENDYSON DUARTE DE OLIVEIRA (FMRP - USP), ADARA BARBOSA DE SOUSA (HCFMRP-USP), YASMIN DE ARAÚJO RIBEIRO (FMRP-USP / REDE NACIONAL DE DOENÇAS RARAS), JOÃO FRANCISCO BAIOCHI (FMRP-USP / REDE NACIONAL DE DOENÇAS RARAS), TÊMIS MARIA FÉLIX (HCPA - UFRGS / REDE NACIONAL DE DOENÇAS RARAS), VICTOR EVANGELISTA DE FARIA FERRAZ (FMRP - USP / REDE NACIONAL DE DOENÇAS RARAS), DOMINGOS ALVES (FMRP - USP / REDE NACIONAL DE DOENÇAS RARAS)

As doenças raras são conceituadas como condições que afetam até 65 pessoas por 100.000 indivíduos. Os pacientes ficam meses a anos buscando respostas em diferentes estabelecimentos até o diagnóstico. Além disso, há entraves como dificuldades de acesso a recursos assistenciais, multiprofissionais, terapêuticos e de suporte em centros especializados. No contexto de saúde pública e doenças raras, o georreferenciamento apresenta-se como ferramenta para conhecimento da distribuição espacial das enfermidades e do fluxo dos pacientes, além de apoio para estratégias gerenciais.Caracterizar geograficamente os pacientes com doenças raras do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HCFMRP) entre 2018 e 2019.Estudo descritivo e transversal com dados da Rede Nacional de Doenças Raras referentes aos pacientes com doenças raras do HCFMRP entre 2018 e 2019. Para a caracterização geográfica dos locais de nascimento e residência (incluindo a estratificação em 16 grupos de condições raras e 1 grupo sem diagnóstico) empregou-se o georreferenciamento através do software QGIS (versão 2.18).Na coleta retrospectiva foram incluídos 1.331 indivíduos do HCFMRP. Há pacientes naturais de 23 estados, das cinco regiões, com maior concentração em São Paulo (SP) e Minas Gerais (MG): 75,06% e 12,47% dos pacientes, respectivamente. Quanto à residência, existem pacientes procedentes de 18 estados e do Distrito Federal (das cinco regiões), a maioria residindo em SP (85,05%) e MG (8,49%). Avaliando com atenção o estado de SP, evidencia-se que o HCFMRP é o local de acompanhamento de indivíduos de todos os Departamentos Regionais de Saúde (DRS), exceto do DRS de Registro, com concentração das cidades de residência em DRS próximos a Ribeirão Preto (RP) (DRS de Araraquara, Barretos, Franca e RP). Em relação aos grupos de doenças raras, foram observados padrões distintos de distribuição: 1 - grupos com maior quantidade de pacientes e localização geográfica mais dispersa (categorias indivíduos sem diagnóstico, distrofinopatias, outras doenças neuromusculares, fibrose cística, osteogênese imperfeita, acromegalia e esclerose lateral amiotrófica), 2 - maior quantidade de pacientes e localização próxima a RP (doenças dismorfológicas e desordens de diferenciação sexual), 3 - menor quantidade de pacientes e localização próxima a RP (síndromes de predisposição ao câncer, fenilcetonúria, outros erros inatos do metabolismo e angioedema hereditário), 4 - menor quantidade de pacientes e localização mais dispersa (atrofia muscular espinal, amiloidose e outras doenças neurogenéticas).As descrições deste estudo salientam, por meio de recorte local, aspectos do fluxo de pacientes com doenças raras para os centros de atendimento no Brasil. As condições raras possuem singularidades nos processos diagnósticos e terapêuticos e de gestão pública que ocasionam uma trajetória espacial diferente das outras condições de saúde-doença, com transposição das divisas estaduais e regionais.

P-201 - INVESTIGAÇÃO MOLECULAR DE SÍNDROME DE MARFAN NA RENOMICA-UNICAMP

LUISE LONGO ANGELONI (UNICAMP), DÉBORAH DOMENEGHETTI DE FRANCISCO (UNICAMP), RUY PIRES DE OLIVEIRA SOBRINHO (UNICAMP), VERA LÚCIA GIL-DA-SILVA-LOPES (UNICAMP)

A RENOMICA- Rede Nacional de Genômica Cardiovascular (RNGC) visa estabelecer uma prova de conceito sobre a viabilidade e custo-efetividade da avaliação genômica no Sistema Único de Saúde (SUS). O Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas da Unicamp faz parte dos centros envolvidos na avaliação e aconselhamento genético da RNGC.Identificar famílias com suspeita de Síndrome de Marfan elegíveis para investigação diagnóstica via RENOMICA.Trata-se de estudo longitudinal aprovado pelo Comité de Ética em Pesquisa-Unicamp (CAAE 42370821.9.3011.5404). que coletou dados de agosto de 2022 a agosto de 2023. Foram incluídos indivíduos com suspeita de Síndrome de Marfan atendidos no SGC-Unicamp. A eleição de indivíduos passíveis de investigação molecular seguiu os critérios da RNGC, de acordo com o consenso de 2018 Ëxpert Consensus recommendations on the cardiogenetic care for patients with thoracic aortic disease and their frist degree relatives". (Verhagen et al, 2018). Foram identificados 18 indivíduos com suspeita de S. Marfan, dos quais 06 preencheram critérios de inclusão no projeto e estão sob investigação. Desses seis, 04 já tinham o diagnóstico definido pela nosologia de Ghent (2010), um apresentava suspeita indefinida entre Sindrome de Marfan e EDS Vascular e um, aortopatia isolada. Os quatro pacientes com sindrome de Marfan têm filhos também com suspeita clínica que poderiam ser posteriormente beneficiados pelo estudo molecular. Dos oito pacientes que não foram incluídos pelos critérios do estudo. Destes, cinco já tinham diagnóstico definido de síndrome de Marfan, mas foram excluídos da amostra por dilatação aórtica inferior a 45mm. Destes, dois nao tinham idade mínima. Os três restantes não foram incluídos por apresentarem dilatação aórtica abaixo do ponto de corte.O achado cardiológico do consenso de 2018 (aneurisma aórtico > 45m ou dissecção) e o de idade >18 anos são critérios estabelecidos pela RENOMICA para iniciar a investigação de aortopatias. Esses critérios são obrigatórios mesmo em face de paciente com diagnóstico já definido pela nosologia de Ghent (Loyes et al, 2010). Quando o diagnóstico é suspeitado ou estabelecido precocemente, com acompanhamento e intervenção cardiológica, a dilatação de raiz de aorta pode ainda não ter atingido o ponto de corte do estudo, e nem o paciente atingido a idade de corte. Neste sentido, a estratégia de identificação do caso índice proposta pela RNGC não é apropriada para abordagem preventiva de morbidade e aconselhamento genético. O uso de valores absolutos de medida de raiz de aorta adotados na RNGC como critério de inclusão e a elevada idade de inclusão, dificulta o processo de estabelecer diagnóstico e tratamento precoce. Uma melhor estratégia de inclusão seria adotar o número de Z-scores para dilatação aórtica, como é usado na a própria nosologia de Ghent, independente da idade. Ou a incorporação de qualquer uma das modalidades de comprometimento extracardíaco como critério de inclusão.

P-202 - ESTUDO DA ASCENDÊNCIA ENTRE FAMÍLIAS DO RIO GRANDE DO NORTE COM CÂNCER DE TIROIDE FAMILIAL NÃO MEDULAR

NATÁLIA ARDITO SCHIMIDT (ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA, UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO), ISABELA NOGUEIRA NUNES (ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA, UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO), CAMILA XAVIER ALVES (LIGA NORTERIOGRANDENSE CONTRA O CÂNCER), JOSÉ BRANDÃO-NETO (LIGA NORTERIOGRANDENSE CONTRA O CÂNCER), LUIS EDUARDO BARBALHO DE MELLO (LIGA NORTERIOGRANDENSE CONTRA O CÂNCER), JANETE MARIA CERUTTI (ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA, UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO)

De acordo com dados do INCA, o estado do Rio Grande do Norte apresenta uma incidência acima da média nacional para neoplasias da tireoide. Entre as formas hereditárias, destaca-se o carcinoma familial não medular de tireoide (FNMTC), que pode ser dividido em sindrômico (sFNMTC) e não sindrômico (nsFNMTC). No nsFNMTC o carcinoma papilífero da tireoide (CPT) é o tipo mais comum de câncer de tireoide. Embora vários genes tenham sido associados a essa condição, a base genética ainda não está completamente elucidada. Assim, a identificação de genes de predisposição ao nsFNMTC tem implicações significativas na saúde pública. Além de possibilitar o diagnóstico precoce de outros membros da família que possam estar em risco, essa identificação permite a escolha de terapias mais eficazes, melhorando o prognóstico dos pacientes e facilitando o aconselhamento genético dos familiares. Neste contexto, nosso grupo está investigando cerca de 20 famílias da região do Rio Grande do Norte com pelo menos 3 indivíduos diagnosticados com CPT e suspeita clínica de nsFNMTC.Este estudo investigou a existência de vínculos de parentesco entre membros das famílias do Rio Grande do Norte com suspeita de nsFNMTC por meio do estudo genealógico.O presente trabalho foi estruturado em três etapas principais: (1) foram selecionadas as famílias com base em critérios como sobrenomes compartilhados e localidades de residência em comum, (2) em seguida, realizou-se uma busca ativa de documentos históricos e registros civis, com o objetivo de coletar informações detalhadas sobre os antepassados das famílias, incluindo datas e locais de nascimento, casamento e óbito, (3) por fim, as relações familiares foram visualmente representadas por meio da construção de uma árvore genealógica, segundo o método de Sosa-Stradonitz.Essa abordagem estruturada foi fundamental para uma compreensão mais profunda das origens e relações familiares de cada indivíduo investigado (n=185). Seis famílias foram analisadas em pares, duas a duas, com base em correspondências de sobrenomes compartilhados e localidades de residência em comum. No entanto, a busca ativa de documentos históricos, registros civis e religiosos não revelou vínculos de parentesco entre os membros dessas 6 famílias. Apesar disso, a representação gráfica proporcionou uma visão clara e organizada das relações familiares ao longo das gerações, o que resultou na identificação de novos membros das famílias afetados por câncer de tireoide, identificação de diferentes graus de consanguinidade, bem como ramos familiares com indivíduos afetados por outras formas de câncer.A identificação de consanguinidade, anteriormente não prevista, destaca a importância da revisão cuidadosa das relações familiares ao longo das gerações antes da análise dos dados genômicos para a identificação de variantes patogênicas. Esperamos que esses dados nos auxiliem na identificação de genes de predisposição ao nsFNMTC e no desenvolvimento de um teste genético mais eficaz.

P-203 - AMPLIAÇÃO DO PROGRAMA NACIONAL DE TRIAGEM NEONATAL (PNTN) NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE BASEADA EM EVIDÊNCIAS CLÍNICAS E ECONÔMICAS: ONDE ESTAMOS E ONDE GOSTARÍAMOS DE CHEGAR

BRUNA BENTO DOS SANTOS (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), ALÍCIA DORNELES DORNELLES (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), CECÍLIA DE OLIVEIRA CARVALHO FARIA (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), JÚLIA CORDEIRO MILKE (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), ARTHUR ALBERTI (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), FERNANDO SELISTRE (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), ANA CAROLINA PEÇANHA (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), MARTINA SCHROEDER WISSMANN (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), ALDENORA XIMENES (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), IDA DOEDERLEIN SCHWARTZ (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE)

A triagem neonatal é fundamental para a detecção de doenças congênitas antes do aparecimentos dos sintomas, permitindo intervenções que salvam vidas e melhoram a qualidade de vida de milhares de pessoas. A lei nº 14.154/2021 ampliou para 50 o número de doenças rastreadas no Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN). No entanto, a lei determina que o rol de doenças incluídas no PNTN será revisado periodicamente, com base em evidências científicas, priorizando as doenças com maior prevalência no País e aquelas com protocolo de tratamento aprovado e tratamento incorporado no Sistema Único de Saúde (SUS). identificar e descrever as recomendações da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec) sobre a ampliação do PNTN, bem como os desafios para a avaliação de incorporação dessas doenças. trata-se de um estudo observacional qualitativo, no qual foram realizadas buscas manuais por relatório na base de recomendações da Conitec, a partir da data de publicação da lei nº 14.154/2021. Foram descritas as recomendações da comissão, bem como as limitações descritas nos documentos.Foram identificados dois relatórios de recomendação da Conitec que avaliaram a triagem neonatal de doenças incluídas na ampliação do PNTN, após a publicação da lei 14.754/2021: deficiência de acil-CoA desidrogenase de cadeia média (relatório nº 792) e homocistinúria clássica (relatório nº 816) por MS/MS. Para ambas as condições, o Comitê da Conitec deliberou por unanimidade recomendar a incorporação no SUS. As limitações descritas nos relatórios incluíram a certeza muito baixa no corpo de evidências, devido, em grande parte, à heterogeneidade entre as amostras dos estudos. Outro desafio identificado foi a avaliação independente do marcador utilizado na triagem de homocistinúria clássica, já que alguns apresentam um percentual de falso negativo de até 50%. Os relatórios destacam que a inclusão de outras doenças genéticas no processo de triagem por MS/MS, permitindo a testagem simultânea de diversas condições, reduziria significativamente o impacto orçamentário estimado para cada tecnologia.Das 50 doenças previstas na ampliação do PNTN, apenas duas foram avaliadas pela Conitec, a partir de 2021. As limitações descritas nos relatórios de recomendação sugerem que o formato atualmente adotado pode não capturar na totalidade os verdadeiros benefícios clínicos e majorar o impacto orçamentário dessa ampliação. Para garantir o cumprimento integral da lei nº 14.154/2021, que prevê a revisão do rol com base em evidências científicas, é necessário adotar outras estratégias, isso inclui investir em pesquisas baseadas em estudos piloto da ampliação do PNTN e em avaliações econômicas que considerem a triagem simultânea das doenças.

Pôster

P-204 - DEFICIÊNCIA DE ACIL – COA DESIDROGENASE DE ÁCIDOS GRAXOS DE CADEIA MUITO LONGA (VLCAD): DIAGNÓSTICO NA INFÂNCIA E EVOLUÇÃO CLÍNICA EM DOIS ANOS DE INTERVENÇÃO.

LUIZ ROBERTO DA SILVA (UFU), MARÍLIA APARECIDA SILVA ALONSO (UFU)

Introdução: Os distúrbios de oxidação de ácidos graxos de cadeia longa são doenças genéticas que comprometem o metabolismo da utilização de gordura oriunda da dieta para obtenção de energia, causadas por defeito no transporte da Carnitina ou deficiência de enzimas da beta oxidação mitocondrial. As deficiências enzimáticas mais comuns incluem CPT-II, VLCAD, LCHAD e TFP. A VLCAD é doença genética autossômica recessiva causada por mutações no gene ACADVL e pode se manifestar do período neonatal a idade adulta em três fenótipos: forma grave com miocardiopatia, forma hepática com hipoglicemia e forma tardia com rabdomiólise induzida por exercício físico (Brage,2004).Relato do caso: Um menino de 4 anos apresentou-se com quadros recorrentes de vômitos persistentes, dor abdominal, letargia e evolução para coma, necessitando internações e intubação. No terceiro episódio em intervalo de 40 dias, teve crise convulsiva e infecção por Sars-Cov2. Exames revelaram hipoglicemia hipocetótica, elevação de lactato, acidose metabólica, esteatose hepática, hepatomegalia, elevação de transaminases e leucocitose. A avaliação genético-clínica sugeriu doença metabólica, decorrente de erro inato do metabolismo devido a excreção muito aumentada de vários ácidos orgânicos na urina. O teste molecular mostrou variantes patogênicas em heterozigose composta no gene VLCAD, confirmando o diagnóstico. Foi iniciada intervenção nutricional, ajustando a oferta de carboidratos e gordura com ênfase em TCM, evitando-se jejum por tempo superior a duas horas, dessa forma prevenindo descompensações metabólicas agudas graves.Os erros inatos do metabolismo são raros individualmente, mas não são infrequentes no seu conjunto. A Deficiência de Acil-CoA Desidrogenase de Cadeia Muito Longa é um exemplo desse grupo de doenças e encaixa-se em uma categoria que pode apresentar-se em serviços de urgência/emergência com quadros graves ameaçando a sobrevivência do paciente. O caso clínico apresentado ilustra os benefícios do diagnóstico e do tratamento, demonstrando que mesmo na criança maior, não contemplada pela triagem neonatal, foi ainda possível intervir adequadamente, por tratar-se da forma hepática, proporcionando sobrevivência e melhor qualidade de vida.A deficiência de VLCAD é uma doença genética rara, manifestando-se em formas grave, hepática e tardia. A Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no SUS objetiva ampliar a oferta de serviços para otimizar o diagnóstico precoce, tratamento em tempo hábil, e aconselhamento genético. A Lei 14.154/21 que amplia a triagem neonatal, é um avanço significativo em saúde pública e incluiu os distúrbios da beta oxidação, entre outros distúrbios.

P-205 - EPIDEMIOLOGIA EM DOENÇAS RARAS: CARACTERIZAÇÃO DE PACIENTES DE UM SERVIÇO DE REFERÊNCIA DO INTERIOR DE SÃO PAULO

WENDYSON DUARTE DE OLIVEIRA (FMRP - USP), ADARA BARBOSA DE SOUSA (HCFMRP-USP), YASMIN DE ARAÚJO RIBEIRO (FMRP-USP / REDE NACIONAL DE DOENÇAS RARAS), TÊMIS MARIA FÉLIX (HCPA - UFRGS / REDE NACIONAL DE DOENÇAS RARAS), VICTOR EVANGELISTA DE FARIA FERRAZ (FMRP - USP / REDE NACIONAL DE DOENÇAS RARAS), DOMINGOS ALVES (FMRP - USP / REDE NACIONAL DE DOENÇAS RARAS)

As doenças raras são definidas pela Organização Mundial da Saúde como enfermidades que acometem até 65 pessoas por 100.000 indivíduos. São estimadas de 6 a 8 mil doenças raras no mundo, sendo 80% de etiologia genética. Apesar de individualmente raras, afetam em conjunto cerca de 10% da população mundial, representando questão importante de saúde pública. Foi instituída em 2014 a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, no âmbito do SUS. Com essa política, foram criados os Serviços de Referência em Doenças Raras, dentre eles o Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HCFMRP). Em 2019, criou-se a Rede Nacional de Doenças Raras (RARAS): projeto prospectivo e retrospectivo com levantamento de dados quantitativos e proposta de criação de uma rede multicêntrica de vigilância epidemiológica.Caracterizar epidemiologicamente e clinicamente os pacientes com doenças raras do HCFMRP entre 2018 e 2019.Estudo descritivo e transversal com avaliação dos dados da coleta retrospectiva - RARAS referentes aos pacientes do HCFMRP entre 2018 e 2019. A caracterização foi feita em relação a: cor, sexo, idade, diagnóstico, exames complementares, internações, recorrência familiar, tratamento e acompanhamento multiprofissional.Na coleta retrospectiva - RARAS, foram incluídos 1.331 pacientes do HCFMRP. Nessa casuística, 53% dos indivíduos são do sexo masculino e 86% se autodeclaram brancos. A média de idade na primeira consulta no hospital é de 24 anos e ao diagnóstico é de 34 anos. Observa-se uma média de 9 anos em relação ao tempo decorrido entre o início das manifestações clínicas e o diagnóstico. Cerca de 41% dos indivíduos possuem história de internações (com média de 4 hospitalizações por paciente). Na coleta, 68% apresentam diagnóstico confirmado, 17% diagnóstico suspeito e 15% são casos sem diagnóstico. Nos casos confirmados, o diagnóstico foi evidenciado clinicamente em 48% dos indivíduos e por meio de exames moleculares, anatomopatológicos, bioquímicos e citogenéticos em 27%, 13%, 7% e 5% dos pacientes, respectivamente. A fonte pagadora dos exames originou-se do SUS em 97% dos casos. Nota-se recorrência na família em 16% dos casos e consanguinidade em 1,9%. Aproximadamente 42,5% dos indivíduos realizam tratamento relacionado à doença rara, que envolve terapias medicamentosa, dietética e fisioterápica. Quanto ao seguimento, 90,8% são acompanhados por mais de uma especialidade médica, sendo Neurologia e Endocrinologia as áreas com maior quantidade desses pacientes.O estudo evidencia particularidades clínico-epidemiológicas dos pacientes com doenças raras do HCFMRP, como a média de idade ao diagnóstico elevada devido a maior participação no levantamento de grupos de enfermidades de manifestação tardia. Essas informações são essenciais para o estímulo a pesquisas, melhoria da assistência, apoio ao gerenciamento em saúde e disponibilidade de indicadores para a monitorização da eficácia de políticas de saúde.

P-206 - TRISSOMIA PARCIAL DO BRAÇO LONGO DO CROMOSSOMO 15: RELATO DE CASO

MARIANA GOULART DE SOUZA MARTINS (FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO), BHENISE VITÓRIA SANTOS NUNES (FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO), BRENDA COSTA PRADO (FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO), JAIME DE LIMA SOUZA JÚNIOR (FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO), RENAN ARAÚJO DOS REIS (FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO), RAUL KONRAD GONZAGA (FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO), BRUNO JHONATAN COSTA BORDEST LIMA (DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA, FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO), GLAUCIA CHIYOKO AKUTAGAVA-MARTINS (DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS BÁSICAS EM SAÚDE, FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO), BIANCA BORSATTO GALERA (DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS BÁSICAS EM SAÚDE, FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO), MARCIAL FRANCIS GALERA (DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA, FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO)

Trissomia parcial do cromossomo 15 é uma síndrome genética muito rara na qual existem três cópias de parte do braço longo do cromossomo 15. É uma síndrome pouco relatada e com acometimentos similares entre os casos: anomalias craniofaciais, deficiência cognitiva, deformidades dos dedos das mãos, doenças cardíacas congênitas e anormalidades urogenitais. A trissomia completa do 15 é incompatível com a vida e o excesso de carga genética aceitável é até dois terços ou menos do material genético trissômico no cromossomo 15.Paciente masculino, 9 meses e 28 dias, foi encaminhado ao ambulatório de Genética Médica do Hospital Universitário Júlio Müller para investigação de atraso no desenvolvimento neuropsicomotor. O paciente nasceu a termo, por parto vaginal, fruto de gestação sem intercorrências e com realização de pré-natal, pesando 3.705g com perímetro cefálico medindo 36cm e comprimento de 53cm. Aos 4 meses de idade, apresentou atraso dos marcos de desenvolvimento. Na primeira consulta no centro, notou-se hipotonia central, ausência de emissão de palavras e de resposta a comandos. O paciente também apresentava columela curta, narinas antevertidas, dorso nasal alargado com ponta bulbosa, filtro nasolabial longo, lábio superior afilado, bochechas proeminentes, micrognatia e flacidez da musculatura orofacial. Além disso, apresentava fendas palpebrais estreitas e oblíquas para baixo, clinodactilia do quinto dedo bilateralmente e implantação do segundo pododáctilo anteriorizada bilateralmente. Investigação para erros inatos do metabolismo não demonstrou anormalidades. Cariótipo revelou presença de material adicional desconhecido no braço longo do cromossomo 15 ligado à banda 15q25. Cariótipo dos pais revelou inversão pericêntrica do cromossomo 9 presente no cariótipo da mãe. Posteriormente, análise cromossômica por microarranjos revelou duplicação terminal patogênica de cerca de 22,1 Mb do segmento q25.1q26.3 do braço longo do cromossomo 15. O segmento que engloba 117 genes e constitui cerca de 27% do braço longo do cromossomo 15. Observou-se normalidade no hemograma e teste de funções hepáticas. No ecocardiograma: forame oval pérvio. À ultrassonografia de abdome: hidronefrose. Ressonância magnética de crânio não demonstrou anormalidades.O caso aqui relatado apresenta manifestações relatadas em outros casos de trissomia parcial do 15: dismorfias craniofaciais, atraso do DNPM, hipotonia, anomalias esqueléticas e cardiopatia congênita. Interessante destacar que a trissomia parcial não foi herdada de nenhum dos genitores, apesar de ser observada uma das inversões pericêntricas mais comuns em seres humanos no cariótipo materno, que não causou qualquer repercussão no cariótipo do paciente.O paciente aqui relatado representa um caso de trissomia parcial do cromossomo 15 e está em acompanhamento regular na atenção primária à saúde e com profissionais especializados para tratar os sintomas e minimizar as complicações.

Pôster

P-207 - HIPERTRIGLICERIDEMIA E PANCREATITE EM LACTENTE POR DEFICIÊNCIA DE LIPOPROTEÍNA LIPASE: VARIANTE HOMOZIGÓTICA PATOGÊNICA NO GENE LPL EM FILHO DE CASAL CONSANGUÍNEO

LUIZ ROBERTO DA SILVA (UFU), NATÁLIA DA SILVA FONTANA (UFU)

A síndrome de quilomicronemia familiar (SQF), também denominada deficiência de lipoproteína lipase (LPL) ou hiperlipidemia tipo I de Fredrickson, descrita pela primeira vez em 1953, caracteriza-se por hipertrigliceridemia grave associada a episódios recorrentes de dor abdominal e/ou pancreatites. É uma doença metabólica genética, com prevalência estimada em 1:1.000.000 indivíduos, e um desafio diagnóstico na prática médica.Lactente, 2 meses, sexo masculino, pais consanguíneos de primeiro grau, internado no HC-UFU para investigação de pancreatite secundária à hipertrigliceridemia. Exames admissionais evidenciaram triglicerídeos (TG) de 8.836 mg/dl, colesterol total de 445 mg/dl, função hepática preservada, aumento discreto das aminotransferases e da fosfatase alcalina. Realizado painel molecular (swab bucal), que detectou deficiência de LPL (OMIM 238600), com a variante patogênica em homozigose no gene LPL (c.701C>T). Paciente recebeu acompanhamento multiprofissional e tratamento medicamentoso com Bezafibrato, que teve resposta inicial significativa, e suspenso no seguimento devido a efeitos adversos. Concomitantemente, foram instituídas a reeducação alimentar, prescrição de dieta hipolipídica, hipocalórica e suplementação de TCM, e realização de atividade física regular. Evoluiu com melhora clínica e dos parâmetros laboratoriais, estabilização dos níveis de TG em torno de 800 mg/dl, sem novos episódios de pancreatite até o momento. Mantém acompanhamento multidisciplinar, hoje com 12 anos de idade, sem alterações no crescimento pondero-estatural.A LPL é uma enzima da família das lipases que faz hidrolisação e metabolização das moléculas de TG. A doença se manifesta na infância e adolescência, com maior prevalência registrada em certas áreas geográficas (efeito fundador). Sua deficiência ou perda de atividade causa o acúmulo de quilomícrons, que se manifesta clinicamente com xantomas eruptivos, lipemia retinal, hepatoesplenomegalia e pancreatite aguda. Na primeira avaliação, não haviam alterações ao exame físico, contudo, ao decorrer da evolução, surgiram xantomas eruptivos disseminados e hepatoesplenomegalia. Embora não houvesse história familiar de dislipidemias, a consanguinidade dos pais, associada a manifestação precoce e grave da hipertrigliceridemia no episódio de pancreatite, contribuíram para o diagnóstico e instituição de tratamento assertivo e oportuno ao paciente.Assim como em outras doenças raras, o diagnóstico e a instituição terapêutica precoces enfrentam desafios ao diagnóstico clínico e etiológico, pouco acessível à maioria da população. Entretanto, o aconselhamento genético, o seguimento e o suporte multidisciplinar são pilares fundamentais para garantir controle das complicações e melhorar o prognóstico da condição. O surgimento de medicações direcionadas a fisiopatologia traz esperanças de novos tratamentos capazes de restabelecer a qualidade de vida de seus portadores.

P-208 - RECORTE CLÍNICO EPIDEMIOLÓGICO DE CRIANÇAS COM CARDIOPATIA CONGÊNITA AVALIADAS EM UM HOSPITAL TERCIÁRIO DE REFERÊNCIA EM CARDIOPATIA CONGÊNITA NO AMAZONAS

VÂNIA MESQUITA GADELHA PRAZERES (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), SABRINA MACELY SOUZA DOS SANTOS (UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS), JULIA CASTRO RODRIGUES (UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS), SUELY REGINA DA SILVA TELES (FUNDAÇÃO HOSPITAL DO CORAÇÃO FRANCISCA MENDES), NATALIA DAYANE MOURA CARVALHO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS), JOÃO VICTOR DE SOUZA CORREA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS), DORIANE PICANÇO RODRIGUES (UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS), FABYANE GUIMARÃES DE OLIVEIRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), TAIS SICA DA ROCHA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), LAVINIA SCHÜLER FACCINI (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL)

As cardiopatias congênitas (CCs) são malformações do coração e grandes vasos e são as mais frequentes anomalias congênitas (ACs). No entanto, observa-se que são subnotificadas, especialmente no Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos e na região norte do país. Avaliar a prevalência e epidemiologia das Cardiopatias Congênitas no Amazonas. Estudo observacional longitudinal com pacientes de 0 a 1 ano, nascidos no AM, internados na Fundação Hospital do Coração Francisca Mendes (FHFM), em Manaus, em 2023 e 2024. Analisaram-se dados do diagnóstico, sexo, idade gestacional, peso ao nascer, idade, escolaridade, comorbidades e procedência maternas. Observaram-se 44 crianças com CC no FHFM no período selecionado, sendo 59% do sexo feminino e 49% do masculino. Dentro dos diagnósticos presentes, 25% das crianças apresentaram cardiopatias isoladas e 75% CCs associadas. A cardiopatia mais frequente foi a Comunicação Interventricular (54,5% dos pacientes), seguida pela Permeabilidade do Canal Arterial (45,4%), Comunicação Interatrial (36,4%) e pelas malformações de Ventrículo direito com dupla via de saída, Tetralogia de Fallot, Transposição das grandes artéria, Estenose congênita da valva pulmonar, Atresia de valva pulmonar e Atresia de artéria pulmonar, todas com 9% de prevalência. Em relação à detecção da AC, 2,3% tiveram diagnóstico intrauterino, 27,3% no nascimento e 61,4% após o nascimento. Os dados do nascimento mostram que 20,5% destes foram pré-termo, 72,7% a termo e nenhum pós-termo, sendo 13,6% pequenos para a idade gestacional (IG), 63,6% com peso adequado a IG e 6,8% grandes para a IG. As parturientes apresentaram média de idade de 27,82 anos, com desvio-padrão de 6,87, e comorbidades como hipertensão arterial (9,1%), hipotireoidismo (2,3%), diabetes pré-gestacional (2,3%) e fenilcetonúria (2,3%). Com relação à procedência documentada, 75% eram da capital e 25% de municípios do interior. A maior parte das crianças foram diagnosticadas após o nascimento e teve a mãe com idade superior a 20 anos. Algumas mães relataram comorbidades e a mais frequente foi hipertensão arterial. A maioria dos pacientes tiveram peso adequado à idade gestacional. O Hospital selecionado é o serviço de referência do estado para as cardiopatias congênitas e para lá são encaminhadas todas as crianças com esse diagnóstico, especialmente as que necessitam de cirurgia cardíaca, e por isso, observou-se a presença de anomalias cardíacas graves. O Amazonas tem 62 municípios e mesmo assim muitos municípios não apresentaram casos. Devido às grandes distâncias por via hidrográfica não sabemos o que acontece com as crianças com anomalias cardíacas congênitas na maioria dos municípios. Uma possibilidade seria que, a depender do município, o acesso a outros estados como Rondônia é mais viável. Outra possibilidade seria de óbito sem possibilidade de acesso ao tratamento. Devem-se empreender mais estudos nesse sentido.

P-209 - OSTEOGÊNESE IMPERFEITA TIPO XXI ASSOCIADA A UMA VARIANTE NOVA EM KDELR2: RELATO DO PRIMEIRO CASO BRASILEIRO.

BRENO SILVA FERNANDES (UFBA), JOANNA GOES CASTRO MEIRA (UNEB), SAMUEL ULISSES CHAVES NOGUEIRA DO NASCIMENTO (UFBA), ANGELINA XAVIER ACOSTA (UFBA)

A osteogênese imperfeita tipo XXI (OIXXI) (MIM: 619131) é uma doença progressivamente deformante, caracterizada por múltiplas fraturas que, geralmente, ocorrem após pequenos traumas desde o nascimento. Variantes patogênicas bialélicas no gene KDELR2 foram identificadas em indivíduos com essa condição. Este gene codifica o receptor KDELR2, cuja função é regular o tráfego de proteínas entre o complexo de Golgi e o retículo endoplasmático. Embora seja necessária uma elucidação adicional, o transporte prejudicado de proteínas mediado por KDELR2 pode ser considerado outro mecanismo patogênico na OI.Paciente do sexo masculino, 9 anos, primeiro filho do casal, cuja ultrassonografia gestacional detectou fêmur encurtado, nasceu via parto normal, gemelar, a termo, pesando 1.200g. Apresentou primeira fratura em tíbia aos 3 meses de vida, atraso do desenvolvimento neuropsicomotor (ADNPM), além de 5 outras fraturas e uma cirurgia ortopédica. Relato de tio-avô materno com baixa estatura e alterações esqueléticas. Ao exame, apresenta baixa estatura com encurtamento de tronco, escoliose, deformidades e encurvamento em membros superiores e inferiores, frontal amplo, estreitamento bitemporal, dentinogênese imperfeita e prognatismo. Sequenciamento completo do genoma revelou uma variante de significado incerto (VUS), c.505C>T:p.(Arg169Cys) no éxon 4 de KDELR2, em homozigose. O presente caso apresenta fenótipo semelhante aos nove casos relatados até o momento de OIXXI, caracterizados, essencialmente, por fraturas recorrentes, baixa estatura desproporcionada e ADNPM. As variantes descritas nesses relatos em KDELR2 são pontuais bialélicas, do tipo missense, nonsense e frameshift. A nova variante descrita não foi encontrada no gnomAD e prevê-se que seja patogênica por meio de análise de predição in sílico (PolyPhen). Tendo em vista a raridade dessa condição e o fenótipo pertinente, apesar de estar classificada como VUS, as evidências apontam que poderá ser reinterpretada como patogênica. Este trabalho descreve o primeiro caso no Brasil com OIXXI, apresentando variante nova, reforçando o papel do KDELR2 na etiologia dessa condição, assim como reitera o espectro fenotípico descrito pelos relatos prévios, em destaque para o infrequente distúrbio do neurodesenvolvimento.

P-210 - ERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS PACIENTES COM FENILCETONÚRIA ATENDIDOS NO BRASIL: UM ESTUDO DA REDE NACIONAL DE DOENÇAS RARAS

MARIANA LIMA SCORTEGAGNA (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), CLAUDIA FERNANDES LOREA (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), BIBIANA MELLO DE OLIVEIRA (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), ISADORA VIEGAS (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), JOÃO FRANCISCO BAIOCHI (LABORATÓRIO DE INTELIGÊNCIA EM SAÚDE), MARCIA GIUSTI (INSTITUTO JÔ CLEMENTE), ERLANE MARQUES RIBEIRO (HOSPITAL INFANTIL ALBERT SABIN), TATIANA REGIA SUZANA AMORIM BOA SORTE (APAE SALVADOR), DOMINGOS ALVES (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO), VICTOR FERRAZ (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO), VANIA MESQUITA GADELHA PRAZERES (CODAJAS-SUSAM), LIANE DE ROSSO GIULIANI (APAE CAMPO GRANDE), TÊMIS MARIA FELIX (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), IDA VANESSA DOEDERLEIN SCHWARTZ (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), REDE NACIONAL DE DOENÇAS RARAS ()

A fenilcetonúria (PKU) é um erro inato do metabolismo dos aminoácidos, autossômica recessiva. A PKU é considerada uma doença rara, porém é a mais comum quando se trata de erros inatos do metabolismo, tendo uma prevalência mundial em torno de 1:10.000 nascidos vivos, sendo que esse dado pode variar dependendo da população analisada. No Brasil, o levantamento mais recente mostrou uma prevalência de 1:24.780 nascidos vivos.Apresentar o perfil epidemiológico dos pacientes com fenilcetonúria atendidos no Brasil, através dos dados da Rede Nacional de Doenças Raras (RARAS).Foram incluídos os dados de indivíduos atendidos em centros participantes do inquérito retrospectivo (2018 e 2019) e prospectivo (2022 a maio de 2024) realizado pela RARAS com diagnóstico confirmado para PKU. Os indivíduos com diagnóstico suspeito foram excluídos da análise. Os dados foram coletados e extraídos do banco de dados REDCap.oram analisados os dados de 717 indivíduos, sendo 68,9% do sexo feminino, com média de idade de 16,0 (±11,8) anos, nascidos em sua maioria na região sudeste (64,8%), sendo 47,9% pardos e 44,4% brancos. Em relação ao tipo de diagnóstico, 89,3% da amostra foram etiológicos e os demais foram clínicos (10,7%). Dos diagnósticos etiológicos, 14,8% foram bioquímicos e 1,8% foram moleculares, os restantes 83,4% não tinham registro deste dado. A triagem neonatal foi responsável por 74,9% dos diagnósticos, já o diagnóstico sintomático representou 22,5% da amostra. A maior fonte pagadora dos diagnósticos foi o Sistema Único de Saúde (SUS) 95,6%. A recorrência familiar foi de 13,2% e em 12,1% dos casos houve consanguinidade entre os pais. Tendo em vista que a PKU está contemplada na triagem neonatal, a meta é a obtenção do diagnóstico no período neonatal com a finalidade de iniciar o tratamento dietético precocemente e evitar danos neurológicos, principal sintoma da doença. É essencial destacar o papel do SUS como responsável pela maior parte dos diagnósticos, reforçando a importância do financiamento público na triagem neonatal e no diagnóstico de doenças raras em geral. Por tratar-se de uma doença autossômica recessiva, as taxas de recorrência familiar e consanguinidade acima da média populacional são esperadas e ressaltam a importância do aconselhamento genético.

P-211 - ENCEFALOPATIA EPILÉPTICA RELACIONADA AO GENE ATP1A2: UM RELATO DE CASO

RENÊ ELIOMAR PINHEIRO DIÓGENES (HC-USP, RIBEIRÃO PRETO), JHONATAN WENDEL DE SOUZA DOS SANTOS (HC-USP, RIBEIRÃO PRETO), BRUNO ANTUNES CONTRUCCI (HC-USP, RIBEIRÃO PRETO), EDUARDO JOSÉ PEREIRA NAVES (HC-USP, RIBEIRÃO PRETO), LISANDRA LETÍCIA PALARO (HC-USP, RIBEIRÃO PRETO), PAULO VICTOR ZATTAR RIBEIRO (HC-USP, RIBEIRÃO PRETO), VITÓRIA BEZERRA DE SÁ ZANLUCHI (HC-USP, RIBEIRÃO PRETO), ALÉXIA RANGEL DE CASTRO (HC-USP, RIBEIRÃO PRETO), JULIANA DOS SANTOS CINTRA (HC-USP, RIBEIRÃO PRETO), PAULO HENRIQUE FURUKAWA GADANI (HC-USP, RIBEIRÃO PRETO), AMANDA PÓVOA DE PAIVA (HC-USP, RIBEIRÃO PRETO), PROJETO GENOMAS RAROS (HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN), LISANDRA MESQUITA BATISTA (HC-USP, RIBEIRÃO PRETO)

A encefalopatia epiléptica e do desenvolvimento tipo 98 é uma condição genética rara, recentemente associada a mutações no gene ATP1A2 ou ATP1A3. Caracteriza-se por crises epilépticas precoces e variadas, com ampla heterogeneidade clínica e alterações estruturais no sistema nervoso central. Este relato descreve o caso de um lactente com mutação patogênica no gene ATP1A2, ilustrando a complexidade diagnóstica e terapêutica envolvida.ASC, quatro meses, masculino, encaminhado ao Serviço de Genética Médica do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, campus Ribeirão Preto, após apresentar crises convulsivas caracterizadas por hipertonia, cianose perioral e pausas comportamentais, associadas a episódios de apneia durante o sono. O paciente nasceu a termo por cesariana devido à sofrimento fetal e diabetes gestacional materno. Após o nascimento, necessitou de reanimação e evoluiu com desconforto respiratório. Foi internado pela primeira vez com um mês de vida por crises de apneia, sendo feita hipótese inicial de síndrome da apneia central do lactente e encefalopatia epiléptica. Os exames complementares incluíram polissonografia, ressonância magnética, aminoacidograma, ultrassonografia abdominal, eletroencefalograma, fundoscopia, e potencial evocado auditivo do tronco encefálico, os achados revelaram encefalopatia difusa moderada e epilepsia multifocal. Realizado sequenciamento completo de genoma, via Projeto Genomas Raros, durante internação inicial de paciente, com achado de uma variante patogênica em heterozigose no gene ATP1A2, relacionada à encefalopatia epiléptica e do desenvolvimento do tipo 98.A encefalopatia epiléptica e do desenvolvimento tipo 98 é uma condição genética autossômica dominante com expressividade variável. A mutação identificada no gene ATP1A2 é responsável por um espectro clínico diversificado, incluindo crises convulsivas precoces e variadas, além de possíveis alterações estruturais no sistema nervoso central, atualmente com seis casos descritos na literatura, à qual todos tiveram fenótipo clínico discordante dos demais, com crise convulsiva e atraso no desenvolvimento neuropsicomotor como sintomas de base. No caso de nosso paciente, a apresentação clínica incluiu apneia central, sem associações previamente descritas na literatura entre a variante ATP1A2. Este relato de caso ilustra a complexidade das síndromes relacionadas à encefalopatia epiléptica e do desenvolvimento, onde destaca-se em nosso caso a do tipo 98, relacionada ao gene ATP1A2. Destaca-se a importância do diagnóstico precoce e do manejo multidisciplinar para melhorar a qualidade de vida dos pacientes. A literatura ainda é limitada, e a descrição de novos casos é essencial para ampliar o conhecimento sobre esta condição e suas manifestações clínicas. Essa pesquisa foi possível por meio do acesso aos dados e descobertas gerados pelo Projeto Genomas Raros, http://www.genomasraros.com.

P-212 - VARIANTE PATOGÊNICA NO GENE SCO1 EM PACIENTE ADOLESCENTE COM MIOCARDIOPATIA HIPERTRÓFICA: UM RELATO DE CASO

ANA CLARA FANDINHO (IFF/FIOCRUZ), ANNELIESE BARTH (IFF/FIOCRUZ), DANIEL FERRAZ POZZER GULARTE (FACULDADE SOUZA MARQUES), GABRIELA MATEUS FALCOEIRAS (FACULDADE SOUZA MARQUES), GABRIELA FELIX LEITÃO ROSA MARTINS (FACULDADE SOUZA MARQUES), LETICIA LOPES GABBAY (FACULDADE SOUZA MARQUES), JOÃO OTÁVIO SANTOS CIPRIANI (FACULDADE SOUZA MARQUES), BEATRIZ FERREIRA PIRES (FACULDADE SOUZA MARQUES), PATRICIA CORREIA (IFF/FIOCRUZ)

O gene SCO1, envolvido na síntese da enzima citrocromo C oxidase (COX), faz parte do complexo IV da cadeia respiratória. Variantes patogênicas neste gene estão relacionadas à deficiência do complexo mitocondrial IV (DCMIV) e ocasionam miocardiopatia hipertrófica (MCH).O objetivo deste trabalho é relatar o caso clínico de um paciente com MCH associada a variante patogênica em homozigose no gene SCO1.Relato de caso: B.H.S.S, masculino, atualmente com 14 anos, foi encaminhado ao serviço de genética médica aos 3 anos devido à hipertrofia concêntrica congênita do ventrículo direito e arco aórtico à direita. É filho de casal que nega consanguinidade. A gestação não foi planejada, o paciente nasceu a termo, por parto vaginal, com peso e comprimento adequados. Logo ao nascimento foi identificada catarata bilateral atribuída a rubéola congênita. A família não possui a sorologia confirmatória. O paciente apresentou atraso do desenvolvimento neuropsicomotor desde o início de seu desenvolvimento e evoluiu com deficit intectual moderado com prejuízo importante de linguagem. Ao exame físico apresenta baixa estatura, obesidade, fácies grosseira, orelhas simplificadas, diastema, presença de gibosidade torácica, acantose nigricans em pescoço, clinidactilia de 5os quirodáctilos, mamilos invertidos, abdomen globoso, membros encurtados e genitalia externa masculina ainda pouco desenvolvida. A hipótese diagnóstica inicial foi de doença de depósito lisossômicoFoi solicitada inicialmente triagem para erros inatos do metabolismo e dosagem de glicosaminoglicanos na urina, cujos resultados foram normais. A ultrassonografia de abdome mostrou imagens hiperecogênicas de configuração nodular no fígado e baço de dimensões reduzidas. O cariótipo foi 46,XY e um painel genético para displasias esqueléticas também foi normal. O sequenciamento completo do exoma mostrou variante provavelmente patogênica c.521C>T, p.(Pro174Leu) em homozigose no gene SCO1Os complexos respiratórios III e IV são complexos proteicos mitocondriais que transportam elétrons e produzem ATP. Deficiências nessas proteínas levam à miopatia, alterações neurológicas e MCH. O gene SCO1 faz parte do complexo IV e suas variantes patogênicas em homozigose estão associadas à MCH. Além disso, pacientes com DCMIV podem apresentar hipotonia, hepatomegalia e encefalopatia. O prognóstico destes casos é, geralmente, reservado com óbito ainda na infância. Este caso chama a atenção pela raridade de casos descritos na literatura, pela ocorrência de uma variante bastante rara em homozigose em casal não-consanguíneo e pela maior sobrevida do nosso paciente.

PÔSTER DESTAQUE

P-213 - UTILIDADE CLÍNICA DO EXOMA COM ANÁLISE DE CNV: CONTRIBUIÇÕES PARA O DIAGNÓSTICO EM HOSPITAL DE REFERÊNCIA PARA DOENÇAS RARAS NO NORDESTE

JOSELITO SOBREIRA (INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROFESSOR FERNANDO FIGUEIRA), MICHELA MARMO (INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROFESSOR FERNANDO FIGUEIRA), LUCAS ALVES (INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROFESSOR FERNANDO FIGUEIRA), PAULA AZOUBEL (INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROFESSOR FERNANDO FIGUEIRA), ROSÂNGELA SANTOS (INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROFESSOR FERNANDO FIGUEIRA), JEDDSON NASCIMENTO (INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROFESSOR FERNANDO FIGUEIRA), KATARINA ABATH (INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROFESSOR FERNANDO FIGUEIRA), NATÁLIA SOARES (INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROFESSOR FERNANDO FIGUEIRA), ANA CECÍLIA MENEZES DE SIQUEIRA (INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROFESSOR FERNANDO FIGUEIRA)

Em 2021, o Colégio Americano de Genética Médica e Genômica publicou as diretrizes ´Exome and Genome Sequencing for Pediatric Patients with Congenital Anomalies or Intellectual Disability: An Evidence-Based Clinical Guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)´. O uso do exoma e do sequenciamento do genoma na última década mudou significativamente a prática da genética clínica, bem como a medicina de forma mais ampla. Revelou um espectro mais amplo de doenças associadas a variantes genéticas e aumentou ainda mais o rendimento diagnóstico, levando a melhores resultados para os pacientes, promovendo a compreensão da história natural de muitas doenças e expandindo os potenciais tratamentos.O objetivo deste estudo é analisar os resultados do sequenciamento completo do exoma com análise de Variações no Número de Cópias em pacientes com suspeita de doença genética.Trata-se de um estudo observacional retrospectivo que coletou resultados de testes baseados em Next Generation Sequencing (NGS) de pacientes não selecionados investigados em um hospital pediátrico de referência em doenças raras no Nordeste do Brasil, entre outubro de 2023 e maio de 2024. Um total de 42 pacientes (20 mulheres e 22 homens) foram encaminhados para investigação molecular devido a suspeita de doença genética. Optou-se pela realização do exoma com análise de Variações no Número de Cópias (CNV), já que revisões recentes mostram que o uso desta metodologia teve um rendimento diagnóstico maior a um custo menor do que utilizar apenas o exoma após realização de outros testes (por exemplo: CMA e/ou cariótipo).O teste genético foi realizado mediante solicitação médica e as indicações clínicas foram agrupadas em: Nefrologia (4/40), Hematologia/Imunologia (7/40), Endocrinologia (4/40), Erro Inato do Metabolismo (6/40), Gastroenterologia/Hepatologia (5/40), Transtornos do Neurodesenvolvimento (8/40), Pneumologia (1/40) e Dismorfologia (5/40). No total, 28 pacientes receberam resultado positivo após realização do exoma. Levando em consideração o rendimento diagnóstico, o exoma apresentou uma taxa de detecção de 66,6% (26/40), sendo que destes, 7,1% (2/28) foram associados às CNVs.O exoma e o genoma estão sendo cada vez mais empregados na avaliação clínica de pacientes com uma variedade de condições, e o sistema de saúde no Brasil apresenta desafios distintos na integração e implementação de novas políticas de saúde. No entanto, demonstramos a utilidade clínica do exoma como ferramenta de diagnóstico em nosso ambiente de cuidados. Nossos resultados mostram a natureza precisa do exoma, reforçando sua aplicação como ferramenta diagnóstica de primeira linha no contexto do sistema único de saúde.

PÔSTER DESTAQUE

P-214 - DIHYDROPYRIMIDINE DEHYDROGENASE DEFICIENCY AND TREATMENT-RELATED MORTALITY ON FLUOROPYRIMIDINE CHEMOTHERAPY: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

ALÍCIA BATISTA DE ALMEIDA BARBOSA (UNIVERSIDADE ESTADUAL DO CENTRO-OESTE (UNICENTRO)), FRANCISCO CEZAR AQUINO DE MORAES (FEDERAL UNIVERSITY OF PARÁ), VICTÓRIA MORBACH SIEBEL (UNIVERSIDADE FEEVALE)

Fluoropyrimidines are antineoplastic drugs used for treating various solid tumors. About 80% of these drugs are metabolized by the enzyme dihydropyrimidine dehydrogenase (DPYD), the product of DPYD gene. Mutations in this gene result in DPYD deficiency, an error in pyrimidine metabolism associated with thymine-uraciluria and an increased risk of toxicity in cancer patients receiving 5-fluorouracil chemotherapy. The grade and type of the toxicities depend on genetic and demographic factors, and, in some cases, they can lead to patient mortality. Among more than 50 described allelic variants of DPYD, only a few of them have clinical relevance, resulting in the synthesis of non-functional or poorly functional enzymes.To analyze the treatment-related mortality among patients undergoing fluoropyrimidines chemotherapy with and without DPYD deficiency.The meta-analysis selected and evaluated 9685 studies from Pubmed, Cochrane, Embase and Web of Science databases. Only studies examining the main DPYD variants (DPYD*2A, DPYD p.D949V, DPYD*13 and DPYD Hap23) were included. Statistical Analysis was performed using R, version 4.2.3. Data were examined using the Mantel-Haenszel method and 95% CIs. Heterogeneity was assessed with I2 statistics.There were 39 prospective and retrospective studies included, accounting for 18007 patients. Most studies assessed colorectal cancer (32), representing more than 70% of patients. Other gastrointestinal cancers were evaluated by 12 studies, breast cancer by eight studies and head and neck cancers by four studies. Four DPYD variants were identified as predictors of severe fluoropyrimidines toxicity in literature review: DPYD*2A (IVS14+1G>A, c.1905+1G>A or rs3918290), DPYD p.D949V (c.2846A>T or rs67376798), DPYD*13 (p.I560S, c.1679T>G or rs55886062) and DPYD Hap23 (c.1129-5923C>G or rs56038477). All 39 studies assessed the DPYD*2A variant, while 25 assessed DPYD p.D949V, 18 assessed DPYD*13, and 13 assessed DPYDHap23. Among the 619 patients who tested positive for at least one DPYD variant, 13 died from fluoropyrimidine toxicity. Conversely, in the wild-type group (15186) there were 14 treatment-related deaths. Expression of DPYD variants was found to be significantly correlated with treatment-related mortality (OR=33.304, 95% CI 14.045 - 78.967, p<0.001, I^2=4%).This analysis enhances understanding of the role of the DPYD gene in cancer patients undergoing fluoropyrimidine chemotherapy. Detecting variants linked to dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency could potentially aid in estimating the risk of severe toxicities and deaths. This should be used to adjust the dosages prior to treatment initiation, thereby preventing these life-threatening events.

P-215 - DISTÚRBIOS DA DIFERENCIAÇÃO DO SEXO 46,XY: RASTREAMENTO DE ALTERAÇÕES PATOGÊNICAS EM UMA SÉRIE DE CASOS.

ISABELLA MONLLEÓ (UFAL), CARLOS SOUSA (UFAL), DÉBORA MICHELLATO (UFAL), REGINALDO PETROLI (UFAL)

Os Distúrbios da Diferenciação do Sexo (DDS) são condições congênitas em que alterações genéticas levam ao desenvolvimento atípico do sexo cromossômico, gonadal e/ou anatômico. O grupo DDS 46,XY é caracterizado por sua complexidade genética e sobreposição fenotípica, onde o esclarecimento etiológico desses casos é realizado através de investigação molecular em genes envolvidos na determinação e diferenciação do sexo.Realizar a investigação molecular em uma série de casos de DDS 46,XY sem etiologia esclarecida.A partir de uma amostra de 58 casos de DDS 46,XY, foram selecionados 10 casos para estudo. Para a seleção das amostras, foram adotados os seguintes critérios: sequenciamento prévio dos genes AR e SRD5A2, não possuir alterações patogênicas identificadas nesses genes e amostra de DNA disponível para estudo. A primeira etapa da investigação molecular constituiu-se do sequenciamento do gene HSD17B3 pelo método de Sanger. A segunda etapa, para aqueles casos em que não foram identificadas alterações patogênicas no gene HSD17B3, foi realizado o sequenciamento de nova geração (NGS), através do painel com 18 genes relacionados com DDS 46,XY.Não foram identificadas alterações patogênicas no gene HSD17B3 em nenhum dos casos selecionados. Já através do NGS, foram identificadas alterações em quatro casos. No caso DDSXY-03, foi identificada a hemizigose da alteração c.89G>T (p.Arg30Ile) no gene SRY, no caso DDSXY-04, foi identificada a heterozigose da alteração c.565C>T (p.Arg189Cys) no gene FKBP4, no caso DDSXY-07, foi identificada a heterozigose da alteração c.2389C>G (p.Leu797Val) no gene DHX37, e no caso DDSXY-10, foi identificada a heterozigose da alteração c.250C>G (p.Arg84Gly) no gene NR5A1. A alteração p.Arg84Gly não foi previamente descrita na literatura, a p.Leu797Val foi descrita como variante de significado incerto e a alteração p.Arg189Cys foi reportada em bases de dados, sem referência da condição clínica associada. Já a alteração p.Arg30Ile foi descrita em casos de disgenesia gonadal 46,XY.De acordo com a literatura, a frequência de pacientes com DDS 46,XY sem etiologia esclarecida pode variar entre 33%-80%, mesmo com os avanços nas ferramentas de elucidação diagnóstica. Neste estudo, 40% da amostra apresentou alterações em genes que são fundamentais na determinação/diferenciação do sexo e permanecem em investigação da possível correlação genótipo-fenótipo. Já 60% permanecem em investigação visando a identificação de alterações patogênicas que possam justificar o fenótipo. A análise funcional das alterações aqui identificadas são necessárias para a correta correlação genótipo fenótipo em cada caso. Os resultados deste estudo reforçam a complexidade da elucidação etiológica dos DDS 46,XY.

P-216 - PHARMACOGENETIC OF THIOPURINES IN PATIENTS WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA FROM SOUTHERN BRAZIL

SARA LOBO-ALVES (INSTITUTO DE PESQUISA PELÉ PEQUENO PRÍNCIPE), LUANA ORIHASHI (INSTITUTO DE PESQUISA PELÉ PEQUENO PRÍNCIPE), LIANA ALVES DE OLIVEIRA (INSTITUTO DE PESQUISA PELÉ PEQUENO PRÍNCIPE), ROBERTO ROSATI (INSTITUTO DE PESQUISA PELÉ PEQUENO PRÍNCIPE)

The relevance of pharmacogenetics has increased as the idea of individualized medicine has become an aim of contemporary medical science. In the oncology field, identifying how genetic factors influence drug metabolism is crucial in defining the correct dosage that achieves pharmacological efficacy while minimizing toxicity. Thiopurines are a group of purine antimetabolites effective in the treatment of several diseases, such as cancers and autoimmune disorders, although its metabolites are associated with several adverse effects. The most relevant enzymes associated with the genetic variability of thiopurine metabolization are thiopurine methyltransferase and nudix hidrolase 15, encoded by the TPMT and NUDT15 genes, respectively. International guidelines recommend implementation of TPMT and NUDT15 genotype-based thiopurine dosage. However, pharmacogenetic testing for thiopurine users is not implemented in the majority of medical centers of Brazil.In this work, we aimed to establish the frequency of four TPMT and NUDT15 polymorphisms in a sample of pediatric acute lymphoblastic leukemia patients (ALL) in the South of Brazil. We extracted DNA from blood of 71 ALL patients and performed polymerase chain reaction (PCR) followed by Sanger sequencing to genotype four single nucleotide polymorphisms, rs116855232 in the NUDT15 gene and rs1800462, rs1800460 and rs1142345 in the TPMT gene.The frequency of rs116855232*T allele in NUDT15 is 2,8%. For TPMT, rs1800462*C allele presents the frequency of 0,7%. The rs1800460*A reaches the frequency of 3,5%, while for rs1142345*G the frequency is 4,2%. Since these minor alleles reduce the enzyme activity, we imputed the metabolizer phenotype for each patient considering NUDT15 and TPMT genotypes. For NUDT15, there are 94,4% normal metabolizers and 5,6% intermediate metabolizers. For TPMT, there are 90,2% normal metabolizers and 9,8% intermediate metabolizers. There are no poor metabolizers (carriers of two no functional alleles) in our sample. Besides, 1,4% of patients are heterozygotes for both NUDT15 and TPMT genes, which are designated as having less tolerance for thiopurines than heterozygotes for one or another independently.The frequencies of NUDT15 and TPMT polymorphisms in our sample correlated with other Brazilian frequencies already reported in the literature. Moreover it becomes evident that a significant portion of patients carry at least one non functional allele and probably metabolize thiopurines in reduced intensity. Therefore, it is essential to investigate the pharmacogenetics of these polymorphisms in order to adequate the dose and achieve the best treatment for the thiopurines´ users, including ALL pediatric patients.

P-217 - CLASSIFICAÇÃO SOCIOECONÔMICA DE UMA AMOSTRA DE FAMÍLIAS COM DOENÇAS GENÉTICAS RARAS: DADOS DE UM CENTRO PARTICIPANTE DA REDE NACIONAL DE DOENÇAS RARAS (RARAS)

NATALIA ARDITO SCHIMIDT (ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA, UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO), SANDRA OBIKAWA KYOSEN (ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA, UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO), GIOVANNA RAJEVSKI ALVES (UNIVERSIDADE ANHEMBI MORUMBI), NATHALIA IZABELLE ALVES DA SILVA (UNIVERSIDADE ANHEMBI MORUMBI), MARCELO HIDEKI YAMAMOTO (INSTITUTO DE GENÉTICA E ERROS INATOS DO METABOLISMO, IGEIM, UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO), RODRIGO AMBROSIO FOCK (CENTRO DE GENÉTICA MÉDICA, ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA, UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO), ANA MARIA MARTINS (ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA, 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), DÉBORA GUSMÃO MELO (ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA, UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO)

A classificação socioeconômica brasileira é ordenada de acordo com o Critério Brasil, instrumento criado pela ABEP (Associação Brasileira de Empresas de Pesquisas), com base em variáveis indicadoras de renda permanente como educação, condições de moradia, acesso a serviços públicos e posse de bens duráveis. A natureza das doenças genéticas raras traz muitas incertezas e despesas para os pacientes e suas famílias. Há evidências crescentes de que os custos das doenças não surgem apenas da utilização de cuidados de saúde, mas também de fatores indiretos ou não relacionados à saúde, causando, em última análise, dificuldades financeiras.Este estudo procurou descrever os resultados da classificação socioeconômica brasileira em uma amostra de famílias que possuem indivíduos com doenças genéticas raras, vinculados a um centro participante da Rede nAcional de doenças raRAS (RARAS) localizado na região Sudeste (Hospital São Paulo).Trata-se de estudo descritivo e exploratório. A Rede RARAS tem aprovação ética sob o no CAAE 33970820.0.3028.5505 e financiamento pelo edital CNPq/MS/SCTIE/DECIT Nº 25/2019. Foram coletados dados demográficos e clínicos das famílias e dos indivíduos afetados (tipo de doença genética, sexo, idade, raça e região de nascimento do propósito), informações sobre o recebimento de benefícios sociais e participação em associações, além de dados socioeconômicos por meio do questionário Critério Brasil da ABEP. Os dados do questionário Critério Brasil foram cotejados em classes, de acordo com a pontuação alcançada.Amostra composta por 53 famílias. Os afetados eram predominantemente do sexo masculino (N=28, 52,8%), tinham em média 19,7 anos (±16,7), sendo 23 (43,3%) brancos, 23 (43,3%) pardos, 6 (11,3%) pretos e 1 (1,8%) amarelo, e 48 (90,5%) eram nascidos na região Sudeste. Com relação ao diagnóstico genético, 39 (73,5%) pacientes tinham erros inatos do metabolismo, enquanto 14 (26,4%) tinham quadros primariamente dismórficos. Dezesseis (30,1%) participantes recebiam algum tipo de benefício social, 9 (16,9%) famílias recebiam auxílio e 11 (20,7%) participavam de associações de pacientes. Sobre a escolaridade do chefe da família, 13 (24,5%) eram analfabetos, 18 (33,9%) tinham ensino fundamental incompleto, 1 (1,8%) fundamental completo, 5 (9,4%) médio incompleto, 8 (15,1%) médio completo e 8 (15,1%) superior. Do ponto de vista da classe social, 1 (1,8%) família pertencia à classe B1, 16 (30,1%) B2, 25 (47,1%) C1, 9 (16,9%) C2 e 2 (3,7%) D ou E.Houve predomínio de famílias pertencentes às classes sociais B2 e C1 que equivalem à uma renda domiciliar mensal média variando entre R$5.755,23 e R$3.276,76. Chama atenção a baixa escolaridade dos chefes das famílias, o que repercute diretamente na classificação socioeconômica. São necessárias medidas de suporte social e financeiro junto às famílias com doenças genéticas raras.

P-218 - TESTE DE RESPONSIVIDADE AO DICLORIDRATO DE SAPROPTERINA EM PACIENTES COM FENILCETONÚRIA NO SERVIÇO DE REFERÊNCIA EM TRIAGEM NEONATAL DA BAHIA

TATIANA AMORIM (APAE SALVADOR), TAIANA RODRIGUES BORGES AZEVEDO (APAE SALVADOR), TAISA MANUELA BOMFIM MACHADO (LABORATÓRIO DE IMUNOLOGIA E BIOLOGIA MOLECULAR, INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE, UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA), MARIA EFIGÊNIA DE QUEIROZ LEITE (APAE SALVADOR), NEY BOA-SORTE (APAE SALVADOR), ANGELINA ACOSTA (SERVIÇO DE REFERÊNCIA EM DOENÇAS RARAS, HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR EDGARD SANTOS, UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA)

Fenilcetonúria (PKU) é um erro inato do metabolismo de herança autossômica recessiva, caracterizado pela incapacidade da conversão da fenilalanina (Fal) em tirosina, devido a deficiência da enzima fenilalanina-hidroxilase (PAH). O principal tratamento para a PKU é uma dieta com restrição do aminoácido. Não tratada, PKU leva a danos neurológicos progressivos e irreversíveis. Uma opção alternativa de tratamento é a utilização de uma formulação farmacêutica de tetrahidrobiopterina (BH4), co-fator natural e co-substrato da PAH (dicloridrato de sapropterina, Kuvan®), para os pacientes responsivos. Nestes pacientes o uso do fármaco pode diminuir a concentração de Fal no sangue e/ou aumentar tolerância na dieta. OBJETIVO: Identificar pacientes acompanhados pelo Serviço de Referência Em Triagem Neonatal da Bahia que são responsivos ao Dicloridrato de Sapropterina. Identificar pacientes acompanhados pelo Serviço de Referência Em Triagem Neonatal da Bahia que são responsivos ao Dicloridrato de Sapropterina.Foram elegíveis ao teste 66 pacientes com diagnóstico de PKU leve ou clássica, em acompanhamento regular, > cinco anos de idade, não grávida e que assinaram TCLE e excluídos aqueles com comorbidades graves não associadas à PKU. A primeira parte do teste consistiu em sobrecarga com 100mg/Kg de peso/dia com Fal medicamentosa três dias antes da administração do BH4 e se manteve durante todos os 05 dias do teste para garantir níveis elevados de Fal. Nesta etapa, 3 pacientes foram excluídos por apresentarem níveis de Fal <6mg/dL após sobrecarga. Os 63 pacientes restantes receberam 20 mg/kg de peso de BH4 e foram considerados potencialmente responsivos pacientes com redução 8805,30% nos níveis de Fal. Todos os pacientes elegíveis foram genotipados.O sexo feminino correspondeu a maioria (65,8%),com diagnóstico de PKU clássica (92,1%), a mediana(p25-p75) foi de 11(7-18) anos. No teste de 48 horas, 19 dos 63 (30,2%) pacientes foram considerados responsivos, enquanto que 3 apresentaram resposta parcial (entre 20 e 30%). Entre os responsivos, as variantes mais comuns foram a Val388Met, e o genótipo mais comum o homozigoto para a mesma variante (25%). A variante Arg252Trp, comum em um cluster baiano já avaliado anteriormente, também aparece com frequência alélica elevada (12,5%) entre os responsivos. Trata-se de mutação nula, e sua presença entre os pacientes responsivos apresentou-se em heterozigose composta com variantes mais “leves”. Em homozigose, relacionou-se a ausência de resposta.Embora o tratamento dietético seja eficaz quando iniciado precocemente, a adesão a dieta ainda é muito desafiadora, portanto o uso do Cloridrato de Sapropterina pelos pacientes responsivos pode proporcionar melhoria na qualidade de vida. A investigação de variantes relacionadas aos casos responsivos esteve em concordância com o descrito na literatura.

P-219 - DADOS DE MUNDO REAL DE PACIENTES COM DEFICIÊNCIA DA LIPASE ÁCIDA LISOSSÔMICA EM TERAPIA DE REPOSIÇÃO ENZIMÁTICA - EXPERIÊNCIA DE UM CENTRO DE REFERÊNCIA EM SÃO PAULO

CAROLINA SOUZA ARAUJO (ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA (EPM), UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO (UNIFESP)), MARIA ISABEL RIESEMBERG (ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA (EPM), UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO (UNIFESP)), FERNANDA ARAUJO ROMERA (ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA (EPM), UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO (UNIFESP)), MARCO ANTONIO CURIATI (INSTITUTO DE GENÉTICA E ERROS INATOS DO METABOLISMO (IGEIM)), ANA PAULA BEATO GAIGUER (INSTITUTO DE GENÉTICA E ERROS INATOS DO METABOLISMO (IGEIM)), CAMILA CLAUDINO FONSECA (INSTITUTO DE GENÉTICA E ERROS INATOS DO METABOLISMO (IGEIM)), SANDRA OBIKAWA KYOSEN (ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA (EPM), UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO (UNIFESP)), ANA MARIA MARTINS (INSTITUTO DE GENÉTICA E ERROS INATOS DO METABOLISMO (IGEIM))

A deficiência da lipase ácida lisossômica (LAL-D) é um erro inato do metabolismo do grupo das doenças de depósito lisossômicas (DDL), causada por variantes patogênicas no gene LIPA, que determina o acúmulo multissistêmico de ésteres de colesterol. LAL-D, doença de Gaucher (DG) e deficiência da esfingomielinase ácida (ASMD) compartilham sinais e sintomas como a hepatoesplenomegalia associada ou não a citopenias e dislipidemia, devendo ser consideradas diagnósticos diferenciais em pacientes com esses sintomas. Há atualmente terapia de reposição enzimática (TRE) registrado na ANVISA para cada uma das três doenças, mas apenas a TRE para DG está incorporada ao Sistema Único de Saúde (SUS). A identificação correta dessas doenças raras é crucial, pois permite o início do tratamento antes da ocorrência de sequelas irreversíveis.Descrever os achados clínicos e dados de mundo real de pacientes com LAL-D que estão atualmente em TRE no Centro de Referência em Erros Inatos do Metabolismo (CREIM) da Universidade Federal de São Paulo.Estudo retrospectivo de dados de prontuário de pacientes com LAL-D em TRE no CREIM (Aprovação no CEP-Unifesp 207/2011).Desde 2006, o CREIM da UNIFESP já realizou a TRE de 196 pacientes com DDL, oito deles com diagnóstico de LAL-D (6 masculinos e 2 femininos), com idades entre 14 e 45 anos, que realizaram TRE no CREIM por uma média de 5,84 anos (0,25-9,16 anos). Foram realizadas 386 infusões de TRE, e nenhum paciente apresentou evento adverso relacionado ao uso do medicamento. A mediana de idade ao aparecimento dos primeiros sintomas, diagnóstico e início do tratamento foi de 6,8 anos (1,6-35 anos), 9,5 anos (2,92-34 anos) e 12,19 anos (4,23-39 anos) respectivamente, indicando um atraso médio de 6 anos entre o início dos sintomas e o diagnóstico definitivo. As principais manifestações iniciais foram hepatomegalia (87,5%), dislipidemia (75%) e dor abdominal (37,5%). Em quatro pacientes (50%) o diagnóstico foi realizado por meio de triagem familiar, sendo que nenhum desses indivíduos apresentava qualquer sintoma e/ou sinal clínico/laboratorial. Foi relatada melhora dos sintomas em 5 de 7 pacientes (71,42%), um dos pacientes tem apenas 4 meses de tratamento e não teve os desfechos clínicos reavaliados. A adesão à TRE é fundamental para que os objetivos terapêuticos sejam atingidos, e na nossa amostra a adesão média foi de 71,3% (43,2 - 100%).Para que o tratamento seja instituído precocemente, o paciente tem que ser diagnosticado o mais breve possível, e na nossa amostra, os pacientes levaram aproximadamente 6 anos entre o aparecimento dos primeiros sintomas e a definição do diagnóstico, que é possível ser feito por meio da dosagem da atividade enzimática em gotas de sangue seco em papel filtro. A TRE mostrou-se segura e eficaz no tratamento de LAL-D. Além disso, este estudo reforça a importância da triagem familiar para identificação e início precoce do tratamento.

P-220 - NEW VARIANT AT MN1 GENE ASSOCIATED TO CEBALID SYNDROME

LUCILENE ARILHO BICUDO (UFG), ANDREIA LUISA PEREIRA (UFG), LORENA RODRIGUES FERNANDES (UFG), LILIAN MARCASSINE SAMPAIO (UFG), FRANCINE LIMA MOREIRA (UFG)

Although deletions of 22q12.1 involving the MN1 gene have been reported in patients with varying degrees of developmental delay and facial anomalies, a distinct phenotype has been identified in patients with MN1 C-terminal truncating mutations, which allows this rare condition to be recognized as a discrete clinical entity. Thus, MCTT syndrome, also known as CEBALID syndrome (Craniofacial defects, dysmorphic Ears, Brain Abnormalities, Language delay, and Intellectual Disability) (MIM 618774), is a very recently described autosomal dominant disorder characterized by global developmental delay, mild-to-moderate intellectual disability, language delay, prelingual hearing loss, craniofacial, and structural brain abnormalities. Here, we report on a novel pathogenic variant detected in exon 1 of MN1 in a Brazilian 8-year-old patient with facial dysmorphism, intellectual disability, and hearing impairment. The patient is a male child of a non-consanguineous couple who was adopted at 4 years old. For this reason, we do not have his birth parameters nether his developmental history. The clinical reassessment of the patient at 8 years old showed a mild intellectual impairment, unilateral hearing loss, social interaction issues, speech delay, and mild facial dysmorphism. He had a normal male karyotype (46, XY). Echocardiography and abdominal ultrasound showed normal findings. Brain magnetic resonance imaging (MRI) revealed normal brain architecture. Exome sequencing was performed by 3billion Inc following the protocol and variant analysis previously published. Variants were annotated by Ensembl Variant Effect Predictor (VEP) and filtered and classified by EVIDENCE following the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) guideline. The filtered and classified variant list was manually reviewed by medical geneticists and physicians and identified a novel heterozygous variant of: NM_002430.3(MN1):c.1363A>T, p. (Lys455Ter). Currently, there have been 38 reported cases of CEBALID syndrome patients with mostly MN1 C-terminal truncating mutations worldwide. Among these patients, 55% carried truncating mutations in the exon 2 of the MN1 gene. Nine cases (24%) had mutations in the extreme 3´ region of exon 1, which also produced C-terminally truncated MN1 proteins, and 16% had mutations in more N-terminal region of the MN1 gene. The patient reported here presented a novel pathogenic variant detected in exon 1, in the more N-terminal portion of MN1. Although the frequency of variants in the N-terminal portion of exon 1 is lower, variants present there can also lead to the syndrome´s phenotype. What is observed, including the patient described here, is that the phenotype is milder than that caused by variants in exon 2. The new variant reported in this study adds yet another variant in the N-terminal region of exon 1 of the MN1 gene as responsible for a milder phenotype of the syndrome.

P-221 - DIAGNÓSTICO MOLECULAR NA SÍNDROME DE MARFAN: VANTAGENS EM UMA CONDIÇÃO COM OS CRITÉRIOS CLÍNICOS BEM ESTABELECIDOS

MARCELA RODRIGUES NUNES (UFCSPA/ISCMPA), JOÃO PEDRO PAZ TAKEUCHI (UFCSPA/ISCMPA), BRUNA BAIERLE GUARANÁ (UFCSPA/ISCMPA), ANA KALISE BÖTTCHER (UFCSPA), RAFAELA COELHO PIRES (UFCSPA), THAINAH DE CARVALHO MORAES (UFCSPA), MONIQUE BANIK SIQUEIRA (UFCSPA/UNISINOS), MILENE CARVALHO MEROLA (UFCSPA), LUÍSA DUARTE WEISSHEIMER (UFCSPA), NATASHA MALGAREZI DE MORAES (UFCSPA), 8288,HELENA FROENER PERUZZO (UFCSPA), RAFAELLA MERGENER (UFCSPA), CARLA GRAZIADIO (UFCSPA/ISCMPA), BIBIANA MELLO DE OLIVEIRA (UFCSPA/ISCMPA), PAULO RICARDO GAZZOLA ZEN (UFCSPA/ISCMPA)

A síndrome de Marfan (SM) é uma das mais frequentes desordens genéticas que afetam o tecido conjuntivo. Seu diagnóstico pode ser feito através de critérios clínicos, os quais consideram o score de Ghent, o componente aórtico, a presença de ectopia lentis, a história familiar e inclusive, o exame molecular (EM). Devido à dificuldade de acesso do EM, o diagnóstico clínico é prevalente na nossa área, mas a confirmação molecular do diagnóstico também é uma importante aliada na detecção precoce das complicações cardiovasculares.Paciente do sexo feminino, iniciou a investigação para a SM aos 5 meses devido à história familiar positiva. Seu pai teve o diagnóstico clínico aos 24 anos, quando apresentou um aneurisma de aorta, tinha alta estatura, aracnodactilia e escoliose grave, nunca investigadas, e faleceu aos 44 anos após cirurgia vascular. Relata ter uma meia-irmã paterna de 21 anos com suspeita de SM que possui alta estatura e escoliose grave, porém ainda não avaliada clinicamente. Somente aos 7 anos de idade da probanda, foi possível realizar o diagnóstico clínico, visto queapresentou score de Ghent de 7, o qual somado à história familiar confirmou a suspeita inicial. Como o score clínico era limítrofe, realizou EM que mostrou a variante patogênica c.5066-1G>A em heterozigose no gene FBN1. Realiza acompanhamento com a cardiologia e o último ecocardiograma mostrou dilatação do anel valvar com Z-Score de 2,28.Variantes patogênicas no gene FBN1 estão associadas com aumento do risco de acometimento aórtico, independente da apresentação clínica. O banco de dados UMD-FBN1 mutations registra 1.800 variantes em FBN1, a maioria associada com alterações cardiovasculares. Até mesmo variantes comuns em pacientes com ectopia lentis isolada também foram descritas em outros com dilatação de aorta ascendente. A correlação genótipo-fenótipo é também complicada pela heterogeneidade clínica em indivíduos com o mesmo genótipo até mesmo dentro da mesma família. Não é possível esclarecer esta variabilidade apenas com o tipo e a localização da variante, logo, outros fatores como os ambientais têm sido cogitados. O diagnóstico clínico é um desafio, principalmente na faixa etária pediátrica e na ausência de histórico familiar ou dilatações aórticas.A identificação precoce de indivíduos em risco para as complicações aórticas é essencial e pode aumentar significativamente a expectativa de vida de pacientes com SM, pois esta é a principal causa de mortalidade nos acometidos. O EM tem um papel importante na detecção precoce da SM e auxilia na ampliação do conhecimento sobre a correlação genótipo-fenótipo. No caso descrito, a paciente já tinha alta suspeição devido à história familiar e realizou o acompanhamento adequadamente. No entanto, o diagnóstico poderia ter sido realizado antes, caso o EM estivesse amplamente disponível no Brasil. É importante ressaltar que o pai da probanda, que recebeu o diagnóstico tardiamente, faleceu em decorrência de complicações causadas pela SM.

P-222 - MYOTONIC DYSTROPHY TYPE 1: A CASE REPORT

FERNANDA CRISTINA ARRUDA RODRIGUES (FACULDADE DE MEDICINA, UFMT), MATHEUS GABRIEL CASTRO BEZERRA (FACULDADE DE MEDICINA, UFMT), AMANDA HELENA LAMEIRO DIZ (FACULDADE DE MEDICINA, UFMT), BIANCA BORSATTO GALERA (DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS BÁSICAS EM SAÚDE, FACULDADE DE MEDICINA, UFMT), BRUNO JHONATAN COSTA BORDEST LIMA (DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA, FACULDADE DE MEDICINA, UFMT), GLAUCIA CHIYOKO AKUTAGAVA - MARTINS (DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS BÁSICAS EM SAÚDE, FACULDADE DE MEDICINA, UFMT), MARCIAL FRANCIS GALERA (DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA, FACULDADE DE MEDICINA, UFMT)

Myotonic dystrophy type 1 (DM1, OMIM160900), also called Steinert´s myotonic dystrophy, is a neurological disorder of autosomal dominant inheritance with incomplete penetrance, caused by abnormal expansion of CTG trinucleotides in the untranslated region of the dystrophia myotonica protein kinase gene (DMPK, chr19q13.3). The worldwide incidence is estimated at 1 case every 8,000 individuals. Initially, the disease affects distal limbs, hands, and feet progressively reaching proximal limbs, in increasing severity. Both voluntary and involuntary muscles are affected by atrophy and myotonia. Clinical manifestations are related to weakness of speech, chewing, and swallowing muscles, myocardium and diaphragm impairment, causing arrhythmias and breathing difficulties, hypogonadism, ptosis, and cataracts may also be present. A female patient, 27 years old (yo), was referred to the Genetics Outpatient Clinic of the Hospital Universitário Júlio Müller (HUJM, Cuiabá-MT, Brazil) for evaluation. At four yo, the patient presented gait and speech delays. At 13 yo, she presented progressive symptoms of paresthesia and loss of muscle strength in both upper and lower limbs. She has suffered frequent falls for the past six years. For the past year, she has reported dysphagia and therefore an increasing consumption of liquid meals in detriment of solid food. An electroneuromyography examination was performed, which indicated myotonic discharges in the limbs. Molecular testing identified an expanded allele in the range of >150 CTG repeats in the DMPK gene, which is indicative of DM1. Concerning family history, her mother was diagnosed with muscular dystrophy and was wheelchair bound at 52 yo, when she died due to complications from SARS-CoV-2 infection. Two maternal uncles and one maternal aunt were also diagnosed with muscular dystrophy, with symptoms presenting after the age of 30. Currently, her two sisters do not show symptoms of the disease. The reduced inability to relax muscles after they contract is a characteristic of type 1 myotonic dystrophy with an earlier onset and more severe presentation, when compared to DM2, which has milder symptoms. The patient reported herein presented with earlier, more severe symptoms than relatives, which is consistent with anticipation. This phenotypic variability is common in DM1 and is associated with the amount of DMPK CTG repeats, which become pathogenic when >50. The case reported herein is a case of DM1. The diagnosis was based on clinical manifestations, familial history compatible with autosomal dominant inheritance, and positive molecular testing for DMPK CTG expansion, which allowed unequivocal diagnosis of myotonic dystrophy type 1.

P-223 - CRISE DISTÔNICA EM LACTENTE PREVIAMENTE HÍGIDO: IMPORTÂNCIA DA TRIAGEM NEONATAL PARA PROGNÓSTICO NEUROLÓGICO FAVORÁVEL NA ACIDEMIA GLUTÁRICA TIPO I

ANNA CAROLINA EXPÓSITO (UNIFESP), MARCO CURIATI (CENTRO DE REFERÊNCIA EM ERROS INATOS DO METABOLISMO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO (CREIM/IGEIM))

A acidemia glutárica tipo I (GA1) é um erro inato A do metabolismo (EIM) ocasionado pela deficiência de glutaril-CoA desidrogenase (GCDH), enzima responsável pelo metabolismo da lisina, hidroxilisina e triptofano. A maioria dos indivíduos não tratados tem o primeiro evento na infância, a crise encefalopática aguda, precipitada por doenças infecciosas, imunizações e cirurgias, geralmente resultando em grave distúrbio do movimento, com danos estriatais bilaterais e irreversíveis. O diagnóstico através de triagem neonatal melhorou o prognóstico da doença, evitando o desenvolvimento de crises encefalopáticas agudas e danos estriatais em 65-95% das crianças. Deste modo, apresentaremos o caso de duas irmãs com GA1, enfatizando a importância do diagnóstico precoce na prevenção dos danos neurológicos. Caso 1: ASA, 8 meses, feminina, primeira filha de casal não consanguíneo, nascida de parto cesárea, adequada para idade gestacional, APGAR 9/9, previamente hígida, sem antecedentes gestacionais e neonatais relevantes e sem alterações de neurodesenvolvimento. Iniciou quadro de regressão dos marcos do desenvolvimento associado a episódios de abalos e hipertonia de membros. Uma semana antes, havia apresentado quadro gripal e três dias antes havia sido imunizada. Exame neurológico apontando quadro distônico, com leve assimetria, mais evidente à esquerda. Reflexos ósteo-tendinosos diminuídos globalmente e hipotonia axial. RM de crânio e neuroeixo com aspecto edemaciado de núcleos da base, em especial de caudado bilateralmente, além de atrofia perissilviana e da ínsula e sinais de restrição à difusão em núcleos da base. Eletroencefalograma com atividade elétrica cerebral de base contínua, simétrica e moderadamente desorganizada, com variabilidade e abundantes surtos de ondas lentas generalizados. Neotandem compatível com GA1 e painel para distúrbios do neurodesenvolvimento/movimento com encontro de variantes patogênicas em heterozigose composta no gene GCDH. Instituído tratamento com dieta pobre em lisina e suplementação de L-carnitina. A criança evoluiu com atraso global do desenvolvimento, hipotonia grave global, distonia e disfagia, com necessidade de alimentação por gastrostomia. Caso 2: PSA, feminina, nascida 6 meses após a crise encefalopática da irmã, descrita anteriormente. Iniciou acompanhamento em Centro de Referência em EIM aos 2 meses, após alterações do neotandem compatíveis com GA1. Segue com tratamento específico para a doença de base, com desenvolvimento neuro-psicomotor adequado e sem crises encefalopáticas. Discussão: Nossos casos ratificam o apontado pela literatura que o início pré-sintomático do tratamento favorece um melhor prognóstico neurológico, enquanto o início do tratamento após o início dos sintomas geralmente não é eficaz na prevenção de danos permanentes. Conclusão: Nosso estudo reforça que o diagnóstico precoce e o tratamento específico são medidas essenciais para a boa evolução clínica dos pacientes com GA-1.

P-224 - VARIANTES PATOGÊNICAS NOVAS NO GENE MECP2 ENCONTRADAS NA BAHIA: RELATO DE SÉRIE DE CASOS

POLIANNA MASSA (EBMSP), LUIZA CAJADO (EBMSP), MARIA EDUARDA ALVES (EBMSP), RAFAEL CARVALHO (EBMSP), RODRIGO AMAZONAS (EBMSP), DAVID CARVALHO (EBMSP), REJANE HUGHES (LABORATÓRIO DNA), DIEGO MIGUEL (EBMSP)

O espectro de fenótipos relacionados ao MECP2 em mulheres varia da síndrome de Rett clássica às variantes da síndrome de Rett, com um fenótipo clínico mais amplo (mais brando ou mais grave do que a síndrome de Rett clássica) até deficiências leves de aprendizagem. O espectro clínico em homens varia de encefalopatia neonatal grave a sinais piramidais, parkinsonismo e síndrome de macroorquidismo (PPM-X) até deficiência intelectual sindrômica/não sindrômica grave. Por ser um gene multifuncional e com expressões clínicas marcantes torna-se essencial a análise das variantes, principalmente no tocante ao aconselhamento genético e manejo terapêutico, na tentativa de delinear correlações entre genótipo e fenótipo. O objetivo deste estudo é descrever e relatar variantes patogênicas germinativas no gene MECP2 encontradas na Bahia.Trata-se da descrição de uma série de relato de casos. A amostra estudada se baseia nos dados genômicos obtidos de Sequenciamento de Exoma incluindo o gene MECP2, oriundos de 833 probandos encaminhados para este teste genético após serem avaliados por seus médicos assistentes. Selecionamos as características principais das variantes encontradas no período de agosto de 2017 a maio de 2024 em laboratório privado de médio porte em Salvador/Bahia.8239, Dentre os 833 indivíduos, foram identificados apenas 3 probandos com variantes patogênicas distintas (0,36%). A substituição c.502C>T - p.(Arg180Ter) é uma das variantes já descritas na literatura e resulta em um códon de terminação prematura. Adicionalmente, a variante c.846_877del confere uma deleção de 32 nucleotídeos com alteração da matriz de leitura e formação de codon de parada prematura. A terceira variante trata-se de grande deleção de uma sequência exônica, alterando a matriz de leitura a partir do nucleotídeo 931. m 1986, foram relatados os primeiros 5 casos de mutação patogênica na linhagem germinativa do gene MECP2 no Brasil. O estudo descreveu três meninas com variantes patogênicas no gene MECP2, duas delas ainda não descritas na literatura. Esses dois casos refletem o amplo espectro mutacional da síndrome de Rett na população brasileira. Diante disso, destaca-se o impacto da falta de conhecimento acerca da descrição das variantes no diagnóstico dessa condição, novos estudos são necessários para delinear correlações entre genótipo e fenótipo.

P-225 - DESFECHOS CLÍNICOS CENTRADOS NO PACIENTE - EQ-5D-3L E NET PROMOTER SCORE: DADOS DE UM CENTRO PARTICIPANTE DA REDE NACIONAL DE DOENÇAS RARAS (RARAS)

SANDRA OBIKAWA KYOSEN (ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA, UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO), GIOVANNA RAJEVSKI ALVES (UNIVERSIDADE ANHEMBI MORUMBI), NATHALIA IZABELLE ALVES DA SILVA (UNIVERSIDADE ANHEMBI MORUMBI), THIAGO GODOY DE OLIVEIRA (MAPESOLUTIONS), LUANA SINHORI LOPES (MAPESOLUTIONS), CAMILA AZEVEDO (MAPESOLUTIONS), MARCELO NITA (MAPESOLUTIONS), ANA PAULA BEATO GAIGUER (INSTITUTO DE GENÉTICA E ERROS INATOS DO METABOLISMO), CAMILA CLAUDINO FONSECA (INSTITUTO DE GENÉTICA E ERROS INATOS DO METABOLISMO), MARCELO HIDEKI YAMAMOTO (INSTITUTO DE GENÉTICA E ERROS INATOS DO METABOLISMO), DÉBORA GUSMÃO MELO (ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA, 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), ANA MARIA MARTINS (ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA, UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO)

O projeto Rede nAcional de doenças raRAS (RARAS) é um estudo multicêntrico que tem como objetivo a realização de um inquérito de representatividade nacional acerca de indivíduos com doenças raras (DR) no Brasil. Um dos braços do estudo é a Jornada Assistencial de Valor (JAV), que visa analisar informações de qualidade de vida no contexto da jornada assistencial em saúde.Descrever os resultados do uso do instrumento EQ-5D-3L, que é um "Patient Reported Oriented Outcome Measurement" (PROM) que avalia cinco dimensões: mobilidade, autocuidado, atividade de vida diária, dor e ansiedade, e do instrumento Net Promoter Score® (NPS) que avalia a satisfação com o tratamento e serviço de saúde, dos pacientes acompanhados no Centro de Referência em Erros Inatos do Metabolismo da Universidade Federal de São Paulo que participam do braço JAV-RARAS.Análise descritiva dos dados do EQ-5D-3L e NPS dos pacientes incluídos no JAV-RARAS. A Rede RARAS tem aprovação ética sob o no CAAE 33970820.0.3028.5505 e financiamento pelo edital CNPq/MS/SCTIE/DECIT Nº 25/2019.Vinte e dois pacientes - 3 com diagnóstico de mucopolissacaridose (MPS) tipo IV-A, 3 MPS II, 2 MPS VI, 1 MPS I, 9 com doença de Gaucher tipo 1 (DG1), 2 com doença de Pompe (DP) e 1 com distrofia muscular de Duchenne (DMD) - foram incluídos nos JAV-RARAS. O a mediana do índice do EQ-5D-3L (0 é o pior estado de saúde e 1 o melhor) dos pacientes com MPS foi de 0,59 (0,022 - 1), de DG1 foi 1 (0,667 - 1), DP 0,26 (0 - 0,52) e DMD 0,458. A mediana da pontuação da escala visual analógica na qual o respondente classifica a situação atual de saúde, que vai de 0 (pior) a 100 (melhor), teve média de 92,5 para os pacientes com MPS, 95 para DG1, 75 para DP e 80 no paciente com DMD. Vinte e um dos 22 pacientes, atribuíram nota 10 (numa escala de 0 a 10) para o tratamento medicamentoso específico para sua doença, e todos responderam 10 à pergunta "De 0 a 10, qual a chance de você recomendar nosso serviço a um amigo com a mesma condição que você?" no NPS, e a justificativa para essa resposta foi tanto a característica técnica, quanto o acolhimento da equipe.Os pacientes com DP e DMD foram os que apresentaram mais baixos índices do EQ-5D-3L, 0,26 e 0,458 respectivamente, ambas são doenças neuromusculares, com importante comprometimento da mobilidade e limitação da independência para atividades da vida diária. Os pacientes com DG1 da nossa amostra tiveram o maior índice do EQ-5D-3L, 0,934, e são os pacientes com menor limitação de mobilidade. Os pacientes com MPS, embora sejam tipos diferentes, compartilham manifestações clínicas semelhantes, como as alterações esqueléticas, e tiveram índice médio do EQ-5D-3L de 0,594. Na validação do índice do EQ-5D-3L no Brasil, a dimensão da mobilidade mostrou ter maior impacto na percepção de saúde do indivíduo e isso também pode ser comprovado neste grupo de pacientes com DR, no qual as doenças com maior limitação da mobilidade foram aquelas que alcançaram menor índice.

P-226 - SÍNDROME DE WIEDEMANN-STEINER: RELATO DE CASO DA PRIMEIRA PACIENTE DO ESTADO DO CEARÁ

ANTONIA ELOISA DE OLIVEIRA BARROZO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ), EVELINE GADELHA PEREIRA FONTENELE (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO WALTER CANTÍDIO (HUWC/UFC)), MARIA DO SOCORRO QUEIROZ ALVES DE SOUZA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ), CARLOS HENRIQUE PAIVA GRANGEIRO (COMPLEXO HOSPITALAR DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ (EBSERH))

A síndrome de Wiedemann-Steiner (SWDST - ORPHA:319182) é uma forma sindrômica de deficiência intelectual extremamente rara, com prevalência de <1/1.000.000. O seu espectro fenotípico inclui baixa estatura proporcionada, dismorfismos craniofaciais, hipertricose, mais comumente na região dos membros e dorso, distúrbio do neurodesenvolvimento (ADNPM/DI) e comportamentais, além de outras possíveis malformações. A condição está associada a variantes patogênicas em heterozigose em KMT2A, que codifica uma histona-metiltransferase que participa da arquitetura da cromatina.Adolescente, sexo feminino, 15 anos, em seguimento por DI leve a moderada sindrômica. Ela nasceu de parto cesáreo eletivo, a termo, PIG, APGAR 9/9, peso de 2.110 g e perímetro cefálico de 31 cm, sem descrição de complicações perinatais ou gestacionais. É filha de pais jovens e consanguíneos, primos em segundo grau, sem descrição de ADNPM. Seu exame dismorfológico evidenciou sobrancelhas espessas e arqueadas, sinofre, cílios longos, hipertelorismo ocular e com aparente blefarofimose, nariz pequeno com ponte nasal discretamente bulbosa, má oclusão dentária, hipertricose em dorso e membros superiores, além de baixa estatura grave (137 cm, -3,59 DP) e sobrepeso. Apresenta irregularidades menstruais, em investigação para síndrome dos ovários policísticos (SOP) e em avaliação para transtorno ansioso/depressivo. Todos os seus exames complementares, incluindo cariótipo banda G e ressonância de crânio foram normais, porém o sequenciamento completo do EXOMA identificou a variante definitivamente patogênica c.8055C>G ou p.Tyr2685Ter, em heterozigose, em KMT2A. DISCUSSÃO: Descreve-se, até onde sabemos, a primeira paciente cearense com essa forma ultrarrara de deficiência intelectual sindrômica, cujos dismorfismos craniofaciais ainda são de difícil reconhecimento clínico. O exame dismorfológico demonstra que a probanda tem características típicas da síndrome, inclusive com hipertricose de dorso e membros (± 60%), porém esse achado foi anteriormente correlacionado com a suspeita de SOP. Ressalta-se que ela apresenta discreto hirsutismo e que adrenarca precoce é uma característica de SWDST. Estudos recentes têm demonstrado que os pacientes com essa síndrome apresentam dificuldades do funcionamento executivo e, principalmente, na regulação emocional, que pode justificar o quadro ansioso relatado pelos familiares da paciente. A variante de perda de função detectada na paciente é do tipo nonsense e já foi descrita em, pelo menos, 7 outros pacientes. O provável mecanismo mutacional é do tipo ´de novo´, em concordância com a literatura. CONCLUSÃO: Descreve-se mais uma paciente brasileira com a SWDST, possivelmente, a primeira paciente cearense, que apresenta características clínicas típicas da síndrome, mas que o diagnóstico só foi possível após a avaliação genômica. Ressalta-se a importância da avaliação clínica detalhada, pois contribuirá para melhor compreensão do fenótipo dessa síndrome ultrarrara.

P-227 - SÍNDROME DE DELEÇÃO 9P: RELATO DE CASO E CONSIDERAÇÕES SOBRE AS ANOMALIAS GENITAIS ASSOCIADAS

MARCELA RODRIGUES NUNES (UFCSPA/ISCMPA), JOÃO PEDRO PAZ TAKEUCHI (UFCSPA/ISCMPA), NATASHA MALGAREZI DE MORAES (UFCSPA), RAFAELLA MERGENER (UFCSPA), MILENE CARVALHO MEROLA (UFCSPA), HELENA FROENER PERUZZO (UFCSPA), 8288,LUÍSA DUARTE WEISSHEIMER (UFCSPA), ANA KALISE BÖTTCHER (UFCSPA), THAINAH DE CARVALHO MORAES (UFCSPA), RAFAELA COELHO PIRES (UFCSPA), MONIQUE BANIK SIQUEIRA (UFCSPA/UNISINOS), CARLA GRAZIADIO (UFCSPA/ISCMPA), BIBIANA MELLO DE OLIVEIRA8288, (UFCSPA/ISCMPA), PAULO RICARDO GAZZOLA ZEN (UFCSPA/ISCMPA)

As deleções no braço curto do cromossomo 9 apresentam um amplo espectro fenotípico e estão associadas com trigonocefalia, atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, deficiência intelectual, hérnias, dismorfias faciais características, cardiopatia congênita e alterações genitourinárias. Este relato de caso apresenta uma paciente de sexo cromossômico feminino com as características típicas da síndrome e genitália ambígua ao nascimento.Paciente do sexo feminino, 8 anos, apresentava craniossinostose metópica, com trigonocefalia já corrigida, baixa implantação de orelhas, fendas oculares estreitas, oblíquas para cima, pregas epicânticas, ponte nasal rasa e larga, palato alto, camptodactilia bilateral em quintos quirodáctilos, cardiopatia complexa e história de hérnia diafragmática. Apresentava também atraso do desenvolvimento neuropsicomotor e deficiência intelectual. Além das alterações descritas, apresentava genitália ambígua e ultrassonografia abdominal normal. O cariótipo feito ao nascimento não foi localizado, por isso foi realizado novo exame com método de alta resolução que mostrou 46,XX,del(9)(p24p22).A síndrome de deleção 9p compreende deleções na região distal do braço curto do cromossomo 9, com o ponto de quebra geralmente localizado na região das bandas 9p22 e 9p23. Os pacientes apresentam amplo espectro fenotípico, mas a craniossinostose com trigonocefalia, o atraso de desenvolvimento neuropsicomotor, a deficiência intelectual e as dismorfias faciais como as fendas palpebrais oblíquas para cima estão presentes na maioria dos probandos. A relação exata entre genótipo e fenótipo ainda é difícil, devido às diferenças de tamanho entre as deleções e a existência de outros rearranjos estruturais cromossômicos concomitantes. Alterações genitais, embora comuns, não são descritas em todos os pacientes, e podem variar desde hipospádia, criptorquidia, genitália ambígua e até a disgenesia gonadal XY. As deleções maiores podem afetar regiões em que estão presentes genes que participam da diferenciação sexual, como a região 9p24.3, considerada crítica para o surgimento das alterações genitais. Alguns autores sugerem que os distúrbios do desenvolvimento sexual podem ser devidos à haploinsuficiência dos genes DMRT, localizados nesta região e que participam da diferenciação testicular, a perda dos genes desta região também está relacionada com a maior propensão para a formação de tumores de células germinativas.O presente relato demonstra como apesar da Síndrome de deleção 9p ser conhecida, a correlação genótipo-fenótipo ainda representa um desafio à prática médica, principalmente quando se trata das alterações genitais. O exato mecanismo para os distúrbios de diferenciação sexual e alterações genitais que podem estar presentes na síndrome ainda não é bem conhecido. Para melhor entendimento desta condição é preciso conhecer o tamanho da deleção e o papel dos genes envolvidos, além da sua associação com outros rearranjos cromossômicos.

P-228 - SENSIBILIDADE DOS TESTES DE RASTREIO DA DEFICIÊNCIA DE G6PD: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

DENISE PADILHA (CENTRO UNIVERSITÁRIO CESMAC), 8204,ISABELLA BOENO (CENTRO UNIVERSITÁRIO DE MACEIÓ), LETÍCIA VITÓRIA MOURÃO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE), GABRIEL SIMONI (CENTRO UNIVERSITÁRIO DE VÁRZEA GRANDE), BRUNNO VAZ DE BASTOS (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE), PAULO VICTOR ZATTAR (UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO)

A deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) é uma deficiência enzimática que afeta cerca de 400 milhões de pessoas globalmente. O diagnóstico pode ser feito por testes quantitativos ou qualitativos/semiquantitativos. O teste qualitativo mais utilizado é o teste de mancha fluorescente (FST), porém, vários estudos demonstraram sua falha na detecção de níveis intermediários, que também desenvolvem crises hemolíticas. Por outro lado, vários testes quantitativos estão disponíveis para medir a atividade da G6PD, como o ensaio espectrofotométrico e o ensaio quantitativo no local de atendimento, como o biossensor.Compreender a aplicabilidade, sensibilidade e eficácia dos diversos testes utilizados no rastreio e diagnóstico da deficiência de G6PD.Trata-se de uma revisão sistemática, realizando uma busca abrangente nas seguintes bases de dados: PubMed e Scielo. A estratégia de busca incluiu os termos: (“G6PD deficiency”), (“detection methods”), através do conectivo booleano “AND”. Os critérios de inclusão foram: pesquisas realizadas nos últimos cinco anos, restritos ao idioma inglês, com os textos na íntegra disponíveis nas bases de dados acessadas. Artigos que não se alinhassem ao objetivo da pesquisa foram excluídos. Foram selecionados 3 artigos, após a exclusão daqueles que não atendiam aos critérios, incluindo, ao todo, 1026 pacientes, de 0 a 45 anos, que realizaram testes de rastreio para deficiência de G6PD, dos quais 20,6% (n=212) positivaram para deficiência através de teste quantitativo padrão (SGT) ou CareStart Biosensor, enquanto apenas 9% (n=93) tiveram resultado positivo para deficiência através do FST. Ademais, o estudo de Dechyotin, Sumalai et al. realizou o rastreio também através de genotipagem baseada em PCR, obtendo uma prevalência de 28,1% em sua amostra, que se assemelhou a prevalência medida através do teste quantitativo da atividade de G6PD, 29,6%. A grande maioria dos indivíduos com deficiência de G6PD não apresenta manifestações clínicas no estado estacionário e a condição permanece não detectada até que sejam expostos a um gatilho hemolítico exógeno. Portanto, os testes de rastreio populacional são necessários para detecção precoce e prevenção. Embora atualmente o FST seja o padrão para triagem de deficiência de G6PD, ele apresenta baixa sensibilidade, especialmente em pacientes heterozigotos com níveis baixos ou intermediários de deficiência. Por outro lado, os testes envolvendo biossensores demonstraram alta capacidade de diagnóstico para quantificar a atividade enzimática da G6PD, permitindo a identificação precoce de deficiências intermediárias em recém-nascidos, apesar do seu alto custo. Portanto, estudos adicionais devem ser realizados para aprimorar a sensibilidade dos métodos de triagem existentes e para desenvolver alternativas mais acessíveis e eficazes, visando melhorar a detecção precoce e o manejo clínico da deficiência de G6PD.

P-229 - SÍNDROME DE NETHERTON: UM RELATO DE CASO

JOÃO VICTOR FREITAS DO NASCIMENTO (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR EDGARD SANTOS - UFBA), LUAN SILVA DOS SANTOS (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR EDGARD SANTOS - UFBA), SAMUEL ULISSES CHAVES NOGUEIRA DO NASCIMENTO (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR EDGARD SANTOS - EBSERH), ALAN JOSÉ ALCÂNTARA DE FIGUEIREDO JÚNIOR (UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA - UFBA)

Introdução: A Síndrome de Netherton é uma condição genética autossômica recessiva rara e grave causada por mutações no gene SPINK5. É caracterizada clinicamente como uma dermatose ictiosiforme associada a atraso do crescimento e infecções de repetição.Relato de caso: Lactente masculino, AIG, nascido de parto vaginal com 36 semanas e 4 dias. Aos 2 dias de vida, abriu quadro de lesões eritematodescamativas difusas. Evoluiu com piora das lesões de descamação lamelar difusa em corpo e couro cabeludo e com perda de peso acentuada. Foi avaliado pela equipe de Genética Médica, que solicitou painel genético para doenças dermatológicas hereditárias, no qual foi detectada a variante c.389_392dup no gene SPINK5(NM_006846.4) em homozigose, classificada como patogênica e fechando o diagnóstico de Síndrome de Netherton. Paciente seguiu com dificuldade de ganho de peso e evoluiu com hipernatremia grave e necessidade de internação em leito de UTI pediátrica, assim como múltiplos episódios infecciosos. Foi avaliado pela equipe de Imunologia que levantou a possibilidade de infusão de imunoglobulina, realizada em 22/05. Atualmente, paciente com 5 meses de vida, segue internado em leito crítico, tratando infecção de canal auditivo, mantendo hipernatremia, edema e descamação laminar difusa.Discussão: A Síndrome de Netherton é causada por variantes patogênicas/provavelmente patogênicas no gene SPINK5 (Chr:5q32.1), codificador da LEKTI - um inibidor de serina protease com expressão em tecidos epitelial, linfoide (Timo) e folículos capilares. As mutações Nonsense e Frameshift predominam no gene e resultam em perda de função do produto funcional, contudo a correlação genótipo-fenótipo não é bem definida. As manifestações fenotípicas da Síndrome Netherton podem ser muito variáveis, sendo tricorrexe invaginata (cabelo em bambu), eritrodermia, ictiose linear circunflexa e atopia relacionada elevação de IgE as alterações mais classicamente encontradas nesse paciente. Podem também estar presentes, principalmente em quadros mais graves, infecções recorrentes, relacionadas a defeitos imunológicos, perda de peso e desidratação hipernatremica. Não existem tratamentos específicos curativos até o momento, o manejo consiste em hidratação e corticoterapia tópica, acitretina e imunobiológicos, em situações particulares. Existem estudos buscando novas terapias direcionadas que possam mudar a história natural da doença.Conclusão: As manifestações da Síndrome de Netherton costumam ter início entre o período neonatal e a 1ª infância e a gravidade do curso patológico é flutuante. A sobreposição clínica de Netherton com outras afecções neonatais/infantis dificultam o diagnóstico, recorrendo-se aos testes moleculares. O diagnóstico precoce suscita intervenções precoces e previne complicações, associadas a morbimortalidade destes pacientes. Além de proporcionar o aconselhamento genético adequado aos genitores.

P-230 - CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA E ANÁLISE DO GENE PTPN11 EM PACIENTES COM SÍNDROME DE NOONAN, FENÓTIPO NOONAN-LIKE E SÍNDROME DE LEOPARD ATENDIDOS NO IPPMG/UFRJ

STELLA SEQUERRA FELDMAN (FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO), GABRIELLE RODRIGUES CONCEIÇÃO (INSTITUTO DE PUERICULTURA E PEDIATRIA MARTAGÃO GESTEIRA - IPPMG/UFRJ, INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO), PATRICIA SOUZA MARIMON (FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO), DAVI CARNEIRO GERALDO (FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO, INSTITUTO DE BIOFÍSICA CARLOS CHAGAS FILHO - IBCCF), CARLOS HENRIQUE BARBOSA DOS SANTOS (FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO), CAROLINA COSTA FELGUEIRAS (FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO), NATHALIA CORREIA KRAUSE DOS SANTOS (FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO), GUSTAVO HENRIQUE TORRACA LARANGEIRA (FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO), MARCIA GONÇALVES RIBEIRO (FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO, INSTITUTO DE PUERICULTURA E PEDIATRIA MARTAGÃO GESTEIRA - IPPMG/UFRJ)

A Síndrome de Noonan (SN) é uma desordem genética de herança autossômica dominante, com incidência de 1:1000 a 1:2500 nascidos vivos. As principais características incluem baixa estatura, dismorfias faciais e esqueléticas, cardiopatias (cardiomiopatia hipertrófica - CMH, estenose pulmonar valvar - EPV) e alterações pulmonares congênitas. O diagnóstico clínico da SN é desafiador devido à variabilidade fenotípica. A Síndrome de Noonan é frequentemente confundida com outras síndromes raras (Síndromes Noonan-Like - SNL), como a Síndrome Cardio-facio-cutânea (CFC), Síndrome de Costello (SC), Neurofibromatose-Síndrome de Noonan (NFSN) e Síndrome de Noonan com manchas lentiginosas/Síndrome de Leopard (SL). Aproximadamente 50% dos casos de SN estão relacionados a mutações missense no gene PTPN11, com outras mutações em genes da via RAS/MAPK (KRAS, SOS1, RAF1) contribuindo em menor proporção. Este estudo tem por objetivo investigar mutações no gene PTPN11 em pacientes com Síndrome de Noonan, Síndrome de Leopard ou Noonan-Like atendidos no serviço de Genética Médica do Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira - IPPMG/UFRJ.Foi realizado um estudo observacional, descritivo e transversal com pacientes diagnosticados ou suspeitos de SN, fenótipo Noonan e Síndrome de Leopard, cujos responsáveis assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Foram feitas avaliações clínicas, coleta de sangue periférico, extração de DNA, amplificação dos éxons 3, 7, 8 e 13 do gene PTPN11 por PCR, purificação do produto e sequenciamento.Dos 78 pacientes, 14 (18%) apresentaram mutações no gene PTPN11, incluindo 11 com Síndrome de Noonan, 2 com Síndrome Noonan-Like e 1 com Síndrome de Leopard. Foram identificadas 11 variantes patogênicas distintas, incluindo duas mutações que não estão descritas na literatura: c.192C>T, .p.Asp64= no éxon 3 e outras no segundo e terceiro nucleotídeos c.1493G>A e c.1494G>T, levando a substituição de aminoácido (p.Arg498His), no éxon 13. Ao se correlacionar os achados clínicos com os aspectos genotípicos encontrados, não foi possível identificar uma relação fenótipo x genótipo com relevância estatística, de forma que pacientes com mutação e sem mutação no gene PTPN11 apresentam características clínicas semelhantes.Portanto, é necessário explorar outros éxons do gene PTPN11 e investigar outros genes da via RAS-MAPK devido à presença de características da síndrome em pacientes sem mutação no PTPN11 e à heterogeneidade genética e clínica observada. A relação fenótipo-genótipo permanece complexa, sem predominância de mutação específica em nossa casuística.

P-231 - THE IMPORTANCE OF BUTYRYLCHOLINESTERASE ANALYSIS AS A BIOMARKER FOR THE HEALTH OF RURAL WORKERS EXPOSED TO PESTICIDES

ANDREYA GONÇALVES COSTA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS), LUIZA GABRIELLA FERREIRA DE PAULA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS), VANESSA SOARES DA SILVA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS), DAIANY FOLADOR SOTERO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS), LAURA DE SOUSA LOPES (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS), MILLER CALDAS BARRADAS (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS), MACKAWLY KELVYM GUEDES SOARES (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS), JOÃO PEDRO DA SILVA GOMES (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS), DENISE DE SOUZA ALMEIDA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS), DIEGO DA SILVA LIMA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS), PATRICK CARDOSO LOPES (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS), THAYS MILLENA ALVES PEDROSO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS), VINICIUS GUERRA BATISTA (FACULDADE ZARNS), DANIELA DE MELO E SILVA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIAS)

The extensive use of pesticides has contributed to the escalation of occupational poisoning, emerging as a major health problem in rural areas of Brazil. Organophosphate and carbamate compounds are frequently used pesticides that act as cholinesterase inhibitors, exhibiting varying levels of toxicity in individuals. This study aimed to investigate the occupational exposure to pesticides of 122 rural workers living in the municipality of Pontalina, a municipality in the state of Goiás, with extensive agricultural activity. All participants agreed to participate in the research by signing the Free and Informed Consent Form (FICF) and answered a questionnaire with questions about their age, which pesticides they work with, products they came into contact with, what forms of contact with the pesticide(s), whether they use Personal Protective Equipment (PPE) (if so, which ones and how often) and blood samples were collected for laboratory testing and analysis of plasma butyrylcholinesterase (BChE) concentration.The exposed group consisted of 34% women (defined as group A) and 88% men (defined as group B), evaluating cholinesterase activity and associating it with health effects of rural workers directly and indirectly exposed to pesticides. The age of the farmers ranged from 16 to 90 years in groups A and B. Among the pesticides used by the workers are Glyphosate, Roundup, Fipronil, Picloram, Pirate, Forum, Support, Tilt, Cypermethrin, Regent 20g, Carbofuran, Lambda-cytatroline, Nativo, methomyl, malathion, Furadan 50 g, Gramoxone 200, Tordon and Lannate. Various forms of direct contact with these compounds were also reported, such as dilution, storage, loading, unloading, application, spraying, disposal of packaging, transportation, monitoring of application, cleaning, maintenance and indirect contact with washing clothes or living near crops. In women, the measurement of plasma BChE enzyme activity was 8797 U/L (standard deviation ±1685.1 U/L) (reference values: 3930-10800 U/L), and in men, the mean was 8508 U/L (±1800 U/L) (reference values: 4620 U/L – 11500 U/L). The analysis was performed with the BioClin Kit. Our research demonstrates the importance of BChE analysis for the health of rural workers exposed to pesticides because it serves as a biomarker of exposure to these chemicals, especially organophosphates and carbamates, which are cholinesterase inhibitors. The importance of this analysis includes: monitoring exposure, preventing serious poisoning, evaluating the effectiveness of protective measures. These results suggest that the importance of this analysis - it is important for monitoring exposure, preventing serious poisoning, evaluating the effectiveness of protective measures and developing safety policies - is essential for rural workers to improve their understanding of the importance of proper use of pesticides, application techniques and the adoption of adequate personal protective measures.

PÔSTER DESTAQUE

P-232 - PYRUVATE DEHYDROGENASE DEFICIENCY DUE TO PDAH1 VARIANTS: A CASE SERIES PERTAINING GENOTYPE-PHENOTYPE CORRELATIONS

CLARA CAMACHO DOS REIS (HCPA), AMARO FREIRE DE QUEIROZ JUNIOR (HCPA), RODRIGO ROSA DE STEFANI (HCPA), TEMIS MARIA FELIX (HCPA), OSVALDO ATIGALAS (HCPA), MARIA TERESA SANSEVERINO (HCPA), LAVINIA SCHULER-FACCINI (HCPA), FABIANO DE OLIVEIRA POSWAR (HCPA), CAROLINA FISCHINGER MOURA DE SOUZA (HCPA), IDA VANESSA DOEDERLEIN SCHWARTZ (HCPA)

Pyruvate Dehydrogenase Deficiency (PDD) is a metabolic disorder involving the citric acid cycle. The enzyme comprises 3 subunits and subunit alpha-1 is encoded by PDHA1 in chromosome X. Here we present 3 cases of PDD.Patient 1 is a female newborn with severe hydrocephalus and club foot identified in the third trimester ultrasound. She was born at 35 weeks and died within 26 hours of life. The mother has type 2 diabetes with good glycemic control. Family history was negative. Necropsy showed macrocephaly, severe hydrocephalus with cerebral atrophy, brainstem and cerebellum hypoplasia, microphthalmus, cleft soft palate, hirsutism, interatrial communication, and clenched hands with overriding fingers. Postnatal karyotype and microarray were negative and whole exome sequencing (WES) identified a likely pathogenic, heterozygous variant in PDHA1 (c.681T, p.Tyr227Ter). Patient 2 is a 7-year-old female with postnatal microcephaly, corpus callosum and frontal cortex hypoplasia and non-verbal moderate intellectual disability. Family history was negative and acquired causes of microcephaly were excluded. Whole Genome Sequencing (WGS) identified a heterozygous pathogenic variant in PDHA1 (c.934-940del, p.Ser312ValfsTer12). Patient 3 is a 28-year-old female with microcephaly, mild intellectual deficiency, complex focal epilepsy, short stature, hirsutism, bulbous nose, and small nails in her hands and feet. No acquired cause was identified and no family history. Microarray analysis showed no findings, while WES identified a heterozygous likely pathogenic variant in PDHA1 (c.494G>A p.Arg1651Gln). Urine organic acids analysis had small increases in lactic and pyruvic acids.Our 3 cases illustrate the wide range of phenotypic manifestations possible in PDD, going from neonatal death with severe malformations to mild syndromic intellectual disability. There are novel reports of hydrocephalus with or without other CNS and systemic malformations caused by PDHA1 variants by Tanner et al (2023), Fortini et al (2024), and Alsehili et al (2024), similar to patient 1. In PDD1 85-95% of all cases are de novo mutations. Usually, male patients, hemizygous for nonsense variants, have lethal manifestations in the perinatal period, while the surviving males commonly have missense variants. For girls with heterozygous variants, the severity is also correlated with the variant type, in this case, truncating variants are related to severe cases and missense variants with mild or asymptomatic cases. It is also believed that skewed X inactivation plays a role in disease severity between female patients with similar variants. We can observe this variability in our case series.This case series exemplifies the variability within PDD and the need for suspicion in patients without clear metabolic manifestations.

P-233 - PANCREATITITE CRÔNICA EM PACIENTE COM HOMOCISTINÚRIA CLÁSSICA: UMA COMPLICAÇÃO NÃO USUAL

KARINE ALVES DE ALVARENGA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS), HORTÊNCIA MARIA RIBEIRO DE CARVALHO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS), JÚLIA MIRANDA PADILHA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS), GABRIELA MARTINS REIS (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS), GABRIEL FERREIRA SOBRINHO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), LÍVIA MARIA FERREIRA SOBRINHO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS)

A homocistinúria clássica (HCU) é uma condição autossômica recessiva, associada a variantes patogênicas no gene CBS, com consequente deficiência da enzima cistationina 946,-sintase. Essa deficiência leva a um aumento dos níveis de metionina e homocisteína. O acúmulo de homocisteína associa-se a um amplo espectro fenotípico: atraso no desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM), deficiência intelectual, crises convulsivas, ectopia de lentes, miopia grave, alta estatura e tromboembolismo, dentre outros. O tratamento envolve a restrição dietética de metionina, uso de fórmula metabólica isenta em metionina e suplementação de piridoxina e ácido fólico. Neste estudo, reportamos duas novas variantes, em heterozigose composta, em dois irmãos com diagnóstico clínico e bioquímico de HCU, com evolução não usual. Trata-se de dois irmãos, um menino de 13 anos e uma menina de 7 anos, filhos de casal não consanguíneo e saudável. A gestação de ambos foi sem intercorrências clínicas. Nasceram de parto normal e a termo. Dados antropométricos sem alterações. O DNPM no primeiro ano de vida foi normal. Aos quatro anos, iniciaram regressão do neurodesenvolvimento, crises convulsivas e ectopia de lentes. Receberam diagnóstico clínico e bioquímico de HCU aos 6 anos e 12 anos de idade, respectivamente. Ao diagnóstico, foi iniciado o tratamento padrão para HCU. Sequenciamento do gene CBS: presença de duas variantes, em heterozigose composta, classificadas como provavelmente patogênicas c.1108T>C,(p.Cys370Arg) e c.626G>C,(p.Arg209Pro). Aos 13 anos de idade, o menino desenvolveu um quadro de pancreatite crônica. O painel molecular de pancreatite envolvendo os principais genes relacionados foi negativo e descartou outras causas herdadas de maneira monogênicas, sugerindo a associação da elevação crônica da homocisteína a infartos crônicos no pâncreas e consequente pancreatite crônica. Após um mês de internação hospitalar, evoluiu para óbito. Sua irmã apresenta alteração nos níveis de amilase. Seu exame de tomografia abdominal é normal. A pancreatite crônica é uma complicação rara nos pacientes com HCU. Apesar do mecanismo ainda não ser completamente compreendido, altas concentrações de homocisteína têm sido relacionadas a lesões vasculares, predispondo eventos tromboembólicos que, presumivelmente, levariam a doença vascular oclusiva do pâncreas e, assim, à pancreatite. Os relatos disponíveis na literatura da associação da HCU com pancreatite crônica são escassos, todos os pacientes apresentavam diagnóstico clínico e bioquímico, mas sem o diagnóstico molecular.Assim, chamamos a atenção para uma complicação rara, mas possível, em pacientes com diagnóstico de HCU. É importante que a rotina de investigação pancreática seja adicionada ao controle desses pacientes. Enfatizamos a importância de novos estudos para melhor compreensão da correlação genótipo-fenótipo, em especial naqueles casos que tenham a pancreatite crônica como desfecho.

P-234 - FATORES GENÉTICOS ASSOCIADOS A FRAGILIDADE NOS IDOSOS: UMA REVISÃO DA LITERATURA

NATHALIA SOFIA MAYER CERON (UNIC), ANA LUÍSA ZAMO CARGNIN (UNIC), ANTHONIELLY LEINAT LIMA (UNIC), BRENO BERTOLAZI DE OLIVEIRA (UNIC), BRUNA NUNES CAMPELO (UNIC), CAROLINE EMANUELLE GUERRA SANTOS DIAS (UNIC), CECÍLIA YANO OLEGINI (UNIC), CINDY LIN WINCK YAMAMOTO DE MEDEIROS (UNIC), GILMARA MARIA MESQUITA DE ARAÚJO (UNIC), ISABELA OLIVO PIRES (UNIC), MARIA EDUARDA MANTOVANI RIBEIRO (UNIC), PEDRO GABRIEL GIRARDELLO GOMES (UNIC), PEDRO LUCAS CLEMENTINO MARTINIANO (UNIC), MARIANA CARVALHO DA SILVA ()

A fragilidade em idosos é uma condição multifatorial, influenciada por uma combinação de fatores genéticos e ambientais. Genes referentes ao metabolismo, resposta inflamatória e função muscular estão relacionados ao risco de desenvolver fragilidade e a progressão da condição, da mesma maneira que o desenvolvimento de doenças, como sarcopenia e osteoporose, que interferem no processo de envelhecimento. A identificação desses fatores genéticos ajuda a compreender a fisiopatologia e auxilia no desenvolvimento de intervenções terapêuticas para prevenir ou tratar essa condição. Essa revisão objetivou compreender e sistematizar o conhecimento científico sobre os fatores genéticos que influenciam na fragilidade nos idosos. Trata-se de uma revisão bibliográfica atualizada desenvolvida de acordo com os critérios da estratégia PVO. As buscas foram realizadas por meio da pesquisa na base de dados PubMed Central (PMC). Os critérios de inclusão foram: artigos publicados que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo revisão, meta análise e estudos observacionais disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão. Com o envelhecimento, ocorrem várias alterações na expressão gênica que podem afetar a fragilidade no idoso. A expressão gênica refere-se à atividade dos genes, ou seja, a produção de proteínas a partir das informações contidas no DNA. Essas alterações podem ocorrer de várias maneiras, dentre elas a epigenética, que se refere a modificações químicas no DNA ou nas proteínas que o envolvem, sem alterar a sequência dele. Além disso, polimorfismos nos genes como do fator de necrose tumoral alfa, da interleucina-6, da apolipoproteína E e da enzima conversora de angiotensina influenciam na expressão dos processos de inflamação, reparo celular e resposta ao estresse de forma alterada. Há também uma tendência de as células entrarem em um estado de senescência, no qual perdem a capacidade de se dividir e funcionar adequadamente, secretando substâncias inflamatórias que afetam negativamente o ambiente ao seu redor. Ocorrem alterações na função mitocondrial, incluindo diminuição da produção de energia e aumento da produção de radicais livres. Ademais, há um aumento da inflamação crônica de baixo grau, em que o organismo entra em um estado de inflamação persistente, que está associado à fragilidade.A fragilidade é um estado de vulnerabilidade física e funcional que está associado a um maior risco de incapacidade, hospitalização e mortalidade nos idosos. Para tal questão estão envolvidos uma base genética complexa, com múltiplos genes e interações com fatores sociais e doenças crônicas. Vale ressaltar que se trata de uma condição dinâmica e pode ser modificada por intervenções adequadas.

PÔSTER DESTAQUE

P-235 - QUAIS AS PREOCUPAÇÕES COM MEDICAMENTOS E EXPOSIÇÕES QUE MOTIVAM GESTANTES A CONSULTAR SOBRE RISCOS PARA O FETO? A EXPERIÊNCIA DO SIAT.

GIULIA RADIN (HCPA/UFRGS), JOSENIRA DOS SANTOS DE SOUSA CLARENTINO (HCPA/UFRGS), CEZAR HENRIQUE KRAUSBURG VARGAS BLANCOS (HCPA), RICARDO ROHWEDER (HCPA/UFRGS), LAVINIA SCHULER-FACCINI (HCPA/UFRGS)

O Sistema Nacional de Informação sobre Agentes Teratogênicos (SIAT), baseado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre / UFRGS, atende gratuitamente a comunidade oferecendo informações sobre riscos para o feto de exposições maternas durante a gestação. As consultas podem ser feitas por médicos ou pelas próprias gestantes e envolvem uma grande gama de substâncias, desde medicamentos, drogas de abuso até exposições ocupacionais e cosméticos. No presente trabalho revisamos os principais motivos de consulta ao SIAT entre os anos de 2018 e 2023, com foco especial nas categorias de medicamentos.Entender quais as substâncias e exposições que mais geram dúvidas entre as grávidas e médicos, a fim de ter uma análise sobre a importância do SIAT e orientações corretas e seguras.Foram revisadas todas as consultas feitas ao SIAT neste período. Os motivos de consulta foram classificados segundo o código ATC e separados conforme categorias. Entre janeiro de 2018 a dezembro de 2023 foram registradas 1010 consultas ao SIAT, com um total de 2431 motivos. A maioria (N=1801, 74.1%) se referiram a medicamentos, com destaque para os de ação no sistema nervoso central (SNC) (N=1006, 41.4%), especialmente antidepressivos. Além disso, de particular interesse foram os questionamentos sobre produtos cosméticos (N=130, 5.3%), suplementos alimentares e vitaminas (N=263, 10.8%) e antineoplásicos / imunomoduladores (N=120, 4.93%). Vacinas foram motivo de 0.4% das consultas, drogas de abuso, 3.7%, exposições ocupacionais ou ambientais, 2,5%. A busca por motivos envolvendo exposição e idade paterna representou 0.1%. Comparativamente a anos anteriores, a proporção de consultas relativas a medicamentos de ação no SNC se mantém alta, representando quase a metade das consultas totais. Houve aumento das questões sobre produtos cosméticos e suplementos nutricionais, tópico em alta na atual sociedade. Apesar da grande preocupação com o uso de substâncias de ação no SNC, o risco da condição materna não tratada, como a depressão ou o transtorno bipolar, é muito superior ao do tratamento. O uso de suplementos nutricionais e produtos cosméticos e dermatológicos não medicamentosos também deve ser tranquilizado, na maioria dos casos, quando utilizados em doses adequadas. As orientações adequadas nestas situações podem ajudar muito uma gestação segura tanto para a mãe como para o feto, revelando que é de extrema importância a busca pelo SIAT antes de abandonar o tratamento por incertezas sobre a segurança dos medicamentos e exposições para a gravidez.

P-236 - MORTALIDADE INFANTIL POR FIBROSE CÍSTICA: UMA ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA

VÍVIAN BARCELOS DE SOUZA DUTRA (CENTRO UNIVERSITÁRIO DE VÁRZEA GRANDE), MANOELA GARCIA BORGES (CENTRO UNIVERSITÁRIO DE VÁRZEA GRANDE), ISADORA GONZAGA CESAR (CENTRO UNIVERSITÁRIO DE VÁRZEA GRANDE), AMANDA SIMON PUZISKI (CENTRO UNIVERSITÁRIO DE VÁRZEA GRANDE), TALITA BONFIM BRITO AMORIM DUARTE (CENTRO UNIVERSITÁRIO DE VÁRZEA GRANDE), RENATA BENEVIDES ARAÚJO RAMOS (CENTRO UNIVERSITÁRIO DE VÁRZEA GRANDE), LETÍCIA GUIMARÃES DE MORAIS (CENTRO UNIVERSITÁRIO DE VÁRZEA GRANDE), LUANA KLEIN (CENTRO UNIVERSITÁRIO DE VÁRZEA GRANDE), AMANDA BEATRIZ BEZERRA SANTIAGO (CENTRO UNIVERSITÁRIO DE VÁRZEA GRANDE), RAFAELA CARVALHO GIRARDELLO (CENTRO UNIVERSITÁRIO DE VÁRZEA GRANDE), MARIA FERNANDA ANDRADE PAIVA (CENTRO UNIVERSITÁRIO DE VÁRZEA GRANDE), MARIA LUIZA AYRES NICHELE (CENTRO UNIVERSITÁRIO DE VÁRZEA GRANDE)

A fibrose cística é uma patologia genética de caráter progressivo, sendo a mais grave e comum da infância, na qual há um padrão de herança recessivo com cópias defeituosas do gene CFTR, repercutindo com distúrbios pulmonares e digestivos, com alto índice de complicações, dentre elas, infecções graves e insuficiência respiratória. Por ser uma das principais causas de óbito infantil, de alta letalidade, demanda diagnóstico precoce e tratamento adequado para garantir melhor qualidade de vida. Diante disso, é de extrema relevância análise do tema, identificando padrões de ocorrência de fenômenos relacionados para melhorias no processo saúde-doença e baixa na mortalidade. Analisar o impacto dos óbitos infantis por fibrose cística nas regiões brasileiras, especificando idade e sexo mais acometidos, a fim de ressaltar a importância da temática.Estudo de série temporal embasado em análises quantitativas e qualitativas de dados epidemiológicos do Ministério da Saúde (TabNet), entre 2018 e 2022. Foram utilizadas “Região de Notificação”, “Faixa etária” e “Ano do óbito” dos óbitos infantis por fibrose cística notificados no Brasil.Segundo a análise, notou-se a região Nordeste apresentando mais notificações de óbito entre 2018 e 2022, com um total de 52 mortes. A segunda região com mais óbitos foi a Sudeste, com uma diferença de 28 mortes, seguida da região Norte, com 13 mortes, a Sul com 11 e a Centro-Oeste com o menor número, totalizando 9 óbitos. Ademais, observou-se os óbitos de acordo com a faixa etária, destacando-se o baixo acometimento dos recém-nascidos com menos de 24 horas de vida, com apenas 1 notificação no país, na região Sudeste. A incidência da doença aumenta progressivamente, ganhando proporção preocupante entre o 3º e 5º mês de vida, período em que os óbitos atingem 54 notificações. A partir do 6º mês o número diminui significativamente, com 24 óbitos, sendo metade deles na região Nordeste. Ao analisar a região de maior incidência e a faixa etária, torna-se relevante entender as variantes em torno do padrão de evolução da doença. Segundo os dados, a epidemiologia relacionada ao sexo mais agravado apresenta números consideráveis, já que as meninas tem uma diferença de número de óbito superior a 10 casos em relação aos meninos, mantendo esse padrão de maior quantidade de óbitos em todas as regiões do Brasil, com exceção da região Centro-oeste. O estudo apresenta uma significativa variação regional na mortalidade infantil por fibrose cística, com maior incidência na região Nordeste. Observa-se que a faixa etária de maior vulnerabilidade é entre 3 a 5 meses, período em que a taxa de mortalidade atinge seu pico. Outro achado relevante é a maior taxa entre meninas quando comparado ao número de óbitos de meninos em todas as regiões, exceto na região Centro-Oeste. Posto isso, os dados ressaltaram a importância de um diagnóstico precoce e de intervenções específicas, a fim de reduzir a mortalidade infantil por fibrose cística no país.

P-237 - BIBLIOMETRIC ANALYSIS OF CLINICAL GENETICS JOURNALS: BRAZILIAN CONTRIBUTION

JULIANA DOS SANTOS CINTRA (HC-USP, RIBEIRÃO PRETO), PAULO VICTOR ZATTAR RIBEIRO (HC-USP, RIBEIRÃO PRETO), DILLAN CUNHA AMARAL (UFRJ), ANA LUIZA MACHADO RIBEIRO PIMENTEL (PUC GOIÁS), ADRIANO HENRIQUE GOMES MENEZES (UFRJ), LUAN CAVALCANTE VILAÇA LIMA (UFRJ), LISANDRA LETICIA PALARO (HC-USP, RIBEIRÃO PRETO), GABRIELA VERA RODRIGUEZ (HC-USP, RIBEIRÃO PRETO), LISANDRA MESQUITA BATISTA (HC-USP, RIBEIRÃO PRETO), ALEXIA RANGEL DE CASTRO (HC-USP, RIBEIRÃO PRETO), PAULO HENRIQUE FURUKAWA GADANI (HC-USP, RIBEIRÃO PRETO), JHONATAN WENDEL DE SOUZA DOS SANTOS (HC-USP, RIBEIRÃO PRETO), ESTER SILVEIRA RAMOS (HC-USP, RIBEIRÃO PRETO)

Clinical genetics has an important role in providing a definitive diagnosis for many rare syndromes. Refereed clinical genetics journals are the reporting vehicle for influencing over genetics prevention, and disease prognosis and assisting in the selection of the best options of treatment for patients. However, disparities in access to appropriate health care, including access to clinical genetic services, and health literacy among the Brazilian population may significantly impact the burden of the amount of publication and impact in the field.With this bibliometric analysis we aim to access Brazilian scientific contribution in medical genetics field.A bibliometric analysis was undertaken of all genetics journals included in the Scopus database (Elsevier) . The journals were ranked using the Cite Score and the Scimago Journal Rank (SJR) metric. We cover all thematics areas of the “Genetics (clinical)” category, all types of scientific publications in English, and all countries from inception through February 20, 2024.After excluding general medical journals, journals published in a language other than English, and titles unrelated to the clinical genetics field, the Scopus database was found to list 139 clinical genetics journals that have published 334.042 articles, from which 32 are open-access. The journals with the greatest number of articles and with the highest impact factor were Nature Review Genetics (Cite Score = 73.2, SJR = 19.454) and Frontiers in Genetics (14.343 articles), respectively. America Latina´s participation in the total was 12.615 articles, corresponding to 3.77% of the total. The country with the highest contribution was Brazil, with 47.7% of the articles from Latin America amount, followed by Argentina, with 16.6%.Medical genetics services have had a fragmentary and uneven development in Latin America.This is also reflected by scientific contribution, which is still few when globally compared. In conclusion, the growth of human and medical genetics demands trained physicians and scientists in both basic and translational applications.

P-238 - ESTUDO PILOTO SOBRE A SENSIBILIDADE E ACURÁCIA DO FACE2GENE EM UMA SÉRIE DE CASOS COM SÍNDROME DE TURNER

FERNANDA LIMA FERREIRA GAMA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS), JOYCEANE ALVES DE OLIVEIRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS), LUIS MIGUEL ECHEVERRY-QUICENO (UNIVERSIDADE DE BARCELONA), NEUS MARTÍNEZ-ABADÍAS (UNIVERSIDADE DE BARCELONA), ISABELLA LOPES MONLLEÓ (UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS), DÉBORA DE PAULA MICHELATTO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS)

A síndrome de Turner (ST) é uma doença genética rara com idade média de diagnóstico aos 15 anos, momento em que já se perdeu a oportunidade de tratamento de diversas comorbidades, em especial a baixa estatura. O diagnóstico tardio está relacionado principalmente à variabilidade fenotípica e sutileza das dismorfias craniofaciais. Com o intuito de reduzir o tempo e custos associados ao processo diagnóstico, têm sido desenvolvidas ferramentas de apoio à investigação diagnóstica, baseadas em reconhecimento facial automatizado a partir de fotografias 2D. O Face2Gene (F2G) (FDNAInc) é um exemplo dessas ferramentas que utilizam a tecnologia Deepgestalt. Estudo internacional e multiétnico com 108 participantes evidenciou sensibilidade diagnóstica do F2G para ST de 72% considerando os cinco primeiros diagnósticos sugeridos. A estratificação da sensibilidade por grupo étnico-geográfico foi 61% em caucasianas, 66% em latinoamericanas, 68% em africanas e 85% em asiáticas.Testar a sensibilidade e acurácia do F2G em uma série de casos com ST na população brasileira.Estudo transversal e prospectivo (CAAE/UFAL/HUPAA: 85020018.8.3015.5013, 61877722.1.0000.0155). Foram capturadas e submetidas ao F2G fotos frontais de 153 participantes do sexo feminino, sendo 21 diagnosticadas com ST e 132 euploides da população brasileira. A sensibilidade foi calculada para o grupo-caso considerando-se os cinco primeiros diagnósticos sugeridos. A especificidade foi calculada pela sugestão ou não do diagnóstico para o euploide. A acurácia foi obtida através da média aritmética da sensibilidade e da especificidade.No grupo com ST a idade média foi de 28 anos, variando entre 2 a 57 anos. Quatro participantes receberam o diagnóstico antes do primeiro ano de vida. Nas demais, a idade média no momento do diagnóstico foi de 11 anos, com mínima de um e máxima de 31 anos. No grupo euploide a idade média foi de 25 anos, variando entre 3 a 63 anos. Neste estudo a especificidade para o grupo euploide foi de 50,8%. No Top1 a sensibilidade para ST foi de 28,6%, com acurácia de 39,7%. Ao se estender a análise até o Top5 a sensibilidade foi de 71,4% com acurácia de 61,1%.O F2G apresentou boa sensibilidade considerando os diagnósticos sugeridos até Top5, resultado semelhante ao de Kruszcka et al (2019). Contudo, se considerado apenas o diagnóstico sugerido no Top1, a sensibilidade caiu para 28,6% (6 participantes). Chama a atenção que uma participante diagnosticada antes dos 6 meses de vida não foi detectada pelo F2G. Das outras três, duas foram reconhecidas no Top1 e uma no Top2. Estes resultados indicam a necessidade de estudos adicionais com ampliação da amostra.

P-239 - TRISSOMIA PARCIAL DO BRAÇO CURTO DO CROMOSSOMO 4: UM RELATO DE CASO

JULIANA DOS SANTOS CINTRA (HC-USP, RIBEIRÃO PRETO), JHONATAN WENDEL DE SOUZA DOS SANTOS (HC-USP, RIBEIRÃO PRETO), EDUARDO JOSÉ PEREIRA NAVES (HC-USP, RIBEIRÃO PRETO), LISANDRA LETÍCIA PALARO (HC-USP, RIBEIRÃO PRETO), PAULO VICTOR ZATTAR RIBEIRO (HC-USP, RIBEIRÃO PRETO), VITÓRIA BEZERRA DE SÁ ZANLUCHI (HC-USP, RIBEIRÃO PRETO), ALEXIA RANGEL DE CASTRO (HC-USP, RIBEIRÃO PRETO), RENÊ ELIOMAR PINHEIRO DIÓGENES (HC-USP, RIBEIRÃO PRETO), PAULO HENRIQUE FURUKAWA GADANI (HC-USP, RIBEIRÃO PRETO), LISANDRA MESQUITA BATISTA (HC-USP, RIBEIRÃO PRETO)

A Trissomia 4p é uma síndrome de anomalia cromossômica rara, que resulta da duplicação parcial do braço curto do cromossomo 4. Há uma grande variabilidade de fenótipo a depender da região específica do braço curto cromossômica que foi duplicada, mas a síndrome é caracterizada, tipicamente, por um atraso no crescimento pré e pós natal, atraso do desenvolvimento psicomotor, e características específicas faciais (tais como microcefalia, glabela proeminente, hipertelorismo ocular, orelhas aumentadas de tamanho com alterações de hélix e antihélix, nariz bulboso, filtro nasolabial alongado, retrognatia). Outros sistemas podem ser afetados, incluindo o sistema esquelético (aracnodactilia, camptodactilia), renal, cardíaco, ocular, e genitourinário em pacientes do sexo masculino. A maior parte dos casos são de novo, no entanto é importante realizar cariótipo dos pais para descartar translocações balanceadas e inversão pericêntrica, o que aumentaria de forma significativa o risco de novo concepto acometido por cromossomopatia.Paciente, 5 anos e 2 meses, encaminhado à Genética Médica devido a alterações malformativas congênitas e dismorfias faciais. Nascido de parto cesárea por iteratividade fetal, com Idade Gestacional 38 semanas e 05 dias, peso de 2380g e comprimento de 43cm. Apresentou malformações cardíacas congênitas (CIV e CIA) corrigidas em posterior procedimento cirúrgico, em outubro de 2019. Evoluiu com atraso em marcos do desenvolvimento neuropsicomotor, mantendo disfasia, caracterizado apenas por balbucios e grunhidos episódicos. Atualmente, fica em pé sem apoio, dá alguns passos com apoio. Mantém dieta mista, em uso de gastrostomia para líquidos e medicações, e via oral para alimentação pastosa.O diagnóstico foi realizado através de cariótipo, com achado de cromossomo marcador nas 11 células analisadas, ampliado com Array CGH, com resultado 4p16.3q.13.1(68345_63181826)X3, (X,Y)X1. Pai e mãe realizaram cariótipo, sem alterações em exame.O paciente citado em relato de caso apresenta alterações morfológicas compatíveis com a Síndrome de Duplicação/Trissomia Parcial do 4p. É possível observar em exame físico,alterações ósseas e de coluna vertebral, pé plano e sobreposição de 2o quirodáctilo, microcefalia, retrognatia. Associado a isso,alterações de quadro clínico características da síndrome, tais como epilepsia, malformações de genitália – criptorquidia e hipospádia -, malformações cardíacas, atraso no crescimento pós e pré natal, malformação de SNC, também foram observadas no paciente.Esta é considerada uma síndrome rara, com aproximadamente 85 casos descritos em literatura, com regiões diversas sendo afetadas pela duplicação de material cromossômico, o que gera variabilidade fenotípica e de quadro clínico entre esses pacientes. A despeito disso, o paciente apresenta achados consistentes com o quadro da Síndrome de Trissomia Parcial do 4p.Sua descrição e seguimento podem auxiliar na melhor caracterização do quadro clínico e evolução dessa condição.

P-240 - O ENVELHECIMENTO DE INDIVÍDUOS COM SÍNDROME DE DOWN: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DAS PERSPECTIVAS MÉDICAS, SOCIAIS E DE QUALIDADE DE VIDA

ANTHONIELLY LEINAT LIMA (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ), ANA LUÍSA ZAMO CARGNIN (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ), BRENO BERTOLAZI DE OLIVEIRA (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ), BRUNA NUNES CAMPELO (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ), CAROLINE GUERRA SANTOS DIAS (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ), CECÍLIA YANO OLEGINI (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ), CINDY LIN WINCK YAMAMOTO DE MEDEIROS (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ), GILMARA MARIA MESQUITA DE ARAUJO (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ), ISABELA OLIVO PIRES (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ), MARIA EDUARDA MANTOVANI RIBEIRO (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ), NATHALIA SOFIA MAYER CERON (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ), PEDRO GABRIEL GIRARDELLO GOMES (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ), PEDRO LUCAS CLEMENTINO MARTINIANO (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ), MARIANA CARVALHO DA SILVA (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ)

A Síndrome de Down (SD) é uma condição genética que afeta o desenvolvimento físico e cognitivo de uma pessoa, sendo ocasionada pela presença extra do cromossomo 21 humano. Historicamente, portadores dessa síndrome apresentam uma expectativa de vida significativamente reduzida, seja pela alta chance de aborto espontâneo ou pela maior propensão a desenvolver diversas condições médicas. Devido aos avanços médicos e à inclusão social, a expectativa de vida das pessoas com Síndrome de Down aumentou consideravelmente, especialmente em países economicamente desenvolvidos, onde agora ultrapassa os 55 anos, com alguns indivíduos alcançando os 60 a 70 anos. Essa revisão objetivou compreender e sistematizar o conhecimento científico sobre os fatores genéticos da Síndrome de Down e avaliar a sua perspectiva de vida ao longo dos anosTrata-se de uma revisão bibliográfica atualizada desenvolvida de acordo com os critérios da estratégia PVO. As buscas foram realizadas por meio da pesquisa na base de dados PubMed Central (PMC) e Scielo. Os critérios de inclusão foram: artigos publicados que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo revisão, meta análise e estudos observacionais disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão. A região cromossômica 21 contém a proteína precursora amiloide (APP), que está ligada a déficits na adesão celular, neurotoxicidade e crescimento celular desregulado, levando à formação precoce de placas difusas e à neurodegeneração da doença. Assim, sinais e sintomas da SD podem ser explicados por mudanças sutis no ritmo de desenvolvimento, induzidas pelo desequilíbrio cromossômico, envolvendo outros genes, o que torna complexa a compreensão do envelhecimento precoce nessa síndrome. Além disso, variações nos genes relacionados ao sistema imunológico e ao metabolismo podem influenciar a resposta do organismo a infecções e doenças, afetando a saúde no geral. Os avanços em tratamentos médicos e intervenções precoces têm reduzido a taxa de mortalidade relacionada à Síndrome de Down, resultando em avanços significativos no desenvolvimento físico e mental. No entanto, é importante lembrar que a expectativa de vida pode variar entre os indivíduos, dependendo de fatores ambientais, aceso a cuidados de saúde adequados e qualidade de vida no geral.O processo de envelhecimento na SD apresenta mudanças que ocorrem de forma precoce, reduzindo a expectativa de vida. A diminuição das habilidades funcionais e cognitivas, que normalmente se deterioram mais lentamente na população em geral, é destacada. Dessa forma, reconhecer o envelhecimento precoce na SD pode facilitar um planejamento mais eficaz em áreas como medicina preventiva e curativa, psicologia e gerontologia, promovendo inclusão social.

P-241 - ANÁLISE MOLECULAR PARA IDENTIFICAÇÃO DAS MUTAÇÕES NO GENE FENILALANINA HIDROXILASE EM PACIENTES COM FENILCETONÚRIA DO ESTADO DA BAHIA.

TAIANA RODRIGUES BORGES AZEVEDO (SERVIÇO DE REFERÊNCIA EM TRIAGEM NEONATAL, APAE SALVADOR), TATIANA AMORIM (CENTRO DE DIAGNÓSTICO E PESQUISA, APAE SALVADOR), TAISA MANUELA BOMFIM MACHADO (LABORATÓRIO DE IMUNOLOGIA E BIOLOGIA MOLECULAR, INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE, UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA), JULIANA LIMA GOMES RODRIGUES (LABORATÓRIO DE IMUNOLOGIA E BIOLOGIA MOLECULAR, INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE, UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA), THAÍS FERREIRA BOMFIM (LABORATÓRIO DE IMUNOLOGIA E BIOLOGIA MOLECULAR, INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE, UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA), MARIA INÊS ANDRADE SOUSA (SERVIÇO DE REFERÊNCIA EM TRIAGEM NEONATAL, APAE SALVADOR), ANGELINA XAVIER ACOSTA (SERVIÇO DE REFERÊNCIA EM DOENÇAS RARAS, HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR EDGARD SANTOS, UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA)

O Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) garante o rastreamento, confirmação diagnóstica e tratamento dos pacientes triados e confirmados com as hiperfenilalaninemias (HPA), em especial a Fenilcetonúria (PKU). A PKU é uma doença genética e metabólica, caso não seja diagnosticada precocemente leva a deficiência intelectual. Caracterizar o perfil genético, bem como os aspectos clínicos e demográficos de 109 pacientes acompanhados pelo Serviço de Referência em Triagem Neonatal APAE/Salvador do estado da Bahia.Este é um estudo transversal, que foi submetido e aprovado pelo comitê de ética do Hospital Professor Edgar Santos. Aspectos clínicos e demográficos foram obtidos através da consulta a bancos de dados laboratoriais e prontuários médicos, nutricionais e sociais. Este estudo também realizou a análise molecular para identificar as mutações presentes no gene da fenilalanina- hidroxilase (PAH) nos pacientes avaliados, através do sequenciamento de Sanger.Das amostras avaliadas, 57 apresentam dados de fenótipo, e desses 66% pertenciam ao fenótipo clássico e 33% ao fenótipo leve. Em relação ao sexo 59,63% correspondem ao sexo feminino e 40,36% ao sexo masculino. A distribuição geográfica vista nesse estudo é ampla, os municípios de Salvador e Monte Santo tiveram o maior número de casos, sendo 9 e 5 casos respectivamente, Ipirá e Porto Seguro apresentaram 3 casos cada e os demais casos foram distribuídos 1 por município. A análise molecular demostrou que as mutações mais frequentes entre os indivíduos estudados foram PAH(NM_001354304.2):c.1162G>A (também conhecida como V388M), seguida pela PAH(NM_001354304.2):c.1066-11G>A (IVS10) e a PAH(NM_001354304.2):c.754C>T (R252W).Através do Serviço de Referência em Triagem Neonatal (SRTN), foi possível identificar e tratar esses indivíduos demostrando a importância do serviço para o estado. O estado da Bahia possui 417 municípios, todos estão habilitados para realizar o teste do pezinho através do SRTN, os indivíduos desse estudo estão distribuídos amplamente pelos municípios do estado. Salvador e Monte Santo foram os municípios que apresentaram o maior número de casos. Em relação ao fenótipo encontrado a PKU clássica apresentou destaque, segundo Santos (2007), a PKU clássica é a mais comum e também a mais grave das HPA, a ausência ou o atraso do tratamento resultam em um alto risco de alteração do desenvolvimento cognitivo. A PKU é um erro inato do metabolismo herdado de maneira autossômica recessiva, podendo afetar ambos os sexos de forma igualitária. A análise molecular mostrou que as mutações mais frequentes na amostra avaliada : 1162G>A, com 35,77% dos indivíduos apresentando pelo menos 1 dos alelos com esta variante, seguida pelas mutações 1066-11G>A e 754C>T com 33,94 % e 18,34% respectivamente , essas variantes estão associadas ao fenótipo clássico, que é o causador de maior dano neurológico caso não seja diagnosticado e tratado.

P-242 - RELATO DE IRMÃOS COM MESMO FENÓTIPO E VARIANTES NO GENE FKRP

VICTÓRIA FEITOSA MUNIZ (HIJG), LÍVIA POLISSENI COTTA NASCIMENTO (HIJG), LOUISE LAPAGESSE DE CAMARGO PINTO (HIJG)

Apresentamos um caso de dois irmãos com quadro de fraqueza muscular em membros superiores e inferiores e exame molecular com duas variantes no gene FKRP, uma classificada como patogênica e uma como variante de significado incerto (VUS). O gene FKRP, localizado no cromossomo 19, pode ter variantes patogênicas associadas a três diferentes formas de distrofia muscular-distroglicanopatia (MDDG), todas com herança autossômica recessiva. Paciente 1: sexo feminino, 10 anos, início do quadro aos 7 anos com fraqueza muscular progressiva em membros superiores e inferiores. Apresentava quedas frequentes e dificuldade em subir escadas. Em exames complementares: aumento de CPK (5339, VR 24-175) e doença primária de fibra muscular (sugerindo miopatias inflamatórias metabólicas, genéticas entre outras causas) em eletroneuromiografia (ENMG). Paciente 2: sexo masculino, 7 anos, início aos 6 anos de andar na ponta do pé e fraqueza nos membros superiores e inferiores. Em exames complementares: CPK também aumentada (9238, VR 30-150) e o mesmo resultado de ENMG.Nega consanguinidade. Nega outros casos. Irmã de 3 anos, hígida até o momento. Ambos foram encaminhados para genética, e realizaram Painel Molecular de Distrofias Musculares, Miopatias e Miastenias, onde foram detectadas duas variantes em heterozigose: uma classificada como patogênica (chr19:46756276 NM_024301.5 c.826C>A p.(Leu276Ile) rs28937900), e a outra classificada como VUS (chr19:46756547 NM_024301.5 c.1097G>A p.(Gly366Asp) rs771388442) no gene FKRP, de acordo com os critérios do College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) definidos em 2015.Variantes patogênicas no gene FKRP estão associadas a três diferentes formas de distrofia muscular-distroglicanopatia (MDDG). A primeira é a síndrome de Walker-Warburg (Doença músculo-olho-encéfalo), apresentação congênita mais severa com alterações cerebrais e oftalmológicas (MDDGA5, OMIM 613153). A segunda, uma forma congênita menos severa com ou sem deficiência intelectual associada (MDDGB5, OMIM 606612). A terceira, uma forma mais leve, de acometimento de cinturas (MDDGC5, OMIM 607155). Gostaríamos de sugerir esse caso para contribuir com a reclassificação desta VUS, uma vez que os pacientes apresentam fenótipo muito sugestivo de MDDGC5.O uso de exames moleculares tem sido muito importante para o diagnóstico de diversas condições genéticas, mesmo ainda não estando disponível a amplo acesso, porém cabe ao profissional realizar a correlação genótipo-fenótipo. Analisando o quadro clínico apresentado pelos irmãos, em conjunto com uma alteração já conhecidamente patogênica e a condição sendo de herança exclusivamente autossômica recessiva, gostaríamos de sugerir que a variante previamente classificada como VUS possa ter sua reclassificação considerada para provavelmente patogênica.

P-243 - A EFETIVIDADE DO SEQUENCIAMENTO DO EXOMA EM UM SERVIÇO DE GENÉTICA DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE

LÍVIA POLISSENI COTTA NASCIMENTO (SERVIÇO DE REFERÊNCIA EM DOENÇAS RARAS HOSPITAL INFANTIL JOANA DE GUSMÃO), VICTÓRIA FEITOSA MUNIZ (SERVIÇO DE REFERÊNCIA EM DOENÇAS RARAS HOSPITAL INFANTIL JOANA DE GUSMÃO), AMANDA PINHEIRO PIRES (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE), GISELE ROZONE DE LUCA (SERVIÇO DE REFERÊNCIA EM DOENÇAS RARAS HOSPITAL INFANTIL JOANA DE GUSMÃO), LOUISE LAPAGESSE DE CAMARGO PINTO (SERVIÇO DE REFERÊNCIA EM DOENÇAS RARAS HOSPITAL INFANTIL JOANA DE GUSMÃO)

O Hospital Infantil Joana de Gusmão (HIJG) é o Serviço de Referência em Doenças Raras (SRDR) no Estado de Santa Catarina. Situado na capital, atua como centro terciário pediátrico, inteiramente pertencente ao Sistema Único de Saúde (SUS). O Serviço Ambulatorial de Genética do HIJG, através de parceria com laboratórios particulares, oferece o Sequenciamento do Exoma desde 2020 como uma opção de exame diagnóstico para os pacientes do SUS. Conforme os indicadores hospitalares, o Hospital realizou 82.748 atendimentos ambulatoriais em 2022, com média de 93,8 pacientes atendidos por dia. A média de atendimentos ambulatoriais em genética fica entre 150-180/mês, além dos pareceres hospitalares. O Sequenciamento Completo do Exoma é um exame molecular utilizado na suspeita de condições genéticas raras ou complexas, com taxa de sucesso diagnóstico entre 20 e 38% a depender da literatura.Apresentar os resultados do Sequenciamento Completo do Exoma solicitado para pacientes pediátricos do SUS, atendidos no SRDR do HIJG, entre os anos de 2022 e 2024, e avaliar a sua efetividade no diagnóstico de condições complexas de saúde neste serviço.Foi realizada a busca e análise dos Exomas solicitados no Ambulatório de Genética do HIJG, no âmbito do SUS, entre 2022 e 2024, que haviam resultado disponíveis até o momento da elaboração deste trabalho. Os dados foram tabulados em uma planilha do Excel e procedeu-se a análise descritiva, considerando o achado laboratorial, o embasamento na literatura e o fenótipo do paciente. Foram analisados 40 resultados de exomas, 52,5% (n=21) provenientes de paciente do sexo masculino, 42,50% (n=17) feminino e 5% (n=2) sem identificação de sexo. A análise demonstrou que em 55% (n=22) dos exames realizados foram relatadas presença de variantes, enquanto em 45% (n=18) o resultado foi normal. Houve a definição de um diagnóstico compatível com o quadro clínico em 30% (n=12) dos casos. Por outro lado, em 25% (n=10) foram encontradas variantes que não levaram a um diagnóstico estabelecido, sendo 17,5% (n = 7) devido a variantes de significado incerto (VUS), e 7,5% (n=3) por não haver correlação fenótipo-genótipo. O Exoma é um exame de alto custo sendo oferecido em poucos locais pelo SUS e, mesmo quando presente, costuma ter disponibilidade limitada justamente pelo seu custo elevado. Considerando os resultados do estudo, a taxa de diagnóstico foi de 30%, corroborando com os dados disponíveis na literatura. É necessário que mais estudos sejam realizados, considerando a experiência de outros serviços e uma amostra ampliada de pacientes a fim de compreender a real taxa de sucesso diagnóstico deste teste molecular no âmbito do SUS.

P-244 - ANÁLISE MOLECULAR DE PACIENTES COM SUSPEITA DE NEUROFIBROMATOSE TIPO 1

VICTÓRIA FEITOSA MUNIZ (HIJG), LÍVIA POLISSENI COTTA NASCIMENTO (HIJG), LOUISE LAPAGESSE DE CAMARGO PINTO (HIJG)

A neurofibromatose tipo 1 (NF) (gene NF1) afeta múltiplos sistemas, caracterizada por máculas café-com-leite, sardas intertriginosas, múltiplos neurofibromas cutâneos e dificuldades de aprendizagem ou alterações de comportamento. Também podem ser encontrados neurofibromas plexiformes (em cerca de metade destes), gliomas de nervo óptico ou outras estruturas de sistema nervoso central, escoliose, vasculopatia, alterações gastrointestinais ou endócrinas, por exemplo. É importante seu diagnóstico diferencial principalmente com neurofibromatose tipo 2 (gene NF2) e com a síndrome de Legius (gene SPRED1), estando seus dois genes em painéis voltados para o diagnóstico de NF. Não é comum a correlação entre um genótipo encontrado em exames e fenótipo apresentado pelos pacientes, mesmo quando consideramos vários pacientes em uma mesma família. Existem mais de 3 mil variantes patogênicas para a condição, porém poucas com confirmação de correlação genótipo-fenótipo, sendo estes relevantes para cerca de 10-15% da população afetada. Dentre estas encontramos a deleção de todo o NF1 (associada ao maior número de neurofibromas cutâneos e plexiformes), algumas alterações missense levando a um fenótipo mais severo (como neurofibromas plexiformes e espinhais) enquanto outras levam a um fenótipo mais brando ou mais associado a malformações cardíacas. Detalhar variantes encontradas em exames moleculares para investigação de pacientes com suspeita de neurofibromatose tipo 1 em série de pacientes de um Serviço de Referência em Doenças Raras. Foram revisados os resultados de exame por revisão de prontuários. Foram analisados resultados de 16 painéis para neurofibromatose que analisaram os genes NF1, NF2 e SPRED. Em sua maioria, 11 dos resultados, foi encontrada alteração patogênica ou provavelmente patogênica em NF1. Em 3 destes foi detectada uma alteração de copy number variation (CNV), em heterozigose, do tipo deleção, envolvendo a região 17q11.2, classificada como patogênica. Em 1 destes foi encontrada variante em NF2 classificada como significado incerto. Em 1 destes foi detectada variante em SPRED1 classificada como provavelmente patogênica. Com os resultados acima conseguimos associar as variantes conhecidamente relacionadas com alguns fenótipos e, além de realizar os principais diagnósticos diferenciais, ficar em alerta para a possível progressão da doença. Dos pacientes investigados, temos 2 deles que foi possível descartar a hipótese de NF. Entre os mencionados, temos 3 pacientes que apresentam deleções, sendo então interessante para estes estar ainda mais atento em seu seguimento para o surgimento de neurofibromas cutâneos e plexiformes. É importante a realização de exames moleculares tanto para a realização de diagnósticos diferenciais, como para a tentativa de correlacionar genótipo-fenótipo. Mesmo não sendo ainda um exame amplamente disponível, pode ser útil para o manejo destes pacientes e para gerar um alerta para certas manifestações clínicas.

P-245 - FATORES GENÉTICOS DA SÍNDROME DE HUTCHINSON-GILFORD E PROGNÓSTICO: UMA REVISÃO DE LITERATURA

ANTHONIELLY LEINAT LIMA (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ), ANA LUÍSA ZAMO CARGNIN (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ), BRENO BERTOLAZI DE OLIVEIRA (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ), BRUNA NUNES CAMPELO (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ), CAROLINE EMANUELLE GUERRA SANTOS DIAS (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ), CECÍLIA YANO OLEGINI (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ), CINDY LIN WINCK YAMAMOTO DE MEDEIROS (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ), GILMARA MARIA MESQUITA DE ARAUJO (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ), ISABELA OLIVO PIRES (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ), MARIA EDUARDA MANTOVANI RIBEIRO (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ), NATHALIA SOFIA MAYER CERON (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ), PEDRO GABRIEL GIRARDELLO GOMES (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ), PEDRO LUCAS CLEMENTINO MARTINIANO (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ), MARIANA CARVALHO DA SILVA (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ)

A Síndrome de Hutchinson-Gilford, também denominada progeria, é uma doença autossômica dominante, caracterizada pelo envelhecimento precoce em crianças, que acarreta uma expectativa de vida menor que 15 anos. Esta patologia é considerada rara e letal, com prevalência de 1 a cada 4 milhões de nascidos vivos, havendo uma preferência para o sexo masculino e sem influência de hereditariedade. Nestes casos, os bebês nascem dentro dos parâmetros de normalidade, contudo por volta dos 18 meses passam a apresentar as características da doença, como pele enrugada, fotossensibilidade e retardo do crescimento.Essa revisão objetivou compreender e sistematizar o conhecimento científico sobre os fatores genéticos da Síndrome de Hutchinson-Gilford e avaliar o seu prognóstico.Trata-se de uma revisão bibliográfica atualizada desenvolvida de acordo com os critérios da estratégia PVO. As buscas foram realizadas por meio da pesquisa na base de dados PubMed Central (PMC). Os critérios de inclusão foram: artigos publicados que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo revisão, meta análise e estudos observacionais disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.Esta patologia é causada por uma alteração genética específica no gene LMNA, localizado no cromossomo 1, responsável pela produção da proteína lamin A. Esta proteína desempenha um papel crucial na estrutura dos telômeros, regiões protetoras do DNA localizadas nas extremidades dos cromossomos. As mutações desse gene levam a uma instabilidade dos telômeros e a um encurtamento acelerado, resultado no envelhecimento prematuro. Nessa síndrome ocorre também uma produção anormal de progerina, na qual passará a se acumular nas células do corpo, interferindo na estrutura e função normais do núcleo celular, ocasionando problemas no desenvolvimento e envelhecimento das células, principalmente os tecidos de rápida replicação, como a pele, o sistema cardiovascular e o sistema musculoesquelético. Outras teorias discorrem a respeito de mutações no gene ZMPSTE24 e BANF1, relacionados a progeria atípica. Os estudos atuais não identificaram um tratamento curativo, apenas voltados para o alívio sintomático. Quanto ao prognóstico é importante destacar que é uma doença progressiva degenerativa, dependente da gravidade dos sintomas e da presença de complicações, como por exemplo a presença de problemas cardiovasculares e diabetes.A progeria é uma doença genética rara e devastadora, causado principalmente por mutações no gene LMNA, que codifica a proteína lamin A. Quanto ao prognóstico a maioria dos pacientes acabam falecendo na adolescência por complicações. No entanto, avanços recentes no manejo dos sintomas garantem uma melhor qualidade de vida, prolongando sua sobrevida.

PÔSTER DESTAQUE

P-246 - DOENÇA DA URINA DO XAROPE DE BORDO INTERMITENTE: RELATO DE UM CASO FALSO NEGATIVO NO TESTE DO PEZINHO

MONIQUE OLIVEIRA FREITAS (NEOCLÍNICA ONCOLOGIA E GENÉTICA), DÉBORA NOGUEIRA COELHO DIAS (NEOCLÍNICA ONCOLOGIA E GENÉTICA), MARIA PAULA MISCOLI ESTEVAM (NEOCLÍNICA ONCOLOGIA E GENÉTICA), EDUARDA SILVA KINGMA FERNANDES (NEOCLÍNICA ONCOLOGIA E GENÉTICA), MILTON PRUDENTE (NEOCLÍNICA ONCOLOGIA E GENÉTICA), LÍVIA MARIA FERREIRA SOBRINHO (NEOCLÍNICA ONCOLOGIA E GENÉTICA)

A doença da urina do xarope de bordo (MSUD) é causada pela diminuição da atividade do complexo alfa-cetoácido desidrogenase de cadeia ramificada (BCKD), que inclui leucina, isoleucina e valina. Essa condição é categorizada como clássica (grave), intermediária ou intermitente. Aqui, relatamos um caso de um menino com diagnóstico de MSUD intermitente através da triagem neonatal molecular. Trata-se de menino de um ano de idade, filho de casal não consanguíneo e saudável. A gestação transcorreu sem intercorrências clínicas significativas. Nasceu de parto normal e a termo. Dados antropométricos adequados, recebeu alta com a mãe da maternidade. O teste do pezinho expandido, realizado com quatro dias de vida, evidenciou um leve aumento de leucina, isoleucina e valina. Realizado a recoleta de segunda amostra com 15 dia de vida, cujos valores foram normais. O paciente seguiu assintomático com acompanhamento pediátrico regular. Com 25 dias de vida, para fim de expansão da triagem neonatal bioquímica, foi proposto pelo pediatra assistente a realização da triagem neonatal molecular.A triagem neonatal molecular evidenciou a presença das variantes p.Ala220Val e p.Asp152Asn no gene BCKDHA, em heterozigose composta. A dosagem de aloisoleucina plasmática estava aumentada, confirmando o diagnóstico de MSUD. O paciente seguiu assintomático, em aleitamento materno exclusivo até os seis meses de vida, com dosagem de aminoácidos de cadeia ramificada mensalmente, sem alterações. Aos seis meses, durante a introdução alimentar de proteínas, o paciente apresentou dosagem de leucina 800 956,M/ L (VR 47 – 155 956,M), estava assintomático clinicamente. Devido ao aumento significativo dos níveis de leucina, foi feita restrição proteica (1.9g de proteína natural / dia). Crianças com a forma intermitente de MSUD apresentam crescimento e desenvolvimento intelectual normais durante a primeira infância. Quando estão bem, geralmente toleram uma ingestão normal de leucina, e os perfis de aminoácidos plasmáticos e de ácidos orgânicos na urina são normais ou mostram apenas elevações leves. Durante infecções ou outro estresse fisiológico, eles podem desenvolver as características clínicas e bioquímicas da MSUD clássica, em alguns casos culminando em coma e morte. Por ser uma forma de apresentação intermitente, muitas vezes o resultado da dosagem de aminoácidos no período neonatal, no paciente assintomático, é normal e esses pacientes podem estar em risco de descompensação diante de um stress metabólico. A triagem molecular neonatal pode ser um método importante para o diagnóstico precoce da condição.

P-247 - ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA DAS INTERNAÇÕES E DOS GASTOS PÚBLICOS PARA O TRATAMENTO DE DISTROFIAS MUSCULARES ENTRE 2019 E 2023 NO BRASIL

LUCAS BUSSIKI CORRÊA DA COSTA KOTECKI (UNIVAG - CENTRO UNIVERSITÁRIO DE VÁRZEA GRANDE), VYKTHOR MARYANNO GOMES TIMÓTEO (UNIVAG - CENTRO UNIVERSITÁRIO DE VÁRZEA GRANDE), MARIANA BUSSIKI CORRÊA DA COSTA KOTECKI (UNIVAG - CENTRO UNIVERSITÁRIO DE VÁRZEA GRANDE), MARIA EDUARDA RIBEIRO ROMERO (UNIVAG - CENTRO UNIVERSITÁRIO DE VÁRZEA GRANDE), MATHEUS DE SOUZA SOUTO (UNIVAG - CENTRO UNIVERSITÁRIO DE VÁRZEA GRANDE), VITORIA DINIZ DE MEDEIROS (UNIVAG - CENTRO UNIVERSITÁRIO DE VÁRZEA GRANDE)

As distrofias musculares são distúrbios neuromusculares caracterizados por fraqueza e degeneração muscular progressiva. As formas mais comuns, Duchenne e Becker, são geneticamente herdadas de forma recessiva ligada ao cromossomo X. A prevalência das distrofias musculares pode variar com base no tipo específico de distrofia, bem como na região geográfica e na população específica afetada. O seu tratamento envolve gerenciar os sintomas, retardar a progressão da doença e melhorar a qualidade de vida, podendo ser utilizados corticosteroides. Nesse contexto, identificar o perfil epidemiológico proporciona melhor direcionamento às intervenções específicas e alocar recursos de saúde de modo eficiente.Traçar as características das internações e dos gastos públicos relacionados ao tratamento de distrofias musculares. Trata-se de um estudo epidemiológico descritivo, com delineamento transversal a partir de dados do Sistema de Informações Hospitalares do SUS e tabulação pelo TABNET. Foram incluídos os procedimentos do tratamento de distrofias musculares (Código 0303020075) durante o período de 2019-2023 no Brasil. Os dados foram estratificados por ano de atendimento, número de internações, região, caráter de atendimento, complexidade, grupo de procedimento, valor total gasto, valor médio de internação, financiamento, número de óbitos e taxa de mortalidade.Foram registradas 2.903 internações relacionadas às distrofias musculares, com uma média de 580 casos/ano. Houve uma diminuição no número de internações entre 2019 (728 casos) e 2023 (444). Quando analisadas as regiões, houve maior prevalência na região Nordeste com 38,4 por cento (1.115), seguida da região Sudeste com 37,1 por cento(1.078). Além disso, as internações foram em sua maioria de caráter de urgência, com 76,6 por cento (2.225). A população avaliada foi tratada inteiramente com procedimentos clínicos de média complexidade, totalizando 13.851.002,19 reais gastos e uma média de 4.771,27 reais por internação. De todos os pacientes internados, 68 foram a óbito, apresentando uma taxa de mortalidade de 2,34. Os óbitos ocorreram principalmente na região Nordeste (26), seguida do Sudeste (18).Ocorreram 2903 internações, sendo sua maioria de urgência e a região Nordeste apresenta a maior prevalência de internações e óbitos. Foram gastos mais de 13 milhões de reais para o tratamento de distrofias musculares no Brasil. Nesse contexto, a prevalência no Nordeste pode ser explicada pelas altas taxas de endogamia e deficiências na região. Além disso, a taxa de prevalência está de acordo com a literatura, mas a prevalência pode ter sido subnotificada. Assim, um dos dados importantes para estimar com maior precisão o risco de transmissão de um alelo recessivo é a prevalência dos distúrbios, tornando-se necessário garantir a notificação e avaliar a possibilidade de estabelecer serviços de Genética Médica e Genética comunitária na região mais afetada.

P-248 - VARIANTE PATOGÊNICA NO GENE CHD7 E SÍNDROME CHARGE: RELATO DE CASO

DAVID BASTOS OLIVEIRA DINIZ CARVALHO (EBMSP), LUÍZA CAJADO COSTA (EBMSP), RAFAEL NASCIMENTO DE CARVALHO (EBMSP), RODRIGO AMAZONAS SAMPAIO (EBMSP), MARIA EDUARDA AMORIM VIEIRA ALVES (EBMSP), POLIANNA MASSA (EBMSP), DIEGO SANTANA CHAVES GERALDO MIGUEL (EBMSP), REJANE HUGHES CARVALHO (EBMSP)

A síndrome CHARGE é uma desordem rara, com prevalência de 1 para 15.000 nascidos vivos, com padrão de herança autossômica dominante caracterizada pelos achados mnemônicos de coloboma, cardiopatia congênita, atresia de coanas, retardo de crescimento e desenvolvimento, anomalias genitais e anomalias de orelha. A síndrome é proveniente de uma variante patogênica no gene CHD7 localizado no cromossomo 8. A expectativa de vida depende da severidade do caso, podendo o paciente vir a óbito nos primeiros anos de vida, como ter a longevidade normal. Dessa forma, torna-se vantajoso relatar as características das variantes patogênicas associadas à síndrome para entender a diversidade genética e tentar correlacionar genótipo e fenótipo, contribuindo para o aprimoramento do diagnóstico e do tratamento.O objetivo deste estudo é descrever e relatar as características da variante patogênica encontrada no gene CHD7 de um paciente com síndrome CHARGE na Bahia. Trata-se de um relato de caso de um paciente com variante patogênica confirmada pelo Sequenciamento de Exoma que incluiu o gene CHD7, oriundo de 833 probandos encaminhados para avaliação genética germinativa com alta suspeita clínica realizada por seus respectivos médicos assistentes. Houve a seleção das características principais da variante que foi encontrada no período de agosto de 2017 a maio de 2024 em um laboratório privado de médio porte em Salvador/Bahia. Dos 833 probandos, foi reconhecido uma criança com variante patogênica no gene CHD7. Ela havia sido encaminhada para realização do sequenciamento do Exoma devido a um quadro clínico compatível com a Síndrome CHARGE. Foi encontrada a variante patogênica c.5345del (p.Pro1782Leufs*14), que resulta na mudança da matriz de leitura a partir do códon 1782, criando um códon de parada prematuro após 14 aminoácidos. Tal variante não é observada com frequência significativa em grandes coortes populacionais. Portanto, o estudo constatou que a realização do teste genético no paciente com suspeita clínica para identificação da variante patogênica no gene CHD7 é essencial para confirmar o diagnóstico, e, consequentemente, favorece ao aconselhamento genético da família. A caracterização da variante patogênica contribui para o entendimento da diversidade genética e clínica associada à Síndrome, possibilitando um melhor manejo terapêutico e acompanhamento aos pacientes afetados. Novos estudos precisam ser realizados para aprofundar a compreensão das variantes genéticas e suas correlações fenotípicas, bem como para desenvolver estratégias terapêuticas mais eficazes.

P-249 - MAPEAMENTO QUANTITATIVO DAS LIGAS ACADÊMICAS DE GENÉTICA MÉDICA E DOENÇAS RARAS: PANORAMA 2024

LETÍCIA SANTIAGO DA SILVA FERREIRA (FACULDADE SOUZA MARQUES), LORENA MELO DE JESUS (UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS), THIAGO YUUKI KUROIWA (UNIVERSIDADE METROPOLITANA DE SANTOS), JULIA SANCHES EMERENCIANO (UNIVERSIDADE METROPOLITANA DE SANTOS), VINÍCIUS COSTA PRAIA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS), VANIA MESQUITA GADELHA PRAZERES (UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS)

As ligas acadêmicas, orientadas por docentes, promovem o ensino, a pesquisa e a extensão, desempenhando um papel crucial na formação de futuros médicos com um aprendizado que transcende os limites curriculares. O Brasil enfrenta uma escassez significativa de médicos geneticistas, com apenas 407 registros. A genética médica é essencial para a identificação, diagnóstico e tratamento de doenças genéticas, cuja importância cresce na saúde pública e na medicina de precisão. Cerca de 13 milhões de brasileiros convivem com doenças raras, 80% de origem genética, destacando a necessidade de integrar a formação em doenças genéticas na graduação médica. As ligas acadêmicas podem ajudar a mitigar essa escassez promovendo interesse em genética médica e incentivando pesquisas. Fortalecer essas ligas é uma estratégia eficaz para atender às demandas da sociedade brasileira.Realizar um levantamento quantitativo das ligas de genética médica, genética e doenças raras no Brasil durante o ano de 2024.Foi realizado um levantamento quantitativo, em redes sociais, das ligas acadêmicas de genética médica e/ou doenças raras, ativas e inativas em 2024, por estado e macrorregião. Também foi quantificado quais ligas estão associadas à Associação Brasileira das Ligas Acadêmicas de Genética Médica e Doenças Raras (ABLAGEM-DR).No levantamento, obteve-se um quantitativo de 28 ligas de genética médica, onde 01 está inativa e 02 não responderam quanto ao funcionamento. Além disso, apenas 05 possuem ambulatório de genética médica para atividades práticas. Quanto a divisão por regiões, a região norte possui 03 ligas, sendo 01 de genética médica e 02 de doenças raras. Já na região nordeste, são apenas 02 ligas, sendo 01 de genética médica e 01 de genética e imunologia. Em relação a região centro-oeste, também há 02 ligas (01 de genética médica e 01 de genética). Quanto ao sudeste, foi a região que mais apresentou ligas, total de 17 ligas (11 de genética médica, 01 de doenças raras, 02 de genética médica e doenças raras, 03 de genética). Já na região sul, obteve-se 04 ligas (03 de genética médica e 01 de genética médica e doenças raras). Atualmente, totalizam-se 14 ligas associadas à ABLAGEM-DR.O levantamento de 2024 das ligas de genética médica e doenças raras no Brasil revelou um panorama desigual. Foram identificadas 28 ligas, sendo 14 associadas à ABLAGEM-DR, com apenas 05 possuindo ambulatório de genética médica, indicando a necessidade de expansão e melhoria para proporcionar conhecimento e experiências práticas aos estudantes. A distribuição regional é desigual: 17 no Sudeste, 4 no Sul, 3 no Norte, 2 no Nordeste e 2 no Centro-Oeste, destacando a disparidade regional e a necessidade de apoio para formar novas ligas em áreas menos representadas. Este levantamento evidencia desafios e serve de base para futuras iniciativas de expansão e fortalecimento das ligas, especialmente nas regiões com menor representação, para melhorar a formação dos futuros médicos geneticistas.

P-250 - AVALIAÇÃO GENÉTICO-CLÍNICA DA PARAPLEGIA ESPÁSTICA FAMILIAR: UM RELATO DE CASO

GABRIELA MIDDING ROCHA (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ (UNIC)), PRISCYLLA RANGEL BLASZAK (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO (UFMT)), BRUNA MARCANTE (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO (UFMT)), ANA GABRIELA MOMESSO SERRA (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ (UNIC)), ANDRESSA MYLENE DIAS FAGUNDES (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ (UNIC)), LUCAS MILANO DE SOUZA (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ (UNIC)), MARIANA VOLPATO SILVA (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ (UNIC)), BRUNO JHONATAN COSTA BORDEST LIMA (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JÚLIO MÜLLER (HUJM)), LUCIANA MARQUES DA SILVA (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ (UNIC))

As Paraplegias Espásticas Familiares (SPG) são doenças hereditárias neurodegenerativas que ocorrem nas fibras axonais dos tratos corticoespinais e das colunas posteriores da medula espinal. A SPG tipo 5A possui padrão de herança autossômico recessivo e é causada por mutações haploinsuficientes no gene CYP7B1, impactando no metabolismo do colesterol e dos ácidos biliares. Esse subtipo possui como biomarcador o subproduto do metabolismo do colesterol. A idade média da apresentação dos sintomas é de 20 anos. O diagnóstico é baseado no exame neurológico, história familiar e exclusão de outras causas, porém só é confirmado por ensaios de sequenciamento.Paciente do sexo masculino, 35 anos, evolui há longa data com quadro de fraqueza em membros inferiores. Em avaliação neurológica prévia foi realizada o exame de eletroneuromiografia que identificou um padrão neuropático desmielinizante crônico, sensitivo-motor bilateral, sugerindo a Doença de Charcot-Marie-Tooth. Exames complementares foram realizados: metabólitos gerais, vitamina E, vitamina B12, ácido fólico e ressonância de crânio, entretanto sem alterações. Em avaliação genético-clínica foi identificada consanguinidade parental em primeiro grau, pés cavos, hiperreflexia e perda de força e sensibilidade distal bilateralmente em membros superiores e inferiores. Para o diagnóstico foi realizado o painel de Sequenciamento de Nova Geração (NGS) para Neuropatias Hereditárias, o qual sequencia os principais genes associados às Doenças do Neurônio Motor, sendo identificada em homozigose a variante CYP7B1:(NM_004820.5)c.825T>A,p.(Tyr275*) classificada segundo os critérios Colégio Americano de Genética Médica (ACMG) como patogênica, relacionada a Paraplegia Espástica 5A, autossômica recessiva [OMIM:270800]. A primeira hipótese diagnóstica foi a doença de Charcot-Marie-Tooth, cujo quadro clínico característico é a paresia distal dos membros inferiores e os pés cavos. Contudo, durante a realização do painel NGS constatou-se a presença do gene CYP7B1, o qual codifica a SPG 5A, em que a morte do neurônio ocorre devido a uma variante patogênica no gene CYP7B1 responsável pela produção de uma enzima que atua na degradação do colesterol, acarretando níveis elevados de oxiesteróis, os quais possuem funções neurotóxicas que ocasionam a degradação do neurônio motor superior. Como alternativa para o tratamento pode-se utilizar a estatina, a qual reduz os níveis de colesterol. Caso o paciente não alcance os níveis desejados de LDL, com dosagem máxima de estatina, tem sido estudados os inibidores de PCSK9.A realização do painel multigênico em quadros suspeitos de neuropatias hereditárias é de suma importância no diagnóstico diferencial haja vista importante sobreposição fenotípica, clínica e eletroneuromiográfica neste vasto grupo de enfermidades. A confirmação diagnóstica especificamente da SPG 5A permite a elaboração de estratégias terapêuticas específicas a partir do uso de estatinas e inibidores de PCSK9.

P-251 - AVALIAÇÃO DO PERFIL DE PACIENTES COM DOENÇAS NEUROGENÉTICAS DIAGNOSTICADAS ATRAVÉS DE EXAMES DE ALTA COMPLEXIDADE REALIZADOS ENTRES OS ANOS DE 2020 E 2023 NUM SERVIÇO DE REFERÊNCIA EM DOENÇAS RARAS.

PEDRO EDUARDO DE MOURA SOUZA (UNIVERSIDADE DO ESTADO DA BAHIA), HELENA PIMENTEL (SERVIÇO DE REFERÊNCIA EM DOENÇAS RARAS, APAE SALVADOR), GLEICE ANDRADE (NÚCLEO DE PESQUISA CIENTÍFICA, APAE SALVADOR), LUAN GUANAIS (SERVIÇO DE REFERÊNCIA EM DOENÇAS RARAS, APAE SALVADOR), MELISSA CALVÃO (SERVIÇO DE REFERÊNCIA EM DOENÇAS RARAS, APAE SALVADOR), DANIELA LIMA (SERVIÇO DE REFERÊNCIA EM DOENÇAS RARAS, APAE SALVADOR), TATIANA AMORIM (CENTRO DE DIAGNÓSTICO E PESQUISA, APAE SALVADOR)

Os testes genéticos são utilizados para detecção de alterações cromossômicas, de variantes no DNA ou RNA e de alterações bioquímicas. Alguns desses exames genéticos vêm atrelados a um alto custo financeiro para sua realização, fator que torna o uso limitado de forma disseminada no país mesmo quando recomendados para melhor investigação diagnóstica. Várias dessas doenças possuem manifestações neurológicas importantes e seu diagnóstico pode permitir um melhor prognóstico e a realização de aconselhamento genético adequado. Analisar o perfil dos pacientes que tiveram diagnóstico de condições com manifestações neurológicas através de exames de alto custo na genética num serviço de referência da Bahia entre 2020 e 2023. Série de casos avaliando retrospectivamente os exames coletados de pacientes com fenótipo sugestivo de doenças neurogenéticas, que os realizaram entre o período de 2020-2023 em um serviço de referência público em doenças raras localizado no município de Salvador-BA. Foram coletados dados sócio demográficos, dados clínicos do paciente e elementos vinculados ao resultado dos exames, sendo realizada tabulação no Excel®2013, recebendo aprovação ética para sua realização com parecer ético n° 4.693.707 sendo esse um subprojeto de um projeto maior. No período, 59 pacientes tiveram diagnósticos com esses exames, sendo 54% do sexo masculino e 46% do sexo feminino, com 8% de raça/cor branca, 44% pardos e 15% pretos. Nota-se que 22% dos pacientes residem na Capital do Estado e os outros 78% em municípios diversos do Estado da Bahia. A idade de realização do exame variou de 3 meses a 53 anos de vida, com 49% dos pacientes se se encontrando na faixa etária de 2 meses até 5 anos de idade, 28% entre 6 e 10 anos, 15% entre 11 e 19 anos e 6% apresentando 21 anos ou mais. Observa-se que 11% têm relatos de consanguinidade entre os genitores e 44% relatam algum caso similar ao quadro clínico do paciente na família. Constata-se um total de 46 distintos na amostra, com os outros sendo mesmas doenças dentro desse conjunto, destacando-se a deficiência de biotinidase com 8% do total e a neurofibromatose tipo 1 com 6%.Visualiza-se que 40% das condições obtiveram diagnóstico com realização de exoma completo com DNA mitocondrial, 13% com uso investigação molecular de doenças específicas, 15% com o teste de triagem neonatal (confirmado por investigação molecular), 11% com painéis moleculares ou Micro-array, 3% através de sequenciamento do genoma completo e 3% para outros testes. Verifica-se uma grande heterogeneidade para as condições neurológicas diagnosticadas. Observa-se que mesmo com a unidade se localizando em Salvador, pacientes que residem no interior do Estado representaram uma proporção importante de usuários do serviço. O exoma total com DNA mitocondrial foi o principal exame diagnóstico para as condições, o que pode demonstrar sua efetividade na investigação diagnóstica.

P-252 - COMPREHENSIVE GENETIC ANALYSIS REVEALS DIVERSE ETIOLOGIES OF AORTIC DILATATION IN BRAZILIAN PATIENTS: IMPLICATIONS FOR CLINICAL PRACTICE

BRUNO DE OLIVEIRA STEPHAN (INCOR), BIANCA DOMIT WERNER LINNEMKAMP (INCOR), LUCAS VIEIRA LACERDA PIRES (INCOR), GIOVANNA PEREIRA NAPOLITANO (INCOR), VITORIA PELEGRINO DO VAL (INCOR), MARIANA LOMBARDI PERES DE CARVALHO (INCOR), EMANUELLE LEONILIA MARQUES (INCOR), RAFAEL SIDONIO GIBSON GOMES (UFPA), VINICIUS CORREIA (INCOR), LAYARA LIPARI (INCOR), VAGNER CABRINI (INCOR), FABIO FERNANDES (INCOR), JOSÉ EDUARDO KRIEGER (INCOR)

Aortopathies represent a heterogeneous group of disorders associated with aortic dilatation, leading to an increased risk of aortic rupture and death. At least seven of the current 81 genes recommended by the ACMG for secondary findings are related to such conditions. While Marfan syndrome is a common hypothesis for cardiologists, vascular Ehlers-Danlos and Loeys-Dietz syndromes are usually considered with the involvement of a geneticist. However, in the absence of familial history or other connective-tissue symptoms, the investigation often stops after a limited next-generation sequencing (NGS) panel or even a single-gene testing approach. Here, we present the results from a large series of patients from the MAPA GENOMA BRASIL project with various genetic causes of aortic dilatation, both syndromic and non-syndromic, detected through whole-genome sequencing (WGS) or whole-exome sequencing (WES).To detect underlying molecular mechanisms associated with aortopathies using NGS testing in clinical practice.We followed 395 individuals clinically diagnosed with aortic disease and suspected of having a genetic etiology at our Cardiology Precision Medicine Center (CardioGen – InCor/HC-FMUSP) in São Paulo. Each patient underwent a familial history interview, ECG, and echocardiogram before blood sample collection. All patients underwent WGS or WES sequencing and data were analyzed by our geneticists and reviewed by our cardiologists´ team. Segregation of relatives at risk was offered through Sanger sequencing when a candidate variant was detected.In the combined cohort of 395 patients, we found 147 (37%) candidate variants. Of these positive variants, 60 (40.8%) were classified as pathogenic or likely pathogenic, and 87 (59.2%) were considered variants of uncertain significance (VUS) according to ACMG criteria. As expected, genes related to Marfan, Ehlers-Danlos, and Loeys-Dietz syndromes were present in a significant number of cases. However, most patients carried relevant variants in other genes associated with aortic dilatation, affecting either multiple systems (such as PKD1 and other genes related to polycystic kidney disease) or isolated forms (such as MYH11 and NOTCH3). Due to ongoing updates in specialized literature, the 248 remaining cases without a candidate variant (63%) are being considered for periodic reanalysis. There was a predominance of males (64.8%), with a median age of diagnosis at 41 years, ranging from newborns to 79 years.Most of the presented cases would not have been fully elucidated without comprehensive genetic testing. Thus, it is paramount to assess the cost-effectiveness and ways to seamlessly incorporate this methodology for the journey of aortopathy patients, providing expanded diagnostic yield and opportunities for counseling and genetic testing family members.

P-253 - PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS PACIENTES DIAGNOSTICADOS COM MUCOPOLISSACARIDOSES DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR EDGARD SANTOS

INAH CAMILA DO ROSÁRIO BARATA NOVAES (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR EDGARD SANTOS-UFBA), LUCAS CADETE CALDEIRA COSTA (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR EDGARD SANTOS-UFBA), JOÃO VICTOR FREITAS DO NASCIMENTO (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR EDGARD SANTOS-UFBA), DANIEL MALTA RIBEIRO (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR EDGARD SANTOS-UFBA), LUAN SILVA DOS SANTOS (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR EDGARD SANTOS-UFBA), NELMA GLAUCIA SILVA MEIRA (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR EDGARD SANTOS-UFBA)

As Mucopolissacaridoses (MPS) são doenças genéticas de disfunção lisossomal devido à defeitos enzimáticos na cadeia de degradação dos glicosaminoglicanos (GAGs). O metabolismo anormal dessas macromoléculas leva ao seu acúmulo nos diversos tecidos e acomete múltiplos sistemas. Devido a sinais como baixa estatura, fácies grosseira, disostose múltipla e hepatoesplenomegalia, o diagnóstico pode ser estabelecido clinicamente, porém a determinação do subtipo depende de exames bioquímicos e moleculares, capazes de identificar o gene e enzima afetada. Diversas modalidades de tratamento como transplante de medula óssea e Terapia de Reposição Enzimática têm sido utilizadas com resultados positivos, porém esses tratamentos possuem limitações e o manejo das complicações continua um desafio. Este estudo tem como objetivo descrever o perfil epidemiológico dos pacientes diagnosticados com mucopolissacaridoses do Hospital Universitário Professor Edgard Santos (HUPES). Estudo descritivo, realizado no Hospital Universitário Professor Edgard Santos (HUPES), em Salvador-BA. A população do estudo foram os pacientes com diagnóstico de mucopolissacaridoses acompanhados no Ambulatório de Erros Inatos do Metabolismo. As variáveis utilizadas no estudo foram gênero, idade atual e ao diagnóstico, histórico familiar, subtipo da patologia, consanguinidade e descrição dos achados secundários. O total de pacientes com diagnóstico de mucopolissacaridoses foram de 54 indivíduos. Dentre os subtipos diagnosticados foram descritos as mucopolissacaridoses tipos I, II, IIIA, IIIB, IIIC, IVA, VII e VI, o tipo VI foi a mais prevalente (30%). Pacientes do gênero masculino são mais acometidos (65%), média de idade de 14 anos e com idade de diagnóstico entre 2-3 anos (24%). 48% dos pacientes possuem histórico familiar em pelo menos um familiar. 48% possuem histórico de consanguinidade parental. As complicações secundárias mais prevalentes foram opacidade de córneas (31%), valvopatias (41%) e distúrbios ventilatórios (30%). Vale ressaltar a presença de uma parcela significativa de pacientes com sinais de compressão medular (20%). O reconhecimento e o manejo das complicações secundárias da MPS são essenciais para garantir a sobrevida e a qualidade de vida dos pacientes diagnosticados com MPS. Além disso, determinar os subtipos da MPS favorece a identificação precoce e o tratamento de complicações específicas para cada subtipo, a descrição dos achados clínicos correlacionados ao subtipo e sua determinação geográfica pode ajudar na formulação de estratégias e linhas de cuidado, além da capacitação de profissionais habilitados para lidar com estes pacientes.

P-254 - HIPOPLASIA CEREBELAR GRAVE COM DEFEITO DE REDUÇÃO DE MEMBRO UNILATERAL - RELATO DE CASO

LORRAYNE KETLENY RIBEIRO DIAS (HOSPITAL DAS CLINICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS), LÍVIA SILVESTRE LUCCHESE (HOSPITAL DAS CLINICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS), ELISA EVANGELISTA SANTOS (HOSPITAL DAS CLINICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS), MILENA CRISTINA APARECIDA DE OLIVEIRA FONSECA CRUZ (HOSPITAL DAS CLINICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS), KEYLA CHRISTY CHRISTINE MENDES SAMPAIO CUNHA (HOSPITAL DAS CLINICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS), MARCOS JOSÉ BURLE AGUIAR (HOSPITAL DAS CLINICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS)

As malformações cerebelares resultam de anomalias do desenvolvimento normal do cerebelo, cursando isoladas ou associadas às anomalias dos sistema nervoso ou em multiplos orgãos e sistemas. O objetivo deste trabalho é apresentar um raro caso de hipoplasia cerebelar grave suspeita no pré-natal associada a defeito de redução de membro unilateral. Recém nascido masculino, terceiro filho de pais saudáveis e não consanguíneos, nascido de cesariana na trigésima quarta semana de gestação, em Belo Horizonte. A mãe nega contato com teratógenos e as sorologias foram negativas. Na ultrassonografia obstetrica de segundo trimestre foi descrita agenesia cerebelar. O bebê nasceu hipotônico e em apneia, sendo necessária intubação orotraqueal e encaminhamento para a UTI neonatal. Ao exame físico, apresentava fontanela anterior ampla conectada à posterior, implantação alta de cabelos, hipertelorismo ocular e mamário, mão esquerda com defeito de redução transversal. Diante disso, foram traçadas as hipóteses diagnósticas de agenesia de vermis cerebelar, hipoplasia cerebelar congênita e defeito de redução de membro unilateral. A maternidade dos Hospital das Clinicas da UFMG é referência em pré-natal de alto risco e participa do ECLAMC . Todos os recém nascidos com malformações são registrados com grupo controle e acompanhados no ambulatório de genética de egressos. Apesar do acesso limitado aos exames moleculares, fazemos muitos diagnósticos clínicos e os casais recebem aconselhamento reprodutivo após o diagnóstico. A participação no ECLAMC permite aos acadêmicos o contato com doenças raras e inspira futuros pediatras e geneticistas. A ultrassonografia transfontanelar mostrou alteração de fossa posterior compatível com megacisterna magna e hipoplasia cerebelar importante confirmada por ressonancia magnetica. Foi realizado ecocardiograma com observação de insuficiência tricúspide leve e persistência do canal arterial. Na radiografia de membro superior esquerdo não foram indentificados os ossos da mão. Caritótipo banda G sem alteração. As malformações cerebelares foram um conjunto amplo e complexo, incluindo agenesia/hipoplasia de todo o cerebelo ou partes individuais, displasias focais ou difusas, rupturas e atrofia. Essas alterações podem ou não estar associadas a anomalias cerebrais locais ou mais gerais. Numerosas classificações foram propostas e hoje considera-se os aspectos embriológicos e moleculares. As síndromes cerebelares específicas podem ser distinguidas por seus achados associados,como espectro de Joubert, associadas a trissomias 13 e 18, defeito congenito de glicosilação. A associação com defeito de membro é descrita na Sindrome de Adams-Oliver porém nosso paciente não preenche os critérios.

PÔSTER DESTAQUE

P-255 - CARACTERIZAÇÃO CLÍNICO-LABORATORIAL DAS CRIANÇAS TRIADAS COM DOENÇA DO XAROPE DE BORDO (DXB) À ADMISSÃO NO SERVIÇO DE REFERÊNCIA EM TRIAGEM NEONATAL DA BAHIA

TALITA CRISTINA CRUZ PAULINO (ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA), NEY BOA-SORTE (APAE SALVADOR, BAHIANA E HUPES-UFBA/EBSERH), LUIZA CAVALCANTE FERNANDES (ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA), CAROLINA COSTA (ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA), MARIA EFIGÊNIA LEITE (APAE SALVADOR E HUPES-UFBA/EBSERH), LIVIO MATHEUS DA SILVA (HUPES-UFBA/EBSERH), CAROLINA GODOY (ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA), TATIANA AMORIM (APAE SALVADOR)

A Doença da urina de Xarope de Bordo (DXB), erro inato do metabolismo (EIM) de herança autossômica recessiva, resulta da deficiência do complexo enzimático alfa-cetoácido-desidrogenase de cadeia ramificada, que compromete o metabolismo dos aminoácidos (AA) valina, leucina (Leu) e isoleucina (IsoLeu). O acúmulo destes AA ou de seus metabólitos gera intoxicação dos tecidos musculoesquelético e neural.Descrever as condições clínicas e laboratoriais das crianças com triagem positiva para DXB, à admissão no Serviço de Referência para Triagem Neonatal (SRTN) da Bahia, entre os anos de 2011 e 2022.Estudo longitudinal retrospectivo de braço único com foco nos desfechos clínicos e laboratoriais. A amostra foi constituída por todos os pacientes com triagem positiva para DXB ou que foram encaminhadas ao SRTN para investigação de DXB (suspeita clínica) no período estudado. A triagem é realizada pela cromatografia semi-quantitativa de AA que, se alterada, é seguida da dosagem de Leu+IsoLeu no kit NeoLisa MSUD®. Os casos foram confirmados com o painel de leucinose e/ou HPLC de AA e/ou espectrometria de massa em Tandem (MS/MS). Os dados foram obtidos nos prontuários e registros administrativos do SRTN. Admissão no SRTN foi considerada desde o primeiro contato exitoso realizado pela busca ativa para encontrar o caso suspeito até a realização da primeira consulta multiprofissional no serviço. Foram identificados 50 pacientes com diagnóstico de DXB (2,4 casos para cada 100.000 nascidos vivos triados), nenhum por suspeição clínica, que a admissão no SRTN, 48% já haviam falecido, 30% estavam internados e 22% fizeram avaliação ambulatorial. A mediana (p25-75) de idade na realização do teste do pezinho de 6 (4-9) dias. A descrição sintomática foi obtida em 24 (48,0%) pacientes. Desses, 43,5% apresentaram convulsões e dificuldade de alimentação, que ocorreram até a 2ª semana de vida. As crises convulsivas ocorreram em média(DP) aos 12,3(17,9) dias de vida, enquanto a dificuldade alimentar foi descrita, em média(DP) aos 5,9(1,5) dias de vida. Dos 32 óbitos, 75% foram anteriores ao momento do contato para orientações a respeito da doença. Os valores médios(DP) de Leu+IsoLeu dosados no kit NeoLisa MSUD® e na MS/MS foram 956,0(611,6) 956,mol/L e 1.001,0(923,2) 956,mol/L, respectivamente, com moderada correlação entre eles (r=0,667, p=0,053). Os valores médios de Leucina nos exames quantitativos na HPCL e no Painel de Leucinose (PL) foram, por sua vez, 1.449,9(1.265,8) 956,mol/L e 1.001,9(643,6) 956,mol/L, respectivamente, com forte correlação (r=0,758, p=0,029) entre os niveis de Leu do PL e o NeoLisa MSUD®.A DXB se apresentou como uma doença grave, de sintomatologia precoce e letalidade elevada. O kit NeoLisa MSUD® foi bem correlacionado com os exames confirmatórios utilizados. Os dados reforçam a necessidade de diversos aprimoramentos para a expansão da TN, para que esse procedimento seja mais efetivo, incluindo o preparo de equipes médicas para a correta atenção aos RNs triados.

P-256 - DEFICIÊNCIA DE GLICEROL QUINASE, HIPOPLASIA ADRENAL E DISTROFIA MUSCULAR - SÍNDROME DA DELEÇÃO DE XP21.

CECILIA MICHELETTI (UNIFESP E LABORATÓRIO DLE/GRUPO FLEURY), THIAGO RODRIGUES CAVOLE (LABORATÓRIO DLE/GRUPO FLEURY), LETICIA HELENA CALDAS LOPES (UNIFESP), CARLA CAROLINA SEIXAS ESTEVES (UNIFESP), ISABEL GOULART FONSECA GOULART FONSECA (UNIFESP), ANNA CAROLINA EXPÓSITO (UNIFESP), MARIA ISABEL RIESEMBERG (UNIFESP), MARCIA RIBEIRO (UFRJ E LABORATÓRIO DLE/GRUPO FLEURY), MARTA FARIA (LABORATÓRIO DLE/GRUPO FLEURY), ALBERTINA BRITO (LABORATÓRIO DLE/GRUPO FLEURY), ARMANDO FONSECA (LABORATÓRIO DLE/GRUPO FLEURY), JACQUELINE FONSECA (LABORATÓRIO DLE/GRUPO FLEURY)

A síndrome de deleção de genes contíguos da deleção parcial de Xp21 envolve os genes responsáveis pela deficiência de glicerol quinase (GKD), hipoplasia adrenal congênita (AHC) e distrofia muscular de Duchenne (DMD), dentre outros. O quadro clínico é definido pela extensão da deleção e dos genes envolvidos, podendo apresentar início precoce inclusive em fase neonatal. O diagnóstico é estabelecido pelo quadro clinico e laboratorial e confirmado pelo achado citogenético-molecular da deleção em Xp.21Relatamos aqui paciente avaliado pela equipe de genética médica em enfermaria pediátrica de hospital universitário. Trata-se de menino de 3 meses de vida, segundo filho de pais jovens não consanguíneos, primeiro filho do casal com diagnóstico de transtorno do espectro autista. Iniciou recusa alimentar, hipoglicemia e vômitos com 36 horas de vida, sendo introduzida terapêutica para sepse precoce presumida. Evoluiu com hiponatremia, hipercalemia, hipertrigliceridemia, icterícia colestática e perda de peso. Com 7 dias de vida apresentou episódio convulsivo. Permaneceu internado em UTI neonatal em tratamento de sepses e correções hidroeletrolíticas, tendo recebido 2 transfusões de concentrado de hemácias. Foi transferido a Hospital Universitário para investigações e terapêutica. Triagem neonatal com deficiência de G6PD, sem outras alterações. Ao ser feita hipótese de insuficiência adrenal foi realizada coleta de ACTH >2000pg/ml e realizado US de abdômen que não visualizou adrenais. Optado por realizar Tomografia Computadorizada de abdômen sem visualização de adrenais.A partir da confirmação de insuficiência adrenal e não visualização das adrenais, estabelecido o diagnóstico de hipoplasia congênita de suprarrenais. Havendo sinais fenotípicos não compatíveis apenas com a doença de base supracitada, foi solicitado a pesquisa de comprometimento muscular com a dosagem de creatinoquinase (CK) que revelou resultado >1.500 U/L e por fim, sabendo que a técnica laboratorial para dosagem sérica de triglicérides não faz separação entre triglicérides e glicerol, solicitada a pesquisa de ácidos orgânicos urinários que demonstrou pico muito elevado de Glicerol. Assim confirmamos clínica e laboratorialmente 3 alterações compatíveis com a síndrome de deleção de Xp21. Mesmo não tendo acesso, ainda, a pesquisa de citogenética molecular, já pudemos iniciar as terapêuticas e cuidados específicosDestacamos a importância de reportar este caso, para o reconhecimento clinico e a atenção para a investigação conjunta de patologias que podem aparentar não estarem relacionadas entre si, mas também para a existência de pseudohipertrigliceridemia que pode sozinha ser achado de exame em adultos, mas que em um lactente como o aqui descrito, proporciona a hipótese da síndrome de deleção de genes contíguos.

P-257 - ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA DAS DOENÇAS DIAGNOSTICADAS NA TRIAGEM NEONATAL EM CAMPO GRANDE-MATO GROSSO DO SUL: ESTUDO VINCULADO À REDE NACIONAL DE DOENÇAS RARAS (RARAS)

MARIA JULIA COSTA E SILVA (UFMS), JOÃO PEDRO IGNÁCIO SANTOS (UFMS), MAYAHA BÁRBARA OLIVEIRA DO NASCIMENTO MACHADO (UFMS), POLIANA LEMES ARAÚJO (UFMS), JULIE DE SOUZA XAVIER (UFMS), HENRIQUE LICO DE SOUZA (UFMS), LAURA CRISTINA MIRANDA FONSECA (UFMS), LIANE DE ROSSO GIULIANI (SERVIÇO DE REFERÊNCIA DE TRIAGEM NEONATAL DO MS: IPED-APAE/ UFMS), TÊMIS MARIA FÉLIX (HCPA/ UFRGS)

A triagem neonatal (TNN) desempenha um papel crucial na saúde pública, uma vez que é uma das estratégias mais eficazes para a detecção precoce de doenças genéticas, metabólicas e endócrinas em recém-nascidos. A sua importância reside não apenas na sua capacidade de detectar doenças assintomáticas em seus estágios iniciais, como também na sua contribuição para o desenvolvimento de tratamentos precoces e aconselhamento genético. Portanto, é essencial para assegurar um início de vida saudável e para a promoção da saúde infantil a longo prazo. O MS iniciou a TNN na década de 90 e vem ampliando ao longo dos anos com cobertura que nunca ficou abaixo de 81% dos cerca de 40 mil RN/ano. Examinar e descrever os dados clínicos e epidemiológicos dos pacientes diagnosticados com doenças identificadas, na maioria das vezes, durante a TNN, que participaram da fase prospectiva do estudo realizado pela Rede Nacional de Doenças Raras (RARAS). O estudo realizado é de natureza observacional, descritiva e transversal. Utilizaram-se dados prospectivos do período entre 2022 e 2024, referentes a indivíduos diagnosticados pelo Programa de TNN do SRTN-IPED-APAE de Campo Grande-MS. Entre essas doenças estão deficiência de biotinidase (DB), fenilcetonúria (PKU), fibrose cística (FC), hiperfenilalaninemia (HPA), hiperplasia adrenal congênita (HAC) e hipotireoidismo congênito (HC). Essas informações fazem parte do projeto ´Rede Nacional de Doenças Raras´ (RARAS). O estudo enfatizou dados relacionados à idade, diagnóstico, recorrência familiar, consanguinidade, comorbidades e classe social. Foram coletadas informações de 150 casos, desses 2,66% tinham DB, 14,66% PKU, 22,66% FC, 9,33% HAC, 50% HC e 0,66% HPA. Cujas idades variaram de 0-16 anos em 96% dos indivíduos. Especificamente, entre 0 e 2 anos, naqueles com DB, 0-27 anos PKU, 0-28 anos FC, 0-12 anos HAC, 0-15 anos HC e 2 anos HAC. Ademais, do total de casos, 91,33% tiveram diagnóstico na TNN e 8,66% em um período posterior, 100% possuíam diagnóstico etiológico e bioquímico. Além disso, 3,33% dos casos apresentaram ligação de consanguinidade entre os pais e 16%, recorrência familiar. Há a presença de comorbidade em 28,6% dos casos, dos quais 58,13% são indivíduos com FC. No que se refere à classe social, do total, 1,33% são da classe B1, 13,33% da classe B2, 24% da classe C1, 38,66% da classe C2 e 22,66% da classe D-E. A maioria dos diagnósticos ocorreram no período neonatal como é preconizado pelo programa, o que atinge o objetivo da TNN, casos fora deste período refletem diagnóstico tardio por falha do programa (1 caso) ou por diagnóstico pelo Programa de gestante (que nasceram antes do Programa de TNN). A heterogeneidade da faixa etária ocorre devido ao serviço ter um caráter de seguimento. A consanguinidade e recorrência familiar, foram significativas. No que tange às comorbidades, há maior predomínio nos casos de FC. Ademais, há a prevalência de indivíduos em classes sociais mais baixas.

P-258 - O AVANÇO DA GENÔMICA ESPORTIVA EM RELAÇÃO A INFLUÊNCIA GENÉTICA NA DESCOBERTA E DESENVOLVIMENTO DO ATLETA E SUA PREDISPOSIÇÃO PARA O ESPORTE

JOSÉ VICTOR DA COSTA MARTINS (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ), IZABEL ANIA MAGALHÃES DE SÁ (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ), GUILHERME CUNHA FERNANDES (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ)

A genômica esportiva é a área científica que investiga a correlação entre as características genéticas do indivíduo e uma possível predisposição para o esporte, desse modo, visa elucidar a relação entre a genética e o desempenho esportivo por meio de estudos de sequenciamento de genoma completo (WGS) e de associação genômica ampla (GWAS).Analisar o avanço dessa disciplina e a possibilidade de entender melhor a base genética do sucesso esportivo e potencialmente desenvolver estratégias personalizadas de treinamento e prevenção de lesões para atletas.Busca sistemática de estudos observacionais transversais, revisões sistemáticas e narrativas relevantes que focaram na relação entre genética e desempenho esportivo, explorando como variáveis genéticas podem influenciar a performance de atletas. A pesquisa foi realizada em bases de dados científicas como PubMed e UpToDate. Incluiu-se no estudo a relação entre variáveis genéticas e desempenho esportivo, utilizando métodos como revisões sistemáticas, meta-análises, análises de associação de genes candidatos e estudos de caso-controle com atletas profissionais e amadores. Excluíram-se estudos que não abordavam diretamente o tema, artigos com amostras inadequadas e sem metodologia clara.Existem marcadores genéticos que são sabidamente relacionados com maior desempenho, seja em potência, força, velocidade, predisposição a lesões. A análise indica que, embora existam pelo menos 251 marcadores genéticos associados a características relacionadas ao esporte, apenas 128 (51%) desses marcadores foram confirmados em dois ou mais estudos, com 22,7% desses não sendo replicados em pelo menos um estudo. No campo da psicogenética esportiva, foram identificados 16 marcadores genéticos associados à predisposição a esportes específicos e 12 ligados a traços de personalidade, embora os resultados ainda necessitem de replicação em amostras independentes.Embora a genética desempenhe um papel significativo no desempenho atlético, a compreensão completa das interações complexas entre genes, ambiente e treinamento ainda exige pesquisas substanciais com amostras maiores e metodologias mais robustas. Apenas uma fração dos marcadores identificados foi confirmada em múltiplos estudos, sugerindo que muitos dos resultados iniciais podem ser falsos positivos. Mais especificamente, variações nos genes ACTN3 e PPARA-945, mostraram associações significativas com determinados testes de desempenho, indicando que esses genes podem influenciar a resistência e a força máxima dos atletas. No entanto, outros testes de desempenho não apresentaram diferenças significativas, destacando a complexidade da influência genética no desempenho esportivo. Portanto, é imprescindível a realização de mais pesquisas nesse campo, uma vez que o desempenho esportivo é influenciado por interações muito complexas.

P-259 - PADRÕES EPIDEMIOLÓGICOS DA TRISSOMIA DO 21 DO TIPO TRANSLOCAÇÃO: UMA ANÁLISE COMPARATIVA ENTRE AS REGIÕES BRASILEIRAS

GABRIELA MATEUS FALCOEIRAS (FACULDADE SOUZA MARQUES), LETÍCIA SANTIAGO DA SILVA FERREIRA (FACULDADE SOUZA MARQUES), DANIEL FERRAZ POZZER GULARTE (FACULDADE SOUZA MARQUES), GABRIELA FELIX LEITÃO ROSA MARTINS (FACULDADE SOUZA MARQUES), WILLIAN DA SILVA PENICHE (FACULDADE SOUZA MARQUES), 8288,MARIA CLARA RIOS DE MELLO (FACULDADE SOUZA MARQUES), SABRINA FRAJTAG (FACULDADE SOUZA MARQUES), FERNANDA TROCCOLI NORONHA MACEDO ACHÁ (FACULDADE SOUZA MARQUES), LARISSA NASCIMENTO DE MELLO GOMES (FACULDADE SOUZA MARQUES), GUILHERME ZURITA GUERHARD (FACULDADE SOUZA MARQUES), CAROLINA LOUISE COSTA DE FARIA (FACULDADE SOUZA MARQUES), FLÁVIA BRADY DE CARVALHO GAUZISKI FIGUERÊDO (FACULDADE SOUZA MARQUES), LAURA KELAB JEUNON SOUSA (FACULDADE SOUZA MARQUES), LUÍSA SILVA SANT´ANNA (FACULDADE SOUZA MARQUES), LUCIANA CRESTA DE BARROS DOLINSKY (FACULDADE SOUZA MARQUES)

A Trissomia do Cromossomo 21 (T21), conhecida como Síndrome de Down, é uma condição genética caracterizada pela presença de um cromossomo extra no par 21. Essa condição afeta ambos os sexos e é identificada por características fenotípicas distintas como o rosto achatado, olhos amendoados, língua protusa e orelhas pequenas. Além disso, indivíduos podem apresentar baixa estatura, deficiência intelectual, hipotonia muscular, problemas cardíacos congênitos e atrasos no desenvolvimento motor. Existem três diferentes tipos de T21: simples, em mosaicismo e em translocação. A T21 em translocação, aproximadamente 3% dos casos, ocorre quando o cromossomo extra está inserido em outro cromossomo. Nesse caso, os pais devem realizar um mapeamento genético para verificar se são portadores, aumentando as chances de terem outro filho portador. O diagnóstico da T21 pode ser feito no período pré-natal ou após o nascimento, sendo essencial para o início precoce de intervenções e cuidados adequados.Analisar o número de diagnósticos feitos de T21 do tipo translocação nas Regiões do Brasil.Trata-se de um estudo epidemiológico retrospectivo, cujos dados coletados foram obtidos através do Departamento de Informações do Sistema Único de Saúde na área de Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos sobre os casos de T21 do tipo translocação entre 2012 a 2022. Foi calculada a incidência dos casos a cada 100 mil nascidos vivos (NV) por Região Brasileira.No período analisado foram registrados 424 casos de T21 no Brasil. Os anos com maior número de casos foram 2022 e 2021, com 58 casos cada, enquanto 2012 apresentou o menor número, com 20 casos. A distribuição regional mostrou que o Sudeste teve o maior número de casos, com 232 (54,7%). O Sul foi a segunda região com mais casos, totalizando 85 (20,0%). A região Nordeste registrou 68 casos (16,0%), seguida pelo Centro-Oeste com 28 casos (6,6%) e, por fim, a região Norte com 11 casos (2,6%). Em relação à incidência de casos por 100 mil nascidos vivos (NV), as regiões Sul e Sudeste tiveram taxas semelhantes, 2,00 e 1,89, respectivamente. A região Centro-Oeste apresentou uma incidência de 1,07, seguida pela região Nordeste com 0,77. A menor incidência foi observada na região Norte, com 0,32.Os dados revelam uma distribuição heterogênea de casos de T21 entre as regiões apresentando uma incidência maior no Sul e Sudeste. No Norte e Nordeste, foram obtidas as incidências mais baixas, o que pode indicar casos de subnotificação e precariedade dos serviços de saúde para diagnóstico e registro epidemiológico. O Centro-Oeste apresenta uma incidência intermediária. A disparidade entre os dados sugere a necessidade de investigações futuras para compreender melhor os determinantes regionais da T21, desenvolver estratégias de saúde mais equitativas e uniformizar o diagnóstico e a intervenção precoce a nível nacional.

P-260 - BAIXA ESTATURA EM MENINO COM CARIÓTIPO 46,X, PSU IDIC(Y)(P11.3)

ANA CAROLINA DE SOUSA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), DARCILENE COSTA NUNES (FUNDAÇÃO SANTA CASA DE MISERICÓRDIA), ISABEL CRISTINA NEVES DE SOUZA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ)

O cromossomo Y é um cromossomo sexual específico do homem e suas anormalidades estruturais incluindo as dos centrômeros podem ter um impacto considerável nos mecanismos de algumas doenças genéticas no sexo masculino. Este trabalho tem por objetivo descrever um caso clínico onde se realizou cariótipo em criança com baixa estatura e atraso no desenvolvimento.Menino, 12 anos e 5 meses, compareceu ao Ambulatório de Genética Médica do HUBFS por baixa estatura e atraso na linguagem. Tem primo materno de 2° grau com síndrome de Down. Mãe G4P3A1 com diabetes gestacional. Parto cesáreo, pré-termo, cianose e infecção neonatal. Aos 2 anos teve hérnia inguinal, hipertrofia de adenoides aos 9 anos e uso de somatropina. Não tinha boa interação social, não compartilhava brinquedos e ainda estereótipos de organização. Evoluiu com dificuldade na aprendizagem. Ao exame físico, estatura de 1,37m, peso 44,5kg e PC 56,5cm (abaixo de P3). Fáceis atípico, crescimento desproporcionado com encurtamento dos membros superiores e genitália normal. Exames realizados com 3 anos: Raio X com idade óssea de 1 ano e 6 meses e teste do HGH com clonidina com resultados de: 0,083 ng/ml (0´), 1,37 ng/ml (30´), 2,25 ng/ml (60´) e 7,97 ng/dl (90´), com valores de referência de 0-10 ng/dl. Exames realizados com 10 anos: Ressonância Magnética do Crânio e da sela túrcica sem alterações e Raio X de mãos e punhos com idade óssea de 9 a 10 anos (Greulich-Pyle). Retornou aos 12 anos e 11 meses e estatura de 1,39 m (abaixo de P3). Resultado dos exames solicitados: Raio X de membros inferiores (MMII) indicando sinal de coxa vara bilateral. Raio X de mãos e punhos com idade óssea de 13 anos (Greulich-Pyle). Escanometria dos MMII mostrou membro inferior direito mais curto 0,5 cm em relação ao contralateral. Triagem para Erros Inatos do Metabolismo negativo em todas as reações. Já Cariótipo com bandeamento G revelou configuração 46,X, psu idic (Y) (p11.3), indicando um rearranjo estrutural no cromossomo Y, resultando em um pseudoisodicentrico, formado por dois centrômeros, sendo somente um ativo.Cariótipo com bandeamento G revelou configuração 46,X, psu idic (Y) (p11.3)O cromossomo Y pode ser um marcador útil para interpretar várias características fisiopatológicas que envolvem o desenvolvimento do homem. A maioria dos pacientes com cromossomos Y isodicêntricos apresentam baixa estatura e distúrbios do desenvolvimento sexual. No presente caso, a criança não apresentava sinais de alterações gonadais, apenas distúrbio de crescimento, evoluindo abaixo do percentil 3, mas idade óssea normal. Ainda assim, existe a necessidade de acompanhamento do seu desenvolvimento puberal para detectar possíveis alterações gonadais. Ressalta-se que este caso enfatiza a gama de etiologias que podem estar envolvidas na baixa estatura e que o estudo cromossômico é uma ferramenta importante na abordagem desse quadro clínico.

P-261 - ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA DA FENILCETONÚRIA EM CAMPO GRANDE- MATO GROSSO DO SUL: ESTUDO VINCULADO À REDE NACIONAL DE DOENÇAS RARAS (RARAS)

MARIA JULIA COSTA E SILVA (UFMS), JOÃO PEDRO IGNÁCIO SANTOS (UFMS), MAYAHA BÁRBARA OLIVEIRA DO NASCIMENTO MACHADO (UFMS), POLIANA LEMES ARAÚJO (UFMS), JULIE DE SOUZA XAVIER (UFMS), HENRIQUE LICO DE SOUZA (UFMS), LAURA CRISTINA MIRANDA FONSECA (UFMS), LIANE DE ROSSO GIULIANI (SERVIÇO DE REFERÊNCIA DE TRIAGEM NEONATAL DO MS: IPED-APAE/ UFMS), TÊMIS MARIA FÉLIX (HCPA/ UFRGS)

A fenilcetonúria (PKU) é um distúrbio autossômico recessivo que afeta o aminoácido aromático fenilalanina. A maioria dos casos é resultado de mutação missense, mapeada no gene que codifica a fenilalanina hidroxilase (PAH), no cromossomo 12q24.1. Sem o tratamento adequado, há o acúmulo, que resulta em toxicidade, da fenilalanina e dos seus metabólitos, isso pode suceder em deficiência intelectual, convulsões, anormalidades comportamentais, microcefalia e doenças de pele. Dessa forma, o diagnóstico precoce é essencial para um melhor prognóstico. Analisar e caracterizar as informações clínicas e epidemiológicas dos pacientes diagnosticados com Fenilcetonúria que estiveram envolvidos na fase prospectiva da pesquisa conduzida pela Rede Nacional de Doenças Raras (RARAS). O estudo realizado tem natureza observacional, descritiva e transversal. Os dados empregados são retrospectivos do período entre 2022 e 2024, relativos aos indivíduos diagnosticados com Fenilcetonúria no SRTN-IPED-APAE de Campo Grande-MS. Essas informações integram o projeto ´Rede Nacional de Doenças Raras´ (RARAS). Destacou-se, em especial, dados referentes à idade, ao diagnóstico, à consanguinidade, à recorrência familiar e à cidade de residência dos participantes do projeto com fenilcetonúria. Foram coletadas informações de 22 casos de fenilcetonúria, dos quais 68,18% em 2022, 27,27% em 2023, além de 4,5% em 2024. Quanto à idade dos indivíduos, há uma variação entre 0 e 27 anos, em que 77,27% estão entre 0 e 15 anos e 22,73% entre 18 e 27 anos. Ademais, do total de casos, 86,3% tiveram diagnóstico na triagem neonatal e 14,3% em um período posterior, 100% tiveram diagnóstico etiológico e bioquímico. Além disso, 13,63% dos casos apresentaram ligação de consanguinidade entre os pais e 27,27%, recorrência familiar, sendo 83,33% vinculada a irmãos, assim como, aqueles em que os pais possuíam ligação de consanguinidade, 66,6% tiveram recorrência familiar. Ainda, 45,45% tinham como cidade de residência Campo Grande- Mato Grosso do Sul e 54,55% residiam em outras cidades do estado, como: Dourados, Miranda e Três Lagoas. Pode-se inferir que os dados coletados revelam que a maioria dos diagnósticos ocorreram durante o período neonatal, sugerindo um diagnóstico precoce e, consequentemente, um prognóstico mais favorável. Além disso, a variedade de idades observada é atribuída ao fato de o serviço oferecer um acompanhamento ambulatorial multidisciplinar contínuo, de seguimento e não só triagem. Ademais, destaca-se a questão da consanguinidade e da recorrência familiar, pois a consanguinidade pode interferir no risco de recorrência, como ocorreu no estudo. Esses fatores, também, são essenciais para um aconselhamento genético eficaz. A distribuição geográfica de ocorrência sugere que, por ser mais populosa e ter cerca da metade da população do estado, a capital concentra parte significativa dos casos.

PÔSTER DESTAQUE

P-262 - ASPECTOS LABORATORIAIS E CLÍNICOS DE PACIENTES COM DOENÇA FALCIFORME COM INTERAÇÃO HB S E BETA0 TALASSEMIA NA BAHIA

LIZE EGLE GONZAGA (ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA), PEDRO HENRIQUE MASSI (ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA), AMANDA CRISTINA MENEGUETTI BERTI (LABORATÓRIO DE GENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR/UFMS/CPTL), VANESSA RAMOS (LABORATÓRIO DE GENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR/UFMS/CPTL), NEY BOA-SORTE (APAE SALVADOR), TATIANA AMORIM (APAE SALVADOR), EDIS BELLINI JUNIOR (LABORATÓRIO DE GENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR/UFMS/CPTL)

As hemoglobinopatias são um grupo de doenças hereditárias que modificam a hemoglobina de forma estrutural ou quantitativa das globinas, dentre estas a Doença Falciforme (DF) e beta-talassemia são as mais prevalentes. Entretanto, em alguns casos, as duas alterações se apresentam concomitantemente, o que distingue a apresentação clínica e laboratorial no paciente. As hemoglobinopatias fazem parte da triagem neonatal (TN) em todo o Brasil e na Bahia tem a maior incidência do Brasil.Avaliar a relação genótipo-fenótipo de uma população na Bahia com Doença Falciforme com interação da Hb S com Betaº talassemiaEstudo descritivo longitudinal, conduzido na APAE Salvador, Serviço de Referência em Triagem Neonatal (SRTN) da Bahia. Cromatografia líquida de alta performance (HPLC) e sequenciamento do gene HBB (Sanger) foram realizados para confirmação diagnóstica de 118 pacientes com teste de TN alterado sugestivo de interação S/beta talassemiaEntre os casos avaliados, sete pacientes tinham HbS/betaº talassemia, sendo seis do sexo feminino. No que tange às mutações da Betaº talassemia, houve uma diversidade de achados, com apenas uma mutação se repetindo em três pacientes: a HBB:c:118C>T (CD39). As outras mutações encontradas foram: HBB:c.315+1G>A, HBB:c.93-2A>G, HBB:c.48G>A e HBB:c.323dupG. Na média dos exames da 1ª consulta no SRTN, a hemoglobina (Hb) atingiu 9,88 g/dL, com apenas uma criança com valor superior a 11,5 g/dL (14,38 g/dL). Contagem de Reticulócitos, em média, foi de 4,1%, com 6 pacientes acima de 1,5%. A bilirrubina total (BT) atingiu média de 0,9 mg/dL, com direta (BD) de 0,2 mg/dL e indireta (BI) de 0,7 mg/dL. Nenhum paciente teve BT acima de 1,3 mg/dL e BD acima de 0,4 mg/dL, e um paciente teve BI superior a 0,9 mg/dL. Em relação aos eventos clínicos, apenas dois pacientes relataram algum evento clínico até em três anos de observação (episódios de infecção não especificada e crise vaso-oclusiva). A TN neonatal na Bahia (um estado com alta incidência de doença falciforme) tem, ao longo do tempo, identificado potenciais casos de interação com beta-talassemia, o que levou ao desenvolvimento de um protocolo específico de investigação molecular. As mutações de Betaº apresentaram heterogeneidade, no entanto apenas uma minoria apresentou eventos clínicos no período acompanhado. Há poucos estudos sobre as talassemias no Brasil e, sobretudo, como estas interagem com a DF. Dessa forma, esse estudo pode contribuir para uma visão mais abrangente de como essa interação pode interferir na vida dos pacientes afetados, além de sugerir protocolos para o aprimoramento da TN para hemoglobinopatias no país.

PÔSTER DESTAQUE

P-263 - INCIDENCE OF PATHOGENICS VARIANTER RELATED TO HEREDITARIAN BREAST CANCER IN CEARÁ: AN OVERVIEW.

CLARISSA GONDIM PICANÇO DE ALBUQUERQUE (INSTITUTO DO CÂNCER DO CEARÁ - ICC), MARIA CLAUDIA DOS SANTOS LUCIANO (INSTITUTO DO CÂNCER DO CEARÁ - ICC), PAULO GOBERLÂNIO DE BARROS SILVA (INSTITUTO DO CÂNCER DO CEARÁ - ICC), ISABELLE JOYCE DE LIMA FERNANDES (INSTITUTO DO CÂNCER DO CEARÁ - ICC), FRANCISCA FERNANDA BARBOSA OLIVEIRA (INSTITUTO DO CÂNCER DO CEARÁ - ICC), FLÁVIO DA SILVEIRA BITENCOURT (INSTITUTO DO CÂNCER DO CEARÁ - ICC), ROSANE OLIVEIRA DE SANT´ANA (INSTITUTO DO CÂNCER DO CEARÁ - ICC), JOSÉ FERNANDO BASTOS MOURA (INSTITUTO DO CÂNCER DO CEARÁ - ICC), MARIA JÚLIA BARBOSA BEZERRA (INSTITUTO DO CÂNCER DO CEARÁ - ICC)

Hereditary breast and ovarian cancer syndrome are marked by a heightened risk of developing breast cancer in both females and males, as well as ovarian cancer. Additionally, there´s a lesser but notable association with other cancers like prostate cancer, pancreatic cancer, and melanoma, predominantly in affected individuals, the most common genes associated with this condition are BRCA1 and 2 (PMID: 20301425). Pathogenic/likely pathogenic Variants (P/LP) in cancer predisposition genes are identified in approximately 10% of patients with HBOC syndrome (PMID:35017683). Identifying P/LP variants in genes associated with the syndrome enables enhanced clinical monitoring and early detection. Considering the relevance of HBOC syndrome to familiar cancer investigation, the incidence over the populations is observed to develop surveillance protocol. Characterize the incidence of hereditary cancer variants in Ceara. 362 patients who filled NCCN criteria for hereditary breast and ovarian cancer were recruited at the Cancer Institute of Ceara between 2018 and 2021. The investigation involved socio-epidemiological and P/LP variants in the hereditarian genes. The genetic investigation was conducted by NGS after evaluating a panel for hereditary syndromes containing 131 genes. We found the frequency of 31% (n=113/362) P/LP variants. The PV/LPV distribution over the HBOC genes was BRCA1 (n=51), BRCA2 (n=22), PALB2 (n=10), TP53 (n=5), ATM (n=5), and heterozygosity MUTYH (n=5), other mutations were founded in hereditarian related genes (n=15). The most common mutation found was the frameshift in BRCA1 c.5266dupC (n=9), followed by the splicing mutation BRCA1 c.5074+2T>C (n=7) PV/LPV. A Brazilian study evaluating germline pathogenic variants in BRCA1, BRCA2, and TP53 found that 15.9% of tested patients (n=41/257) were carriers of pathogenic variants in the analyzed genes (PMID: 36329109). Studies in the Chinese population indicate the incidence of HBOC mutations is over 19.50%, whereas the incidence of patients with ovarian cancer was 48.6% (n=115/429) (PMID: 31742824). The PV variability over global distribution highlights the importance of region-specific surveillance and genetic testing protocols tailored to the local population´s genetic landscape. Our findings indicate a predominance of BRCA1 mutations. Other mutated genes, such as TP53 and ATM, were also included. Unexpectedly, the higher frequency of the MUTHY variants indicates a possibly critical role in cancer progression over this population. This study contributes to a better understanding of hereditary cancer prevalence and genetic diversity, facilitating improved diagnostic and preventive strategies for breast and ovarian cancer syndrome and other associated cancers in Ceará.

P-264 - RETRATO DESCRITO DO SERVIÇO DE REFERÊNCIA EM TRIAGEM NEONATAL DO AMAZONAS

VANIA MESQUITA GADELHA PRAZERES (SES/AM), CRISTIANO CASTANHEIRAS CANDIDO DA SILVA (SES/AM), LYSLA DE BORBOREMA BLASCH (SES/AM), CLAUDIA MELLO GONÇALVES (SES/AM), FABILIANO ALBERTO LOBATO LOPES (SES/AM), JANICE MARIA FERREIRA PETILLO (SES/AM), EDJANE MATIAS SILVA (SES/AM), ALCILANE QUEIROZ COSTA (SES/AM), KARLA MARQUES DE SOUZA (SES/AM), GIRLEIDE FIGUEIREDO LIMA (SES/AM), ANDREIA BATISTA NOGUEIRA DE OLIVEIRA (SES/AM), JANE GREICE AGUIAR BATISTA (SES/AM), ANTONIO CARLOS ABTIBOL ALVES (SES/AM)

O Serviço de Referencia em Triagem Neonatal do Amazonas funciona em unidade da secretaria de saúde, a Policlinica Codajas. O fluxograma do serviço funciona com as coletas de sangue em papel filtro nas unidades básicas de saúde e nas maternidades de todo o estado. Essa coleta é encaminhada para um único laboratório no estado que funciona no hemocentro do Amazonas. As crianças com amostras com exames alterados são convocadas e encaminhadas ao SRTN para atendimento, investigação e confirmação diagnóstica ou não. No SRTN na policlínica Codajás são seguidos os pacientes com diagnóstico de hipotireoidismo congênito, fenilcetonúria, fibrose cística, hiperplasia adrenal congênita e deficiência de biotinidase. As hemoglobinopatias ficam no próprio hemocentro e toxoplasmose no hospital de infectologia. Os indicadores de qualidade do programa são levantados todos os anos pelo Ministério da Saúde. Descrever o funcionamento do SRTN-AM através de seu fluxograma de atendimento e seus indicadores de 2023Trabalho descritivo através de levantamento dos dados de indicadores de 2023 do SRTN-AM e observação do fluxograma de atendimentoO SRTN tem equipe multiprofissional e o funcionamento obedece a um fluxograma próprio. As crianças encaminhadas de primeira vez têm atendimento de porta aberta, passam por acolhimento da enfermagem e são encaminhados para primeira consulta com pediatra do setor. Se tiverem o diagnóstico confirmado são referenciados para atendimento com a equipe multiprofissional. Em 2023 os indicadores da triagem neonatal do Amazonas encontravam-se dessa maneira: Cobertura 74,69% , Percentual de Coleta na Data Ideal 39% , Pontos de Coleta 113. A mediana de idade para cada doença na primeira consulta foi de: hipotireoidismo congênito 46 dias de vida, fenilcetonúria 11 meses de idade, fibrose cística 94 dias de vida, hiperplasia adrenal congênita 23 dias de vida, deficiência de biotinidase 35 dias de vida. O SRTN-AM tem 378 pacientes ativos no programa. Apesar de indicadores fracos, consideramos que nosso serviço vem evoluindo cada vez mais e atendendo com eficiência à comunidade. No entanto não nos vemos ainda em condições de adotar o que determina a lei 14.154/2021 que prevê expansão da politica pública de triagem neonatal. O Amazonas precisa de investimento em laboratório, contratação de profissionais e treinamento da equipe

P-265 - A INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL NO AUXÍLIO DIAGNÓSTICO DE SÍNDROMES CLINICAMENTE RECONHECÍVEIS – O CASO DA SÍNDROME KAUFMAN OCULOCEREBROFACIAL

INAH CAMILA DO ROSÁRIO BARATA NOVAES (SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA - HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR EDGARD SANTOS (HUPES)), LUCAS CADETE CALDEIRA COSTA (SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA - HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR EDGARD SANTOS (HUPES)), PAULA BRITO CORREA (SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA - HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR EDGARD SANTOS (HUPES)), ANGELINA XAVIER ACOSTA (SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA - HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR EDGARD SANTOS (HUPES) E UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA (UFBA). DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA DA FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA - UFBA)

As doenças genéticas raras possuem uma grande complexidade diagnóstica devido à enorme variabilidade fenotípica das patologias e sobreposições de achados clínicos. Estes fatores impactam em um diagnóstico precoce, repercutindo na qualidade de vida e sobrevida dos pacientes. Nos últimos anos, o uso da inteligência artificial proporcionou grande contribuição na medicina de precisão. As plataformas otimizam o grande volume de dados existentes e auxiliam, com seleção adequada dos algoritmos, na suspeição diagnóstica, orientando, com isso, nos testes genéticos para melhor definição etiológica.Paciente gênero feminino, encaminhada aos 26 anos para o ambulatório de triagem da genética médica do HUPES/UFBA, devido história de deficiência intelectual grave, dismorfias faciais e cifose grave. A genitora relatou que desde o período neonatal a paciente apresentava os achados faciais. Apresentou hipotonia neonatal e atraso em neurodesenvolvimento, evoluindo para deficiência intelectual grave. Os pais são consanguíneos e apresentaram familiar de terceiro grau com achados semelhantes ao da paciente. Ao exame físico apresentou baixa estatura, microcefalia e dismorfias faciais marcantes: face alongada, sobrancelhas arqueadas, estreitamento bitemporal, fendas palpebrais obliquas para cima, blefarofimose, fronte ampla e proeminente, base nasal alargada, mandíbula proeminente, lábios finos, filtro nasolabial longo e plano.Após consentimento, obteve-se a fotografia da paciente, cuja imagem foi inserida na plataforma Face2Gene, cuja análise do resultado principal foi de se tratar da síndrome Kaufman oculocerebrofacial (do inglês Kaufman oculocerebrofacial syndrome - KOS) com Gestalt ´médio´ que foi reclassificado para ´alto´ após adição dos achados de exame físico à plataforma. Esse resultado foi concordante com as pesquisas realizadas na plataforma POSSUMweb a partir dos achados descritos em anamnese e exame físico. Com essa suspeita diagnóstica, estabeleceu-se a conduta de realização de painel molecular contendo o gene candidato UBE3B, o qual detectou duas variantes patogênicas, que não foram descritas nos banco de dados DECIPHER, ClinVar, gnomAD, e em heterozigose composta, justificando o quadro clínico.KOS possui um fenótipo clinicamente reconhecível, que se deve principalmente às características faciais. Há relato na literatura da descrição de 36 indivíduos com essa condição, o que torna o diagnóstico por Gestalt uma tarefa desafiadora. A jornada diagnóstica das pessoas com doenças raras costuma ser longa e árdua, sendo nesta paciente de 26 anos. O diagnóstico torna-se ainda mais desafiador devido à variabilidade fenotípica com o avançar da idade, podendo ter também afecções secundárias que dificultam o reconhecimento das alterações primárias. Desta forma, o uso racional das plataformas de análises faciais assistidas por inteligência artificial são ferramentas importantes na melhora da precisão e da celeridade de diagnóstico, principalmente em condições raras.

P-266 - THE IMPACT OF BRCA1 AND BRCA2 MUTATIONS ON OVARIAN RESERVE STATUS : A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

PAULO RIBEIRO (HCFMRP-USP), VICTOR GONÇALVES SOARES (UNIVERSIDADE FEDERAL DOS VALES DO JEQUITINHONHA), CAMILA VILHENA FURQUIM DE ANDRADE (CENTRO UNIVERSITÁRIO MAX PLANC), GABRIEL HENRIQUE SIMONI (CENTRO UNIVERSITÁRIO VÁRZEA GRANDE), ISABELA VILAS BANDERALI (CENTRO UNIVERSITÁRIO MAX PLANC), ISRAEL GOMY (HCFMRP-USP), VICTOR EVANGELISTA DE FARIA FERRAZ (HCFMRP-USP), LISANDRA MESQUITA BATISTA (HCFMRP-USP), JÚNEA CHAGAS (UFMG), WILSON COELHO NOGUEIRA DE CASTRO (UNIVERSIDADE DO PIAUÍ), LEONARDO ANTÔNIO SILVEIRA RITOSSA (UFTM), GABRIELA VERA RODRIGUEZ (HCFMRP-USP), LISANDRA LETÍCIA PALARO (HCFMRP-USP), ANA CAROLINA JAPUR DE SÁ ROSA E SILVA (HCFMRP-USP), ESTER SILVEIRA RAMOS (HCFMRP-USP)

Hereditary cancer has a prevalence of 5% to 10% of all cancer types, with the BRCA family (BRCA1 and BRCA2) being one of the representatives. This mechanism, in addition to leading to Hereditary Breast and Ovarian Cancer predisposition, can interfere with the repair of double-strand breaks in oocyte DNA, resulting in premature ovarian insufficiency. Through this systematic review and meta-analysis, the authors aim to provide more robust evidence on the topic and contribute to a better understanding of the reproductive profile of these patients. We performed a systematic review and comparative meta-analysis. A total of 276 studies were screened, and 3 cohorts including 647 patients were included. The primary endpoint was the measurement of anti-mullerian hormone (AMH) levels. A random-effects model was used to calculate the standardized mean difference (SMD), with 95% confidence intervals (CIs) and a significance level of 5%. Heterogeneity was assessed with I2 statistics.Our meta-analysis included 100 patients with BRCA1 mutations and 93 patients with BRCA2 mutations. In the BRCA1 group, the SMD comparing AMH levels to controls was -0.11 (95% confidence interval [CI]: -0.37 to 0.14, p = 0.38, I2 = 8%), indicating no significant difference in AMH levels between groups. Similarly, for BRCA2 mutation carriers, the SMD was -0.17 (95% CI: -0.41 to 0.07, p = 0.17, I2 = 6%), suggesting no significant difference in AMH levels between groups. These findings corroborate the inclusion criteria for age ranges among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers, which were between 18 to 46 years, ensuring the homogeneity of the study population. These results suggest that AMH levels, as a marker of ovarian reserve, are not significantly impacted by BRCA1 or BRCA2 mutations. Pooled data were limited by inclusion of a single study which appeared to heavily influence the overall effect. Further longitudinal studies with larger sample sizes are needed to confirm these findings and explore long-term reproductive outcomes associated with BRCA mutations.

P-267 - SÍNDROME CAMPTODACTILIA-ARTROPATIA-COXA VARA-PERICARDITE (CACP): RELATO DE CASO.

EDUARDO DA SILVA PEREIRA (HOSPITAL INFANTIL DR. JUVÊNCIO MATTOS), BEATRIZ GASPAR MIRANDA (HOSPITAL INFANTIL DR. JUVÊNCIO MATTOS), MARIA VITÓRIA FERREIRA NASCIMENTO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO), MICHELE BATISTA VALE (UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO), MARIA JULIANA RODOVALHO DORIQUI (MATERNIDADE DE ALTA COMPLEXIDADE DO MARANHÃO), POLLYANA MARIA FERREIRA SOARES (HUUFMA/UNIDADE MATERNO INFANTIL), TEREZINHA DE JESUS FROZ AZEVEDO NUNES (HOSPITAL DR. CARLOS MACIEIRA), SILMA REGINA FERREIRA PEREIRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO), ELIS VANESSA DE LIMA SILVA (HOSPITAL INFANTIL DR. JUVÊNCIO MATTOS)

A síndrome de Camptodactilia-artropatia-coxa vara-pericardite (CACP) é uma condição rara, de caráter autossômico recessivo, causada por variantes patogênicas em homozigose ou heterozigose composta no gene PRG4, que codifica a proteína lubricina, e desempenha um papel importante na lubrificação das articulações. Clinicamente observam-se lesões não inflamatórias, tais como artropatia poliarticular com hiperplasia sinovial, contraturas digitais (camptodactilia) congênitas ou de início precoce, e também envolvendo articulações como cotovelos e punhos, coxa vara, além de efusões pericárdica, pleural, ascite. Descrever um caso de CACP e a importância da avaliação genética em casos de apresentação atípica.paciente de sexo feminino, 5 anos, filha única de casal consanguíneo, com história desde os primeiros meses de vida de hipoatividade, irritabilidade, restrição articular e febres frequentes. Com 1 ano iniciou acompanhamento com Reumatologia, com hipótese diagnóstica de Artrite Idiopática Juvenil (AIJ), devido a sinais de sinovite em ressonância de joelhos, sendo iniciado tratamento empírico, apesar de marcadores inflamatórios normais. Evoluiu com resposta inicial parcial - menos queixa de dor e paciente iniciou marcha, no entanto sem nunca entrar em remissão completa, mesmo com uso de diversos imunobiológicos (Etanercept, Adalimumabe, Tocilizumabe). Com cerca de 4 anos, iniciou com episódios recorrentes de ascite, derrame pleural, derrame pericárdico, foi então encaminhada a Genética Médica. Realizou radiografia de corpo inteiro que evidenciava apenas coxa vara. Painel NGS de Displasia Esqueléticas não detectou variantes que justificassem o quadro clínico. Solicitado então Sequenciamento Completo de Exoma, evidenciando variante patogênica em homozigose no gene PRG4 (NM_005807.6): c.2806_2810del (p.Lys936Aspfs*40) compatível com o diagnóstico de Síndrome de Camptodactilia-artropatia-coxa vara-pericardite (CACP, OMIM 208250).A CACP pode levar a problemas de marcha, mobilidade, dor crônica, além de em efusões pleurais, ascite, pericardite em cerca de 25% dos casos, sendo o tratamento sintomático. Esta condição deve ser considerada no diagnóstico diferencial de artropatias soronegativas, particularmente as que não respondem adequadamente a tratamento com imunossupressores e imunobiológicos, de modo a evitar tratamentos agressivos sem benefício clínico. O caso evidencia a importância da avaliação genética em casos de apresentação atípica, que cursam com evolução ou resposta a tratamento inadequadas, de modo a propiciar um diagnóstico etiológico preciso, permitindo um tratamento adequado e melhor direcionamento de recursos. Ressalta-se ainda, que entre os alertas obtidos na simples coleta de história clínica detalhada e que podem sugerir padrão de herança autossômico recessivo são a consanguinidade parental e casos semelhantes em familiares, sendo nestes casos indicada uma avaliação genética em paralelo aos testes terapêuticos iniciais.

P-268 - PROJETO RARAS: ANÁLISE DOS DADOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DOS PACIENTES PARTICIPANTES EM UM SERVIÇO DE REFERÊNCIA DO ESTADO DO CEARÁ

ANTONIA ELOISA DE OLIVEIRA BARROZO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ), IASMIN MARIA RODRIGUES SALDANHA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ), MARIA DO SOCORRO QUEIROZ ALVES DE SOUZA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ), CARLOS HENRIQUE PAIVA GRANGEIRO (COMPLEXO HOSPITALAR DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ (EBSERH))

No Brasil, define-se doença rara (DR) como aquela que afeta até 65 indivíduos a cada 100.000. Existem cerca de 8000 DR, e por volta de 80% são de origem genética. É estimado que entre 6 a 8% da população humana seja afetada por alguma doença genética rara, embora haja ainda uma escassez de dados epidemiológicos brasileiros. Nesse cenário, o Projeto RARAS - Rede Nacional de Doenças Raras mapeia a epidemiologia, quadro clínico, recursos diagnósticos e terapêuticos associados a essas doenças no Brasil.Descrever o perfil clínico e epidemiológico de pacientes que participaram da etapa prospectiva do inquérito do RARAS no Serviço de Referência em Doenças Raras (SRDR) do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC/UFC/EBSERH).Trata-se de um estudo descritivo, observacional e transversal de dados do inquérito RARAS. Pacientes com doenças raras atendidos entre janeiro e junho de 2024 no HUWC foram convidados a participar. Após explicação do inquérito e autorização, foi realizada entrevista para preenchimento do formulário. Os dados colhidos foram adicionados ao software RedCap e a análise das variáveis foi obtida através do Microsoft Excel.Foram coletados dados de 34 pacientes, sendo 50% indivíduos do sexo masculino e 50% do sexo feminino. O perfil demográfico revelou mediana de idade de 14 anos, variando entre 3 e 52 anos, os pacientes de até 18 anos, por sua vez, compuseram 70% da amostra. Cerca de 61,7% dos participantes são naturais de Fortaleza, 35,3% dos demais municípios do interior do estado, e 3% da cidade do Rio de Janeiro. Quanto à procedência, 44% residem na capital do estado, e 56% nos demais municípios do interior do Ceará. Da amostra total, 85,3% possuem diagnóstico confirmado, 11,7% diagnóstico suspeito e 3% não possuem diagnóstico. Do total de diagnósticos confirmados, o método de análise molecular foi resolutivo para cerca de 44,8% dos casos, o método de análise citogenética/citogenômica foi resolutivo para 38%, e o diagnóstico foi exclusivamente clínico para 17,2% dos pacientes. Por fim, aproximadamente 32,3% dos pacientes apresentam histórico positivo de consanguinidade dos genitores, e 17,6% manifestam recorrência familiar da doença rara.A análise dos resultados evidencia o perfil dos pacientes com DR atendidos em um Serviço de Referência em Doenças Raras do estado do Ceará. É reafirmada a relevância da ampliação dos SRDR no estado do Ceará, já que 56% dos pacientes não são residentes da capital, Fortaleza, o que pode prejudicar a proficiência das suas necessidades integrais. Além disso, observou-se uma porcentagem significativa de histórico positivo de consanguinidade parental, um dos principais fatores de risco para a ocorrência de condições genéticas. O predomínio de indivíduos jovens na amostra está de acordo com o descrito na literatura. Sendo assim, a análise epidemiológica pode auxiliar na implantação efetiva de políticas públicas voltadas às doenças raras no território, o que reforça a importância de estudos adicionais.

P-269 - PERFIL DEMOGRÁFICO E GENÉTICO DE PACIENTES COM ALFAMANOSIDOSE: SÉRIE DE CASOS

PAULA FRASSINETTI VASCONCELOS DE MEDEIROS (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE), VINÍCIUS ALMEIDA DA NÓBREGA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE), RODRIGO AMBRÓSIO FOCK (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO), MIREILLE CAROLINE SILVA DE MIRANDA (CASA DE SAÚDE SANTA MARCELINA), ANA MARIA MARTINS (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO), MARCO ANTÔNIO CURIATI (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO), IDA VANESSA DOEDERLEIN SCHWARTZ (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), FABIANO POSWAR (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), RODRIGO DE STÉFANI (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), LIANE DE ROSSO GIULIANI (UNIVERSIDADE FEDERAL DO MATO GROSSO DO SUL)

Alfamanosidose é uma doença lisossômica ultra-rara, autossômica recessiva, causada por variantes no gene MAN2B1, que levam à deficiência da enzima alfamanosidase e consequente acúmulo progressivo de oligossacarídeos ricos em manose, resultando em disfunção celular. Os sinais clínicos principais são associados ao comprometimento neurológico, esquelético, auditivo e imunológicocaracterizar os aspectos demográficos e genéticos de uma doença ultra-rara em uma amostra de pacientes de vários estados do BrasilMédicos geneticistas foram convidados a fornecer dados demográficos e genéticos de seus pacientes com diagnóstico enzimático e/ou molecular de Alfamanosidose, de acordo com um formulário-padrãoAmostra com 9 pacientes, acompanhados em SP (6/9), no MS (1/9), no RS (1/9) e na PB (1/9), 5/9 do sexo masculino, idade entre 8-38 anos (26.55 ± 11.38 anos). Consanguinidade parental em 5/9 pacientes. A queixa principal em todos os pacientes foi o ADNPM/DI em associação à dismorfia facial (4/9) e em menor frequência à deficiência auditiva, aos distúrbios psiquiátricos e à ataxia. Outros achados clínicos: infecções recorrentes(5/9) pacientes, tuberculose ganglionar(1/9), macrocrania(8/8) pectus carinatum(3/9), escoliose(7/9) e atrofia cerebelar(4/6). Distúrbios psiquiátricos foram observados em 2/9 pacientes, com 36 e 32 anos. A confirmação diagnóstica ocorreu na idade entre 8-32 anos, média de 16.88 ± 10.28 anos. A variante mais frequente no gene MAN2B1 foi c.2696C>A (pSer899*) em 6/9 pacientes, 2/6 em heterozigose composta. Em comparação com os resultados do SPARKLE, registro europeu para alfamanosidose (2023, 59 patients, 23 centros) foi observada uma idade de diagnóstico mais tardia, de 26.55 ± 11.38 anos, enquanto no registro europeu foi 8.4±10.5. Esse atraso no diagnóstico ocorre por ser uma doença rara, cujos sinais aparecem gradualmente, há grande heterogeneidade fenotípica, como visto na amostra estudada e similaridade com outras doenças lisossômicas que cursam com ADNPM/DI. Quatro variantes distintas foram observadas nos 9 pacientes, nenhuma delas coincidindo com a mais frequente no SPARKLE, a c.2248C>T. Segundo dados da literatura, os distúrbios psiquiátricos ocorrem em 70% dos pacientes acima de 30 anos, como observado nos 2/9 da amostra. Tuberculose ganglionar em paciente com Alfamanosidose está associada à imunodeficiência. Puberdade precoce central já foi observada em pacientes com outros tipos de doença lisossômica (MPS III). A idade tardia de diagnóstico dos pacientes aponta para a importância na expansão do conhecimento sobre a doença. Uma amostra com maior número de pacientes poderá melhor caracterizar o genótipo MAN2B1 dos pacientes brasileiros. O estudo de haplótipos nos pacientes com o genótipo mais frequente na amostra poderá apontar para ancestrais comuns, apesar da distribuição regional distinta. Destaca-se na amostra a importância no seguimento desses pacientes, a ocorrência de infecções oportunistas e distúrbios psiquiátricos.

Pôster

P-270 - SÍNDROME DE WILLIAMS : APRESENTAÇÃO ATÍPICA COM HIPERTRIGLICERIDEMIA E MIOCARDIOPATIA HIPERTRÓFICA

SANDRA VITÓRIA THULER PIMENTEL (IFF-FIOCRUZ), EDUARDA CORRÊA MAIA (UFF), ANA FLÁVIA MALHEIROS TORBEY (UFF), EVANDRO TINOCO MESQUITA (UFF), RAQUEL GERMER TOJA COUTO (UFF)

A síndrome de Williams (SW) é uma doença genética rara (7,500–20,000 nascimentos) caracterizada por múltiplas manifestações clínicas, incluindo, alterações cardiovasculares, renais, endócrinas, perfil cognitivo específico, características únicas de personalidade e fenótipo facial peculiar. As anormalidades cardiovasculares estruturais estão presentes em 80% dos casos, sendo a estenose supravalvar aórtica a mais comum. A presença de miocardiopatia hipertrófica (MCH) é descrita raramente Lactente de 12 meses de idade internado em Hospital Universitário para investigação de quadro de desnutrição e atraso do desenvolvimento, observados aos 6 meses de idade. Durante avaliação apresentava-se com irritabilidade, IMC = 12,6 (z-score < -3), FC: 117 bpm, FR: 32 irpm, PA: 123x76mmHg (> P95+12mmHg, HAS estágio 2), ectoscopia com dismorfismos faciais característicos da síndrome de Williams, RCR 2T com sopro sistólico 2+/6 em borda esternal esquerda, pulsos palpáveis e simétricos nos quatro membros. Ausculta respiratória e abdome sem alterações. O paciente foi submetido a investigação com equipe multiprofissional. Seu eletrocardiograma mostrou QTc 276 mseg, BRD completo e alteração difusa da repolarização e o ecocardiograma hipertrofia médio apical do ventrículo esquerdo (z=+2,72) com obstrução intraventricular (gradiente 45 mmHg). Evidenciado anemia (hematócrito=25%, Hg = 9,2g/dL) alterações renais e metabólicas: hipercolesterolemia (CT=323 mg/dL, LDL= 125, HDL= 24, VLDL=173), hipertrigliceridemia (953 mg/dL), doença renal crônica estágio IV, nefrocalcinose, com hipercalciúria (Cálcio =14,9).Diante dos achados, o paciente foi submetido a exames genéticos, incluindo FISH para confirmação da microdeleção e sequenciamento de genes relacionados à MCH e hipertrigliceridemia. O exame de FISH confirmou a microdeleção no cromossomo 7q11.23, característica da síndrome de Williams. O sequenciamento genético não evidenciou variantes patogênicas relacionadas à MCH ou hipertrigliceridemia. Atualmente, segue em acompanhamento no ambulatório de cardiogenética, em uso de propranolol, anlodipina e furosemida. Evoluiu com normalização dos níveis de cálcio e do intervalo QTc, feito gastrostomia com melhora do estado nutricional, redução dos níveis de colesterol e triglicerídeos (porém ainda acima do valor de referência para a idade) e faz fisioterapia motora com evolução dos marcos do desenvolvimento, seguindo com melhora evolutiva, ainda que fora do adequado para a idade. A presença de estenose supravalvar aórtica é a alteração cardiovascular característica da síndrome de Williams. Outras alterações comuns são: estenoses de artérias pulmonar, mesentérica e renais. A presença de MCH é incomum em pacientes com Síndrome de Williams, sendo raramente descrita na literatura. Entre as anormalidades endócrinas as mais comuns são puberdade precoce, hipercalcemia, hipercalciúria, hipotireoidismo, sendo raro a presença de dislipidemia.

PÔSTER DESTAQUE

P-271 - PSYCHOLOGICAL ASPECTS OF RISK-REDUCING SURGERY IN BRCA1/2 MUTATION CARRIERS: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

PAULO VICTOR ZATTAR RIBEIRO (HCFMRP-USP), VALBERT OLIVEIRA DE COSTA FILHO (UFC), PEDRO ROBSON COSTA PASSOS (UFC), THALIANE BURANELLO (HCFMRP-USP), JULIANA DOS SANTOS CINTRA (HCFMRP-USP), GABRIELA VERA RODRIGUEZ (HCFMRP-USP), WILSON COELHO NOGUEIRA DE CASTRO (HCFMRP-USP), LISANDRA LETÍCIA PALARO (HCFMRP-USP), LUAN CAVALCANTE VILAÇA LIMA (UFRJ), FABIANA HONORATO BROWN (UNIVERSIDADE NOVE DE JULHO), LEANDRO JONATA DE CARVALHO OLIVEIRA (GRUPO ONCOCLÍNICAS), LORENA ALVES OLIVEIRA DA SILVA (FAMERP), DANIELLE C. C. MAIA (UFC), VICTOR EVANGELISTA DE FARIA FERRAZ (HCFMRP-USP), ISRAEL GOMY (HCFMRP-USP)

The hereditary breast and ovarian cancer (HBOC) associated with BRCA1 and BRCA2 is characterized by an increased risk for female and male breast cancer, ovarian cancer and other tumors. Risk-reducing surgeries such as risk-reducing salpingo-oophorectomy (RRSO) and bilateral prophylactic mastectomy (BPM) provide effective protection against cancer. However little is known about non-oncologic morbidity after the procedure. Through this systematic review and meta-analysis, this study aims to evaluate the current evidence regardind psychological aspects of risk-reducing surgery in BRCA1/2 mutation carriers. We performed a systematic review and single-arm meta-analysis. PubMed, Cochrane and Embase were searched for eligible studies. We opted to pool the effects using standardized mean change, as this effect measure adjusts for pre-post within group correlation. Heterogeneity was assessed using Cochran´s Q homogeneity test and I statistics. All statistical analyses were conducted in R software version 4.3.2, using the 'meta´ and 'metafor´ packages.A total of 3 studies were included, with 131 patients. Of them, 101 performed RRSO or oophorectomy and 136 performed BPM. The mean age was 43.09 years with a 12 months follow up for all of the studies. Primary endpoint anxiety showed statistically significant decrease difference between pre-post risk-reducing surgery (131 patients, 0.27 [-0.48, -0.07] 95% CI , p = 0.009, I2 = 32%). Depression showed no statistically significant difference (131 patients, 0.11 [-0.27, 0.04] 95% CI , p = 0.154, I2 = 0%). These results suggest that RRSO and BPM can be effective for reducing anxiety in BRCA1/2 mutation carriers. As well as no negative effects on depression was found. These findings highlight the significance of risk-reducing measures in BRCA1/2 mutation carriers, not only in decreasing the chance of cancer but also in reducing anxiety.

P-272 - DOR CRÔNICA, NEURODEGENERAÇÃO E DISFUNÇÃO EXTRAPIRAMIDAL: RELATO DE CASO .

DEBORA RODRIGUEIRO (PUC-SP), GABRIEL MARQUETTI CORRÊA DA SILVA (PUC-SP), GIOVANNA DIAS DA SILVA (PUC-SP), MARTA WEY VIEIRA (PUC-SP)

Estudos de associação genômica identificaram variantes relacionadas a dor crônica com ou sem associação a quadros psiquiátricos. A dor crônica é um problema subestimado na doença de Huntington (DH), uma síndrome neurodegenerativa com sintomas extrapiramidais progressivos, declínio cognitivo, disfunções comportamentais e psiquiátricas. Alelos expandidos do gene IT17 codificam huntingtina mutante (mHtt) que interfere no tráfego vesicular axonal reduzindo a eficiência sináptica gabaérgica. O acúmulo de mHtt leva a desregulação transcricional, disfunção mitocondrial e morte neuronal na via corticoestriatopalidotalamocortical, com papel fundamental na integração das respostas motora, emocional, autonômica e cognitiva à dor.Paciente do sexo feminino, 53 anos, filha de casal não consanguíneo, em acompanhamento ambulatorial por fibromialgia e quadro neurodegenerativo a esclarecer. Relata dor generalizada de forte intensidade de início aos 20 anos, tremor de intenção aos 39 anos, associado a perda de equilíbrio e movimentos involuntários, alodinia, distúrbios de sono, fadiga, problemas de memória e concentração. Sintomas motores progrediram com incapacitação laboral aos 37 anos e locomotora aos 47 anos. Diagnósticos psiquiátricos de transtorno afetivo bipolar, ansiedade generalizada e transtorno dissociativo conversivo. Voltou a deambular há 1 ano. Duas irmãs, cinco tios maternos e duas primas maternas apresentam o mesmo quadro clínico. Mãe falecida, com depressão. Nega história familial de deficiência intelectual. Em tratamento com ácido valpróico, carbonato de lítio e quetiapina.Ressonância Magnética de Encéfalo (RM) revelou hipossinal SWAN nos núcleos da base, tálamo, substância negra e núcleos dentados. Análise Molecular: PCR para o gene IT15 revelou alelos normais com 18 e 19 repetições CAG, Exoma: duplicação intersticial em Xp21.2 envolvendo genes DMD, MIR458F5 e MIR3915, variantes patogênicas em heterozigose: genes GALT e HFE. Não foi realizada análise do gene FMR1 para FXTAS.A alteração neurodegenerativa na RM é sugestiva de DH ou por depósito de ferro. Os genes GALT e HFE, respectivamente, levam a galactosemia e a distúrbios da homeostase do ferro em padrão autossômico recessivo. Os alelos do gene IT15 na variação normal, a duplicação em DMD foi reclassificada como variante normal. Os miRNAs codificados pelos genes MIR458F5 e MIR3915 tem função preditora de controle da expressão de desacetilases de histonas via genes HDAC2 e HDAC7, respectivamente. Não foram encontrados resultados moleculares compatíveis com o quadro clínico, que se repete na família. O gene IT15 não apresentou alterações, porém os achados da RM sugerem DH. Considerando a existência de fenocópias da DH, novos testes genéticos podem ser realizados. A desregulação transcricional é um mecanismo de doença precoce e central acompanhado por alterações epigenéticas na DH. No entanto, mecanismos de ação de miRNAs na patologia da DH ainda precisam ser elucidados.

Pôster

P-273 - RELATO DE CASO CLÍNICO: DIAGNÓSTICO E MANEJO MULTIDISCIPLINAR DA SÍNDROME DE WARKANY

ESAÚ LIMA BRASILINO DE FREITAS (UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ), ANTONIA ELOISA DE OLIVEIRA BARROZO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ), IASMIN MARIA RODRIGUES SALDANHA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ), CAUÃ PIMENTA DO NASCIMENTO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ), JOÃO LUIZ LIMA PINHEIRO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ), GUSTAVO HENRIQUE SANTOS LEITE (UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ), GILBERTO LOIOLA DE ALENCAR DANTAS (UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ), MARIA DO SOCORRO QUEIROZ ALVES DE SOUZA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ), CARLOS HENRIQUE PAIVA GRANGEIRO (COMPLEXO HOSPITALAR DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ (EBSERH))

A síndrome de Warkany (SW) é uma entidade genética rara caracterizada por uma trissomia parcial do cromossomo 8, apresentando grande variedade fenotípica e citogenética. Apresenta prevalência estimada de 1 / 25.000 a 1 / 50.000, ocorrendo com maior frequência no sexo masculino. A trissomia completa é responsável por aproximadamente 0,8% dos abortos espontâneos. Seu fenótipo caracteriza-se por alterações faciais, ósseas (geralmente vértebras e costelas), camptodactilia e pregas plantares e palmares profundas. Paciente do sexo masculino, 22 anos, acompanhado desde o nascimento por uma série de manifestações clínicas complexas. Durante o período perinatal foi diagnosticado com pé-torto congênito, fratura em consolidação de ambas as tíbias, estrabismo divergente, rim direito pélvico e agenesia total do corpo caloso. Apresenta, ainda, malformações do sistema nervoso central, epilepsia, anomalias renais e urológicas, hipoacusia bilateral e bexiga neurogênica secundária à espinha bífida, além de deficiência intelectual. Seu cariótipo revelou mosaicismo com trissomia do cromossomo 8, além de uma deleção do braço curto deste, sendo diagnosticado com SW. DISCUSSÃO: A SW é conhecida por sua heterogeneidade fenotípica, refletindo as diversas regiões afetadas e a variabilidade decorrente do mosaicismo celular. No caso presente, o paciente descrito exibe uma combinação impressionante de malformações. Em conjunto, este caso sublinha a necessidade de uma abordagem multidisciplinar no manejo da SW, envolvendo especialistas de diversas áreas, incluindo neurologia, nefrologia, urologia, otorrinolaringologia e genética. CONCLUSÃO: Destaca-se a complexidade da SW, caracterizada por uma ampla variedade de manifestações clínicas e com necessidades especiais. A abordagem multidisciplinar é crucial para o manejo eficaz desses pacientes, visando não apenas o tratamento das manifestações individuais, mas também uma compreensão abrangente das implicações genéticas subjacentes. O diagnóstico precoce e a intervenção terapêutica adequada são fundamentais para otimizar o prognóstico e a qualidade de vida dos pacientes afetados por esta síndrome rara e desafiadora.

P-274 - INVESTIGAÇÃO DOS CASOS DE CARCINOMA DE MAMA HER2 INCONCLUSIVO NA IMUNOHISTOQUÍMICA QUE REALIZARAM HIBRIDIZAÇÃO IN SITU POR FLUORESCÊNCIA EM UM LABORATÓRIO PARTICULAR DE CUIABÁ, MATO GROSSO.

JULIA GONÇALVES DOMINGUES (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ), JULIETA ALVES DE PAULA (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ), JOVANA CARDOSO LIMA (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ), JULIA PIENARO PRADO ALENCAR DE MELO (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ), ADRIANA YUKI MELLO PRADO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO)

A classificação molecular do câncer de mama é crucial para definir protocolos de tratamento, especialmente terapias alvo direcionadas. Entre os subtipos moleculares, destaca-se a superexpressão do receptor do fator de crescimento epidérmico humano do tipo 2 (HER2), localizado no cromossomo 17q12. Embora associado a pior prognóstico, anticorpos monoclonais humanizados como o Trastuzumabe, podem ligar-se exclusivamente ao HER2, desacelerando a progressão do câncer sem destruir células saudáveis. Resultados inconclusivos (+2) para HER2 na imunohistoquímica (IHQ) ocorrem em apenas 10 a 20% dos testes. Nesses casos, testes adicionais são utilizados para esclarecer o status de HER2 e determinar a melhor abordagem terapêutica. O método molecular de hibridização in situ fluorescente (FISH) é o padrão ouro para avaliar a amplificação do gene HER2 permitindo a quantificação do número anormal de genes nas células tumorais. Resultado positivo pelo FISH é vital para indicar a terapia alvo com Trastuzumabe, o que melhora significativamente o prognóstico.Investigar os casos de carcinoma de mama HER2 inconclusivo na IHQ que realizaram FISH em um laboratório particular de Cuiabá, Mato Grosso.Estudo de série de casos, a partir da análise dos resultados dos casos de câncer de mama HER2 inconclusivo (+2) na IHQ que realizaram FISH em um laboratório particular de Cuiabá, Mato Grosso, entre dezembro de 2020 a maio de 2024. Durante o período do estudo, foram realizados 9 testes de FISH em casos de câncer de mama com HER2 inconclusivo (+2) na IHQ. Todos os casos foram carcinoma ductal invasivo sem outra especificação (SOE), 7 (77,8%) foram negativos para amplificação do gene HER2, e 2 (22,2%) foram positivos, os quais são beneficiados com o tratamento de terapia alvo. Dos 9 casos, 2 (22,2%) eram carcinoma ductal invasivo SOE grau I, incluindo 1 (11,1%) positivo pelo FISH, 4 (44,5%) eram grau II, sendo 1 positivo pelo FISH, e 3 (33,3%) eram grau III. Todos expressaram positividade para o receptor de estrogênio, e apenas 1 (11,1%) negativo para o receptor de progesterona, não sendo este positivo pelo FISH. No antígeno de proliferação celular Ki-67, 5 casos (55,6%) apresentaram >14%, incluindo os 2 positivos pelo FISH, sendo assim, 5 casos foram classificados com Luminal B e 4 casos como Luminal A. Das 9 mulheres, 5 tinham menos de 50 anos, e dentre elas, 1 caso era positivo pelo FISH. A maioria dos casos de HER2 inconclusivos (2+) identificados pela IHQ em câncer de mama não apresentou amplificação do gene HER2 pelo FISH, indicando não serem candidatos à terapia-alvo com Trastuzumabe. Apenas uma minoria foi positiva pelo FISH, destacando a necessidade de testes adicionais para um diagnóstico preciso e tratamento adequado. Assim, o FISH é crucial para identificar com precisão a amplificação do HER2 e definir a melhor abordagem terapêutica, melhorando o prognóstico dos pacientes com câncer de mama.

P-275 - SEGREGATION ANALYSIS FOR VARIANT INTERPRETATION AND RECLASSIFICATION IN NEURODEVELOPMENTAL DISORDERS CASES IN A REFERENCE SERVICE FOR RARE DISEASES

BIANCA ABDALA (LABORATÓRIO DE BIOLOGIA MOLECULAR/MEDICINA GENÔMICA, CENTRO DE GENÉTICA MÉDICA DR. JOSÉ CARLOS CABRAL DE ALMEIDA CENTRO DE REFERÊNCIA PARA DOENÇAS RARAS – MS - IFF/FIOCRUZ - RIO DE JANEIRO/BRAZIL), NATANA CHAVES RABELO (LABORATÓRIO DE BIOLOGIA MOLECULAR/MEDICINA GENÔMICA, CENTRO DE GENÉTICA MÉDICA DR. JOSÉ CARLOS CABRAL DE ALMEIDA CENTRO DE REFERÊNCIA PARA DOENÇAS RARAS – MS - IFF/FIOCRUZ - RIO DE JANEIRO/BRAZIL), MARIA EDUARDA GOMES (LABORATÓRIO DE BIOLOGIA MOLECULAR/MEDICINA GENÔMICA, CENTRO DE GENÉTICA MÉDICA DR. JOSÉ CARLOS CABRAL DE ALMEIDA CENTRO DE REFERÊNCIA PARA DOENÇAS RARAS – MS - IFF/FIOCRUZ - RIO DE JANEIRO/BRAZIL), FERNANDA VEIGA DE GÓES (DEPARTAMENTO DE NEUROLOGIA PEDIÁTRICA, IFF/FIOCRUZ - RIO DE JANEIRO/BRAZIL), TÂNIA SAAD (DEPARTAMENTO DE NEUROLOGIA PEDIÁTRICA, IFF/FIOCRUZ - RIO DE JANEIRO/BRAZIL), SHEILA MABOTE (DEPARTAMENTO DE NEUROLOGIA PEDIÁTRICA, IFF/FIOCRUZ - RIO DE JANEIRO/BRAZIL), MARCELA RODRIGUEZ FREITAS (DEPARTAMENTO DE NEUROLOGIA PEDIÁTRICA, IFF/FIOCRUZ - RIO DE JANEIRO/BRAZIL), PATRÍCIA CORREIA (UNIDADE DE GENÉTICA CLÍNICA, CENTRO DE GENÉTICA MÉDICA DR. JOSÉ CARLOS CABRAL DE ALMEIDA IFF/FIOCRUZ - RIO DE JANEIRO/BRAZIL), DAFNE HOROVITZ (UNIDADE DE GENÉTICA CLÍNICA, CENTRO DE GENÉTICA MÉDICA DR. JOSÉ CARLOS CABRAL DE ALMEIDA IFF/FIOCRUZ - RIO DE JANEIRO/BRAZIL), JUAN LLERENA JR (UNIDADE DE GENÉTICA CLÍNICA, CENTRO DE GENÉTICA MÉDICA DR. JOSÉ CARLOS CABRAL DE ALMEIDA IFF/FIOCRUZ - RIO DE JANEIRO/BRAZIL), SAYONARA GONZALEZ (LABORATÓRIO DE BIOLOGIA MOLECULAR/MEDICINA GENÔMICA, CENTRO DE GENÉTICA MÉDICA DR. JOSÉ CARLOS CABRAL DE ALMEIDA CENTRO DE REFERÊNCIA PARA DOENÇAS RARAS – MS - IFF/FIOCRUZ - RIO DE JANEIRO/BRAZIL)

Neurodevelopmental disorders (NDD) are a diverse group of clinical conditions that affects the nervous system development, leading to impairments in cognitive functioning, communication, adaptive behavior and motor skills. These conditions emerges during early childhood and have a combined prevalence of ~3% worldwide. The heterogeneous genetic landscape of NDD, comprised by a large spectrum of known causative genes, makes the identification of the genetic causes of these conditions challenging. In this sense, the implementation of Next Generation Sequencing in clinical practice has increased the molecular diagnosis of patients with NDD, in which the correct interpretation of the variants is essential. Herein, two patients with NDD, refered to IFF Medical Genetics Department, were evaluated by clinical exome sequencing (CES), in order to identify potentially causal variants, and segregation statuses in the parents was accessed to aid the interpretation of the variants pathogenicity.After informed consent (approval number 5.079.483), genomic DNA was isolated from peripheral blood and CES was performed in the patients using the Illumina NextSeq® 500/550 High Output Kit v2 (300 cycles) on a NextSeq 500 sequencing platform (Illumina). Segregation analysis for each variant detected was undertaken in the probands´ unaffected parents through target Sanger sequencing. The variants detected were then classified according to American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) guidelines. The prioritization of causal variants allowed the identification of two novel missense variants. Patient 1 presented a heterozygous variant in the collagen type IV alpha 1 chain (COL4A1) gene (c.2432G>T, p.Gly811Val) which was first classified as uncertain significance (VUS). The segregation analysis demonstrated that the COL4A1 variant is de novo, considering that it is absent in the proband parents. Taking the segregation statuses into account, the variant was reclassified to likely pathogenic. The second variant, identified in patient 2, was a heterozygous variant in the CDKL5 (c.268G>A, p.Glu90Lys) gene, classified as likely pathogenic. The probands´ parents did not exhibited the CDKL5 variant, suporting its clinical interpretation. Both COL4A1 and CDKL5 genes have been associated with neurodevelopmental disorders, in which COL4A1 gene was previously related to microangiopathy and leukoencephalopathy, while the CDKL5 gene is associated with developmental and epileptic encephalopathy.The findings herein described highlights the importance of genotypic information provided by parents evaluation to variant classification and interpretation. These data also desmonstrates the influency of de novo variants in NDD cases. Furthermore, the genetic diagnosis provided by CES method enabled the clinical management of patients with NDD conditions.

P-276 - ENCEFALOPATIA ETILMALÔNICA: EVOLUÇÃO CLÍNICA E RESPOSTA TERAPÊUTICA EM UM CASO COM UMA VARIANTE DE SIGNIFICADO INCERTO NO GENE ETHE1

FLAVIA BOA SORTE DE OLIVEIRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA), VINICIUS LIMA FERRAZ (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR EDGARD SANTOS - UFBA), EMÍLIA KATIANE EMBIRUÇU DE ARAÚJO LEÃO (SERVIÇO DE GENÉTICA - HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR EDGARD SANTOS)

A encefalopatia etilmalônica (EE) é um distúrbio metabólico grave, autossômico recessivo da infância, que afeta o cérebro, o trato gastrointestinal e vasos periféricos. É caracterizada por um atraso no desenvolvimento, sinais piramidais e extrapiramidais. Além disso, pode apresentar crise convulsiva, deficiência intelectual leve a grave, dano microvascular generalizado, incluindo purpura petequial e diarreia hemorrágica crônica.Paciente, masculino, filhos de pais consanguíneos, sem antecedentes familiares ou perinatais relevantes. Durante a primeira infância, apresentava diarreia crônica, resistente a terapia nutricional. Realizada biopsia gástrica, endoscopia e colonoscopia considerando alergias alimentares ou síndrome de má absorção, mas descartadas. Aos 12 anos, durante internamento, foi avaliado pela neurologia devido a regressão motora, dificuldade da marcha e espasticidade de membro inferior, associado a dificuldade de aprendizado. Ao exame físico, apresentava espasticidade de membros inferiores. A pesquisa para ácidos orgânicos na urina teve aumento acentuado do ácido etilmalônico, pequeno aumento dos ácidos glicólico, 3-hidroxi-butírico, de isobutirilglicina e de isovalerilglicina. Presença de acido metil-succinico. Análise de acilcarnitinas e análise de aminoácidos normais. RNM de crânio com focos de hipersinal em T2/Flair em núcleo caudado e putâmen bilateralmente, inespecíficos, podendo estar relacionado a gliose/rarefação mielínica. Durante investigação, suspeitado inicialmente de doença mitocondrial, sendo iniciado tratamento com Riboflavina e Coenzima Q10, para prevenir o dano oxidativo. Realizado teste molecular foi encontrado a variante NM_014297.5: c.245C>A:p.(ALA82Glu) no éxon 3 do gene ETHE1, em homozigose. Como resultado do tratamento, foi observado melhora do quadro clínico, com diarreia mais controlada. A paraparesia espástica estabilizou.Neste relato, apresentamos a identificação de uma nova variante homozigose no gene ETHE1, do tipo missense, decorrente da troca de uma citosina por uma adenina no códon 245. Essa variante é descrita como rara nos bancos de dados populacionais (<0,0002%)(gnomAD, ABraMO) em heterozigose e esta ausente em qualquer banco populacional em homozigose. Outro ponto que podemos utilizar para apoiar a patogenicidade da variante relatada no paciente é justamente os achados clínicos e laboratoriais, pois devemos levar em consideração as especificidades das alterações bioquímicas da EE.A identificação da nova variante missense, em homozigose, no gene ETHE1 reforça a complexidade da doença e a variabilidade clínica observada. Os achados clínicos e laboratoriais, combinados com preditores ´in silico´ que indicam um efeito deletério, apoiam para uma provável patogenicidade dessa variante. Este caso ilustra a importância de um diagnóstico cuidadoso e contínuo, especialmente devido à possibilidade de sintomas pouco exuberantes e faixa etária tardia.

P-277 - RELATO DE CASO DE LACTENTE COM DISPLASIA CAMPOMÉLICA: A IMPORTÂNCIA DA AVALIAÇÃO ESPECIALIZADA

CARLOS HENRIQUE PAIVA GRANGEIRO (MÉDICO GENETICISTA DO COMPLEXO HOSPITALAR DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ (EBSERH)), INTÃ BRUNA CERQUEIRA SILVA TOMAZ (MÉDICA NEONATOLOGISTA DA MATERNIDADE ESCOLA ASSIS CHATEAUBRIAND), RAYNARA RENATA FONSECA BRANDÃO (MÉDICA RESIDENTE EM NEONATOLOGIA DA MATERNIDADE ESCOLA ASSIS CHATEUBRIAND), MAYARA MAGNA DE LIMA MELO (BIOMÉDICA DO COMPLEXO HOSPITALAR DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ (EBSERH)), MARIA MÁRCIA FARIAS TRAJANO FONTENELE (MÉDICA NEONATOLOGISTA DA MATERNIDADE ESCOLA ASSIS CHATEAUBRIAND)

A displasia campomélica (DC) é uma síndrome genética rara, com incidência estimada de 1:200.000, afetando mais comumente o sexo masculino. Suas principais características incluem as encurvamento/encurtamento dos membros, baixa estatura, dismorfismos craniofaciais comuns da sequência de Potter, traqueomalácia e alterações de genitália, que incluem o DDS 46,XY . O diagnóstico é clínico-radiológico e deve ser confirmado por meio da identificação de variantes patogênicas em heterozigose em SOX9, que codifica um fator de transcrição essencial para a diferenciação sexual e esquelética. Lactente, sexo feminino, avaliada por suspeita de osteogênese imperfeita devido a fraturas múltiplas. A probanda é a 3° filha de casal jovem, com consaguinidade presumida e com história familiar pitoresca, já que sua mãe referiu hepatomegalia desde a infância, sem diagnóstico definido, Pai com acidente vascular cerebral ao redor dos 34 anos e irmão mais velho, falecido aos 3 meses em decorrência de malformações múltiplas associadas a encurvamento de membros inferiores. A probanda nasceu de parto cesáreo pré-termo (30s), com descrição de dismorfismos faciais e suspeita de calos ósseos, sendo encaminhada à UTI neonatal, onde apresentou falha de intubação que levou à suspeita de de traqueomalácia. Durante esse internamento, foi solicitada a avaliação do médico geneticista que observou face plana, orelhas com baixa implantação, palato alto, encurvamento/encurtamento de membros inferiores, pés tortos bilateralmente, além de genitália feminina típica. Suas radiografias evidenciaram encurtamento devido ao encurvamento simétrico do terço médio de fêmures e tíbias (que levaram a sugestão de calos ósseos), densidade mineral óssea aparentemente normal e 11 pares de costelas. Após avaliação clínico-radiológica foi levantada a hipótese de DC, sendo solicitado cariótipo banda G, que foi normal para o sexo feminino e o painel de displasias esqueléticas, que identificou a variante patogênica p.Ala158Val, em heterozigose, em SOX9 e SRY negativo. Descreve-se lactente com uma displasia esquelética rara, cuja suspeita inicial, pela equipe assistencial, foi de osteogênese imperfeita, devido à hipótese de fraturas/calos ósseos e que a avaliação especializada foi essencial para o diagnóstico. Além disso, 2/3 dos pacientes com DC apresentam atipia de genitália ou genitália típica feminina com cariótipo XY, que não é o caso da probanda. Por fim, a análise da sua história familiar indica a necessidade de avaliação dos genitores, tanto pelas comorbidades descritas, como pelo histórico do óbito de filho anterior, provavelmente em decorrência de DC. Destaca-se que a literatura descreve algumas poucas famílias tanto com mosaicismo somático, como germinativo, que indica a avaliação dos genitores. A avaliação clínica-radiológica-molecular, realizada pelo especialista, é essencial em todas as etapas de aconselhamento genético envolvendo as displasias esqueléticas, mesmo nas suas formas clássicas.

P-278 - A INFLUÊNCIA GENÉTICA E AMBIENTAL NO DESENVOLVIMENTO DO CERATOCONE: UMA REVISÃO DE LITERATURA

MARINA ALBANO BEZERRA TAVARES (LOFT – LIGA ACADÊMICA DE OFTALMOLOGIA. FACULDADE DE MEDICINA UNIC), MARIA FERNANDA GONÇALVES DOS SANTOS (LOFT – LIGA ACADÊMICA DE OFTALMOLOGIA. FACULDADE DE MEDICINA UNIC), JAMILLY VITÓRIA GIUSTTI DE ARRUDA (LOFT – LIGA ACADÊMICA DE OFTALMOLOGIA. FACULDADE DE MEDICINA UNIC), ANNALISSA NAOMI EDA NEZU (LOFT – LIGA ACADÊMICA DE OFTALMOLOGIA. FACULDADE DE MEDICINA UNIC), ASAPH KUERTEN CARVALHO DE OLIVEIRA (LOFT – LIGA ACADÊMICA DE OFTALMOLOGIA. FACULDADE DE MEDICINA UNIC), AMANDA ARAUJO DOS REIS (LOFT – LIGA ACADÊMICA DE OFTALMOLOGIA. FACULDADE DE MEDICINA UNIC), RENATO JOSÉ BETT CORREIA (OFTALMOLOGISTA ESPECIALISTA EM CÓRNEA - HOSPITAL VISÃO OFTALMOLOGIA)

O ceratocone é uma doença ocular caracterizada pelo afinamento progressivo e protrusão em forma de cone da córnea, resultando em distorção visual significativa. Embora a etiologia exata do ceratocone ainda seja desconhecida, a literatura aponta para uma forte influência genética, evidenciada pela ocorrência familiar e por estudos de associação genética. Além disso, fatores ambientais e comportamentais, como o ato de coçar os olhos, também têm sido implicados como desencadeantes potenciais da condição. Este estudo busca explorar a relação entre a influência genética e os fatores ambientais.O objetivo deste estudo é avaliar a incidência do ceratocone em indivíduos com predisposição genética e identificar quais fatores desencadeantes têm maior impacto na manifestação e progressão da doença, comparando as influências genéticas e ambientais.Foi realizada uma revisão sistemática da literatura utilizando bases de dados como PubMed, Scopus e Web of Science. Foram incluídos estudos publicados nos últimos quinze anos que investigaram a etiologia genética do ceratocone e a influência de fatores ambientais, como coçar os olhos, atopia, exposição ao sol e localização geográfica. Os critérios de inclusão envolveram estudos de coorte, estudos de caso-controle e revisões sistemáticas que abordassem a incidência e os fatores de risco para o ceratocone. Estudos duplicados, com amostras menores que 10 pacientes e publicações em idiomas diferentes do inglês, português e espanhol foram excluídos. Após a aplicação desses critérios, 25 estudos foram selecionados para análise detalhada.Os estudos indicaram que 65% dos indivíduos com ceratocone apresentavam um histórico familiar positivo para a condição, sugerindo uma forte componente genética. As mutações mais frequentemente associadas ao ceratocone incluíam variações nos genes VSX1, TGFB1 e DOCK9. Em relação aos fatores desencadeantes, o ato de coçar os olhos emergiu como o maior fator desencadeante, relatado em 75% dos casos. A presença de condições alérgicas, que frequentemente levam ao ato de coçar os olhos, foi observada em 60% dos casos. Outros fatores desencadeantes incluíram o uso prolongado de lentes de contato (20%) e a exposição excessiva à radiação UV (10%).Este estudo reforça a significativa contribuição genética para o desenvolvimento do ceratocone, com destaque para mutações nos genes VSX1, TGFB1 e DOCK9. No entanto, o ato de coçar os olhos, especialmente em indivíduos com predisposição genética e condições alérgicas, emergiu como o principal fator desencadeante da doença. A comparação entre influências genéticas e ambientais sugere que, embora a predisposição genética seja crucial, os fatores ambientais, particularmente o coçar dos olhos, desempenham um papel crítico na manifestação do ceratocone. Esses achados sugerem que intervenções comportamentais e a gestão de alergias oculares podem ser estratégias cruciais na prevenção e controle do ceratocone.

P-279 - PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DAS ANOMALIAS CROMOSSÔMICAS E MALFORMAÇÕES CONGÊNITAS NO MATO GROSSO ENTRE 2013-2023

MARIANA BUSSIKI CORRÊA DA COSTA KOTECKI (UNIVAG- CENTRO UNIVERSITÁRIO DE VÁRZEA GRANDE), VITORIA DINIZ DE MEDEIROS (UNIVAG- CENTRO UNIVERSITÁRIO DE VÁRZEA GRANDE), VYKTHOR MARYANNO GOMES TIMÓTEO (UNIVAG- CENTRO UNIVERSITÁRIO DE VÁRZEA GRANDE), MARIA EDUARDA RIBEIRO ROMERO (UNIVAG- CENTRO UNIVERSITÁRIO DE VÁRZEA GRANDE), MATHEUS DE SOUZA SOUTO (UNIVAG- CENTRO UNIVERSITÁRIO DE VÁRZEA GRANDE), LUCAS BUSSIKI CORRÊA DA COSTA KOTECKI (UNIVAG- CENTRO UNIVERSITÁRIO DE VÁRZEA GRANDE)

As malformações congênitas são caracterizadas como qualquer anomalia no desenvolvimento fetal, derivada de fatores genéticos ou ambientais. Em relação aos fatores genéticos, destacam-se as anomalias cromossômicas, que são separadas em numéricas e estruturais, podendo abranger um ou mais cromossomos autossomos, sexuais ou ambos. Essas malformações provocam incapacidade e mortalidade infantil, e são um grande desafio para a saúde matogrossense, devido à dificuldade no acesso aos serviços de genética e ao grande impacto que ocasionam na saúde da população afetada.Analisar o perfil epidemiológico da mortalidade relacionada às anomalias cromossômicas e malformações congênitas no Mato Grosso entre 2013-2023. Trata-se de um estudo epidemiológico descritivo, com delineamento transversal a partir de dados do Sistema de Internações Hospitalares (SIH/SUS) e tabulação pelo TABNET. Foram filtradas internações e óbitos dos anos de 2013 a 2023, segundo o capítulo XVII do CID-10: “Malformações congênitas, deformidades e anomalias cromossômicas”. As variáveis incluídas foram faixa etária, sexo e raça/cor. Foram observadas 8.485 internações relacionadas às anomalias cromossômicas e malformações congênitas, com média de 848,5 internações por ano. Houve aumento no número de internações entre 2013 (804) e 2023 (1.049), sendo o menor número em 2020 (584). Com relação ao sexo, o numero de internações foi mais alto no sexo masculino (4.917) em comparação ao feminino (3.568). Também foi observado que a prevalência de internações quando analisada por raça/cor foi maior em parda (5.754), e em segundo lugar branca (1.274). Observou-se também maior prevalência de internações de pacientes na faixa etária menor de 1 ano de idade (2.629). Quanto ao número de óbitos, ocorreram 234 no período. Em relação ao sexo, a mortalidade foi maior no sexo masculino (119) quando comparado ao feminino (115). No que se refere à raça/cor, o número de óbitos foi maior em parda (140). É notável que há maior mortalidade em crianças menores de 1 ano, quando comparado com outras faixas etárias.Ocorreram 8.485 internações e 234 óbitos no período, com incidência crescente no período. Foram mais prevalentes no sexo masculino, de raça parda e de faixa etária menor de 1 ano de idade. O aumento dos casos é um problema global, apesar dos avanços tecnológicos, pois ainda existem dificuldades para fornecer assistência médica. Também é afetada pela tendência atual de engravidar com idades mais avançadas. Além disso, a redução no número de internações no ano de 2020 pode ter sido provocada por efeitos sociais da pandemia de COVID-19, como a subnotificação. Ademais, o perfil epidemiológico encontrado está de acordo com a literatura, visto que apresentam uma maior ocorrência em neonatos e pardos, podendo ser afetados por fatores socioeconômicos e genéticos. Assim, é recomendável a ampliação do acesso ao aconselhamento genético, principalmente em áreas periféricas.

P-280 - PREVALÊNCIA DE VARIANTES PATOGÊNICAS NO GENE TP53 EM PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA ATENDIDOS PELO SUS NA REGIÃO CENTRAL DO BRASIL

PAULA FRANCINETE FAUSTINO DA SILVA (UFG), REBECA MOTA GOVEIA (UFG), ADELAIDE FERNANDES COSTA (UFG), KÉSSILA MACEDO VEIGA (UFG), ANDREIA LUIZA PEREIRA SILVA (UFG), SÍLVIA REGINA ROGATTO (UNESP), THAIS BONFIM TEIXEIRA (UFG), RUFFO FREITAS-JUNIOR (CORA), ROSÂNGELA HATORI ROCHA HATORI ROCHA (UFG), LUCILENE ARILHO RIBEIRO BICUDO ARILHO RIBEIRO BICUDO (UFG), ELISANGELA PAULA SILVEIRA LACERDA (UFG)

A mutação do gene TP53 é a alteração genética mais comum em tumores malignos humanos e é a principal responsável pela síndrome de Li-Fraumeni. Dentre os diversos tipos de câncer relacionados a essa síndrome, o câncer de mama (CM) é o mais comum. A variante patogênica da linhagem germinativa TP53 p.R337H é altamente prevalente nas regiões Sul e Sudeste do Brasil, representando 0,3% da população geral. O objetivo desse trabalho foi investigar a prevalência das variantes patogênicas de linhagem germinativa no gene TP53 em uma coorte de 261 pacientes com câncer de mama atendidos no Centro de Genética Humana da UFG. Todos os pacientes preencheram os critérios clínicos para síndrome hereditária de câncer de mama e ovário (HBOC) e foram negativos para mutações BRCA1 e BRCA2. Além disso, 128 pacientes índice preencheram os critérios de síndromes HBOC e do tipo Li-Fraumeni (LFL). As amostras foram testadas usando Sequenciamento de Próxima Geração e Sequenciamento de Sanger para análise do gene TP53. Dos 261 pacientes analisados, 22 apresentaram variantes patogênicas missense no TP53 (p.Arg248Gln, p.Arg337His, c.455_456delCGinsT e p.Arg337Cys) e um paciente apresentou uma grande deleção no TP53 (éxons 2 a 11), o que foi confirmado por MLPA. A variante p.R337H foi detectada em 15 paciente. Em conclusão, 23 (14,2%) pacientes que apresentaram variantes patogênicas do TP53 atenderam os critérios das síndromes HBOC e LFL, confirmando a importância dos testes genéticos nesse grupo de pacientes. Semelhante a outras regiões brasileiras, a variante p.R337H TP53 também obteve uma alta prevalência na região central do Brasil.

P-281 - ÍNDICE DE MASSA CORPORAL, PERFIL LIPÍDICO E ACANTOSE NIGRICANS EM CRIANÇAS COM ACONDROPLASIA: SÉRIE DE CASOS

PAULA FRASSINETTI VASCONCELOS DE MEDEIROS (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE), VINÍCIUS ALMEIDA DA NÓBREGA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE), JULYA CAROLINE BEZERRA PAVÃO SANTOS (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE)

A acondroplasia é uma doença genética autossômica dominante causada por mutação no gene Receptor 3 do Fator de Crescimento de Fibroblasto (FGFR3) caracterizada clinicamente sobretudo por uma baixa estatura desproporcionada, rizomelia, além de macrocrania, face típica, mão em tridente, hiperlordose lombar, dentre outras características. Dentre as comorbidades associadasà acondroplasia, a obesidade representa uma das mais frequentes. Acantose nigricans é observada em cerca de 10% dos pacientes, sendo o pescoço a região predominantemente acometida .Avaliar o índice de massa corporal (IMC), o perfil lipídico e a presença de acantose nigricans em crianças com acondroplasiaForam analisadas em 6 crianças o IMC , calculado e comparado com as curvas de IMC para acondroplasia por sexo e idade, o perfil lipídico e a ocorrência de acantose nigricans pela inspeção clínicaO IMC foi de 27.4 ± 7.2 kg/m² para as meninas (n=3) e de 28.75 ± 8.9 kg/m² para os meninos (n=3), com 4/6 dos pacientes (2 meninos e 2 meninas) apresentando IMC 8805, 2 DP nas curvas específicas para idade e sexo. Colesterol total e triglicerídeos tiveram os seguintes valores: 154.2 ± 28.0 mg/dl e 64.7 ± 15.3 mg/dl, respectivamente, dentro da normalidade. A acantose nigricans foi observada em 2/6 pacientes (1 do sexo masculino), ambos apresentando IMC 8805, 30 kg/m². O IMC evidenciou obesidade em mais 4/6 pacientes A obesidade estava presente na maioria (4/6) dos pacientes com acondroplaisa e em associação com acantose nigricans em 2/6, no entanto não foi observada dislipidemia nesses pacientes. Dados da literatura mostram que a acantose nigricans não está associada a estados de hiperinsulinemia ou de malignidade, mas sendo resultante, provavelmente, de um efeito direto da atividade do FGFR3, expresso na epiderme. Todavia, tal como na população em geral, o excesso de peso parece predispor o surgimento dessa característica. O presente trabalho reforça a importância do acompanhamento do peso nas crianças com acondroplasia, usando curvas específicas para análise e proporcionando diagnóstico e intervenções mais precoces.

P-282 - DESCRIÇÃO DE ANOMALIAS CONGÊNITAS EM NASCIDOS VIVOS COM EXPOSIÇÃO PRÉ-NATAL AO SARS COV-2

NATALYA GONCALVES PEREIRA (HOSPITAL E MATERNIDADE SEPACO), RICARDO ROCHWEDER (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), LAVÍNIA SCHULER FACCINI (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), LISANDRA STEIN BERNARDES (HOSPITAL E MATERNIDADE SEPACO), PABLO DOMINGOS RODRIGUES DE NICOLA (HOSPITAL E MATERNIDADE SEPACO), BRUNA HIPÓLITO MICHELETTI (HOSPITAL E MATERNIDADE SEPACO), JÚLIA REIS MALTA CAMPOS (HOSPITAL E MATERNIDADE SEPACO), MATHEUS GONCALVES PEREIRA (HOSPITAL E MATERNIDADE SEPACO), REGINA LUCIA BARBIN MARTIELO (HOSPITAL E MATERNIDADE SEPACO), NATALYA LUIZ SIMÕES (HOSPITAL E MATERNIDADE SEPACO)

Infecção pelo SARS CoV-2 durante a gestação é associada a formas graves de COVID-19 e a desfechos adversos maternos e perinatais. No entanto, ainda há limitada evidência sobre anomalias congênitas (AC) entre bebês expostos durante o pre-natal ao vírus. Descrever AC entre nascidos de mulheres diagnosticadas com infecção por SARS CoV-2 durante a gestação.Estudo de coorte, reprospectivo, em um hospital referência para medicina fetal. Foram incluídas mulheres que tiveram o parto no Hospital e Maternidade SEPACO no período de janeiro a agosto de 2022. Dados sociodemográficos, obstétricos, das manifestações da COVID-19 e do neonato foram armazenados anonimizados. Estatística descritiva foi aplicada para análises. Este projeto foi submetido a comitê de ética e aprovado sob o CAAE 55385322.9.1001.0086. Foram incluídas 135 mulheres com diagnóstico de COVID-19 durante a gestação, dessas, 29 deram à luz bebês com alguma AC identificada ao nascimento. Não houve diferenças sociodemográficas, obstétricas ou de manifestações da COVID-19 entre mulheres que tiveram bebês com ou sem anomalias congênitas. Infecções no primeiro trimestre correspondem a apenas 32 (23.7%) casos, ainda que para 23 (17.0%) não foi possível identificar o trimestre de exposição. A respeito das características dos neonatos, houve diferença, embora não significativa, do sexo entre o grupo com e sem anomalia congênita, com maioria do sexo masculino no grupo com anomalia (69.0% versus 43.4%). Não houve diferenças significativas a respeito de peso, comprimento ou taxa de prematuridade e admissão à UTI entre os dois grupos. Houve duas (6.9%) mortes neonatais no grupo com anomalias e nenhuma no outro grupo (p=0,04489). Os principais grupos de AC observados compreendem anomalias do sistema cardiovascular (comunicação interventricular e/ou interatrial), da face, boca ou dentes (anquiloglossia), do sistema nervoso (microcefalia, macrocefalia) e do sistema genital masculino (hipospádia, criptorquidismo). Especificamente, entre as gestações com exposição no primeiro trimestre, as AC identificadas nos recém-nascidos foram: comunicação interventricular, surdez congênita, anquiloglossia, criptorquidismo, comunicação interatrial, coartação do istmo da aorta, macrocefalia.Há grande heterogeneidade entre as AC observadas. A alta prevalência de recém-nascidos com AC (29/135, isto é, aproximadamente 2 a cada 10 nascidos vivos) é devido ao caráter do hospital ser referência em medicina fetal. Como consequência, foi possível caracterizar um número robusto de recém nascidos com AC que tiveram exposição pré-natal ao SARS-CoV-2. Não foi observado um padrão de AC, afastando a possibilidade de que foram causadas por um mesmo agente. Este trabalho expande as evidências que demonstram que a infecção por SARS-CoV-2 durante a gestação não está associada com ocorrências de AC.

P-283 - ESPECTRO OCULO-AURICULO-VERTEBRAL ASSOCIADO A MALFORMAÇÃO DE CHIARI TIPO III - RELATO DE CASO

LORRAYNE KETLENY RIBEIRO DIAS (HOSPITAL DAS CLINICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS), SAMUEL NORBERTO ALVES (HOSPITAL DAS CLINICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS), JAYLA REGINA BEZERRA SANTOS (HOSPITAL DAS CLINICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS), LÍVIA DE PAULA FREIRE (HOSPITAL DAS CLINICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS), MILENA CRISTINA APARECIDA DE OLIVEIRA FONSECA CRUZ (HOSPITAL DAS CLINICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS), KEYLA CHRISTY CHRISTINE MENDES SAMPAIO CUNHA (HOSPITAL DAS CLINICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS), MARCOS JOSÉ BURLE AGUIAR (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS)

O espectro óculo-aurículo-vertebral ou Síndrome de Goldenhar é um conjunto malformações congênitas decorrentes da alteração do desenvolvimento do primeiro e segundo arcos branquiais. Ele é mais frequente no sexo masculino (3:2), com prevalência estimada de 1:3500 a 1:45000 nascidos vivos. A malformação de Arnold Chiari III é extremamente rara e envolve herniação do rombencéfalo (cerebelo com ou sem tronco cerebral) em uma meningoencefalocele occipital baixa ou cervical alta. Descrevemos um caso de Síndrome de Goldenhar com malformação de Chiari tipo III. Paciente de sexo masculino, segundo filho de pais saudáveis, não consanguíneos, nasceu de parto cesáreo de emergência, apresentando com desconforto respiratório no primeiro minuto de vida. Ao exame físico, apresentava encefalocele occipital volumosa não rota, microcefalia, dolicocefalia, sobrancelhas arqueadas, fendas palpebrais inclinadas para cima, prega epicantal invertida, micro e retrognatia, microtia com apêndice retroauricular à esquerda, presença de apêndices cutâneos bilaterais em região cervical e pescoço curto. Ademais, foi constatado que o canal auditivo esquerdo não estava formado e o paciente apresentava cifoescoliose torácica e hipertelorismo mamário. Diante da associação dessas múltiplas malformações foi suspeitado de Síndrome de Goldenhar. Com a avaliação da neurocirurgia pediátrica, foi realizada a correção de encefaloventriculocele occipital não rota. O paciente evoluiu com óbito, após piora progressiva do padrão respiratório.Nosso serviço é referência em pré-natal de alto risco em todo o estado. Todos os recém nascidos com malformações são registrados com grupo controle e acompanhados no ambulatório de genética de egressos. A participação nas avaliações permite aos acadêmicos o contato com doenças raras e inspira futuros pediatras e geneticistas.A associação com Arnold Chiari 3 foi traçada no primeiro US obstétrico que constava encefalocele, associada com hipoplasia cerebelar, mega cisterna magna e dilatação dos ventrículos laterais.Pacientes diagnosticados com Síndrome de Goldenhar apresentam ampla associação de malformações, com acometimento de face, orelhas, olhos, vértebras com gravidade variável. A heterogeneidade clínica e genética deste espectro com penetrância incompleta e expressividade variável, dificultam o seu diagnóstico molecular. Até agora, apenas algumas CNVs e genes recorrentes foram identificados como causadores deste distúrbio complexo. Fatores causais ambientais pré-natais também foram levantados. No entanto, a maioria dos pacientes permanece sem etiologia. O tratamento para a síndrome de Goldenhar precisa ser personalizado para cada paciente e com abordagem multidisciplinar.

P-284 - MIOTONIA CONGÊNITA AUTOSSÔMICA RECESSIVA: UM RELATO DE CASO RARO

IASMIN MARIA RODRIGUES SALDANHA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ), ANTONIA ELOISA DE OLIVEIRA BARROZO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ), ESAÚ LIMA BRASILINO DE FREITAS (UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ), CAUÃ PIMENTA DO NASCIMENTO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ), JOÃO LUIZ LIMA PINHEIRO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ), GUSTAVO HENRIQUE SANTOS LEITE (UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ), GILBERTO LOIOLA DE ALENCAR DANTAS (UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ), MARIA DO SOCORRO QUEIROZ ALVES DE SOUZA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ), CARLOS HENRIQUE PAIVA GRANGEIRO (COMPLEXO HOSPITALAR DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ (EBSERH))

A miotonia de Becker (MB) é uma alteração genética rara causada por mutações no gene CLCN1, que codifica o canal de cloreto ClC-1 no músculo esquelético. Essas mutações levam a contrações musculares prolongadas devido à redução na condutância de íons cloreto nas células musculares, resultando em hiperexcitabilidade da membrana muscular. Sua apresentação clínica varia desde rigidez muscular transitória até hipertrofia muscular, com sintomas geralmente iniciados na infância ou adolescência. A análise eletromiográfica e os níveis séricos de creatinofosfoquinase (CPK) auxiliam no diagnóstico, enquanto a investigação molecular identifica variantes patogênicas no gene CLCN1. O presente estudo visa detalhar um caso específico de MB, abordando aspectos genéticos, clínicos e terapêuticos.Paciente do sexo feminino, 11 anos, foi encaminhada ao ambulatório de Genética Médica devido à dificuldade progressiva em realizar movimentos com o esqueleto axial e apendicular. Sintomas iniciados aos 6 anos, manifestando-se com rigidez nos membros inferiores em médio esforço e progredindo ao longo do tempo. No exame físico, a paciente exibia características típicas de MB, incluindo hipertrofia muscular generalizada e miotonia. Apresentava sensibilidade térmica grosseira e dolorosa nos quatro membros de forma simétrica. A eletromiografia (EMG) revelou potenciais miopáticos difusos, sugerindo miopatia de grau leve a moderado. Embora os níveis séricos de CPK estivessem dentro da faixa normal (102 U/L, com um limite superior de referência de 170 U/L), o painel de DNA amplo para doenças neuromusculares identificou variantes patogênicas no gene CLCN1 (CHR7: 143.323.354 variação A>T p.Lys2488 em heterozigose e CHR7: 143.342.461 variação T>C p.Leu629Pro em heterozigose), confirmando o diagnóstico de MB. Atualmente, encontra-se em tratamento com lamotrigina. DISCUSSÃO: No caso relatado, foram descritas duas variações genéticas patogênicas no gene CLCN1, ambas em heterozigose, com mutações do tipo missense, resultando na substituição de aminoácidos na proteína ClC-1, alterando sua estrutura e função e ocasionando redução da condutância de cloreto nas células musculares esqueléticas. A idade de início dos sinais e sintomas é variável, manifestando-se entre 2 e 15 anos. A EMG é essencial para diferenciar outras miopatias e subtipos, como a miotonia congênita recessiva (Becker) e a dominante (Thomsen), avaliando a função muscular e orientando o diagnóstico molecular. A lamotrigina, um bloqueador de canais de sódio, demonstrou eficácia na redução da miotonia, oferecendo uma opção terapêutica viável. CONCLUSÃO: Esse estudo de caso ressalta a importância da abordagem multidisciplinar no diagnóstico e manejo de afecções como a miotonia de Becker. A integração entre a avaliação clínica minuciosa, os exames complementares e a análise genética foram cruciais para confirmar o diagnóstico e iniciar o tratamento adequado.

P-285 - CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA E EPIDEMIOLÓGICA DAS ANOMALIAS CONGÊNITAS NAS MATERNIDADES DE DOIS HOSPITAIS-ESCOLAS DO MUNICÍPIO DE VITÓRIA – ES

MARIA DO CARMO DE SOUZA RODRIGUES (HUCAM/UFES/EBSERH), HECTOR YURI CONTI WANDERLEY (HEINSG), MARIA REGINA GALVEAS OLIVEIRA REBOUÇAS (HEINSG), ANDREA LUBE ANTUNES DE S.THIAGO PEREIRA (HUCAM/UFES), ALINE XIMENES FRAGOSO (EMESCAM), GEISA HOSSOKAWA EGUCHI NEVES (HUCAM/UFES), LARISSA SOUZA MARIO BUENO SOUZA MARIO BUENO (HEINSGVITÓRIA), IURI DRUMOND LOURO (UFES), ELIETE RABBI-BORTOLINI (FAESA), MILENA GOTTARDI TONINI FRASSON (IN MEMORIAM) (HUCAM/UFESVITÓRIAVITÓRIA), SANDRA WILLÉIA MARTINS (HUCAM/UFFES), VERA LUCIA MAIA (HUCAM/UFES), MARIA RITA PASSOS BUENO (USP), FLÁVIA IMBROISI VALLE ERRERA (UFES)

As Anomalias Congênitas (AC) são a segunda causa de mortalidade infantil no Brasil. Não havia no estado do Espírito Santo trabalho sistematizado sobre AC. O projeto envolveu a Associação Educacional de Vitória (AEV/FAESA), as Maternidades do Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes (HUCAM/UFES) e Santa Casa de Vitória (HSC/EMESCAM).Caracterização clínica e epidemiológica das AC no ES, por meio da avaliação clínica dos recém-nascidos (RN) nas maternidades dos HSC/EMESCAM e HUCAM/UFES de Vitória por um ano (2011-2012).Avaliação clínica dos recém-nascidos (RN) nas maternidades dos HSC/EMESCAM e HUCAM/UFES de Vitória por um ano (2011-2012). Os RN foram examinados 24-36 horas após o nascimento por neonatologistas, pediatras e geneticista para AC maiores e menores, utilizando o protocolo de Merks e cols. Dentre os RN avaliados os 1 AC maior e/ou 3 AC menores foram encaminhados para o ambulatório de Genética Médica do Hospital Estadual Infantil Nossa Senhora da Glória (HEINSG), para reavaliação clínica específica e aconselhamento genético. Foram realizados cariótipo e Multiplex Ligation-dependent Proube Amplification (MLPA) quando indicados. Dados clínicos e de exames complementares foram utilizados para estabelecer a etiologia das AC: tipo, frequência, e etiologia genética, possíveis causas ambientais. CO uso do protocolo de Merks possibilitou a triagem de AC em 2299 RN. Destes, 300 foram encaminhados para o serviço de genética do HEINSG, em apenas 15,3% dos RN triados, os critérios de inclusão não foram confirmados pelos especialistas, indicando a eficiência da triagem nas maternidades. O MLPA foi um método rápido e sensível na detecção de anomalias cromossômicas e mutações. A estratégia adotada possibilitou o diagnóstico das AC antes do primeiro ano de vida, enquanto a mediana da idade do 1º atendimento no Serviço de Genética do ES é 6 anos. A frequência de AC foi 7,61%, o dobro da descrita na literatura e 10 vezes maior que no DATASUS/SINASC/Brasil (0,63%).Os resultados mostram que a abordagem utilizada é viável, contribui significativamente para a melhoria do atendimento aos pacientes e familiares com AC, e tem potencial de incorporação pelo SUS, desde que haja sensibilização dos gestores e profissionais de saúde, constituição e treinamento de equipes multidisciplinares, incorporação da metodologia nos programas de residência médica em pediatria/neonatologia, implementação de infraestrutura para realização dos exames necessários ao diagnóstico. Estas ações resultam na melhoria do diagnóstico e acompanhamento dos pacientes e familiares com suspeita de doenças genéticas, no acesso mais rápido aos serviços, e principalmente aos exames genéticos fundamentais para esclarecimento da etiologia, promovendo qualidade de vida e otimização dos recursos públicos. Os resultados podem subsidiar o Estado na implementação de serviços voltados para pacientes/familiares com AC. Estas ações auxiliam na estruturação da rede de atenção em Genética Médica.

P-286 - CFTR VARIANTS IDENTIFIED BY WHOLE EXOME SEQUENCING IN A PATIENT PRESENTING ATYPICAL CYSTIC FIBROSIS IN A REFERENCE SERVICE FOR RARE DISEASES

MARIA EDUARDA GOMES (LABORATÓRIO DE BIOLOGIA MOLECULAR/MEDICINA GENÔMICA, CENTRO DE GENÉTICA MÉDICA DR. JOSÉ CARLOS CABRAL DE ALMEIDA SERVIÇO DE REFERÊNCIA PARA DOENÇAS RARAS – MS - IFF/FIOCRUZ - BRASIL), NATANA CHAVES RABELO (LABORATÓRIO DE BIOLOGIA MOLECULAR/MEDICINA GENÔMICA, CENTRO DE GENÉTICA MÉDICA DR. JOSÉ CARLOS CABRAL DE ALMEIDA SERVIÇO DE REFERÊNCIA PARA DOENÇAS RARAS – MS - IFF/FIOCRUZ - BRASIL), ISABELLE MORAES (LABORATÓRIO DE BIOLOGIA MOLECULAR/MEDICINA GENÔMICA, CENTRO DE GENÉTICA MÉDICA DR. JOSÉ CARLOS CABRAL DE ALMEIDA SERVIÇO DE REFERÊNCIA PARA DOENÇAS RARAS – MS - IFF/FIOCRUZ - BRASIL), BIANCA BARBOSA ABDALA (LABORATÓRIO DE BIOLOGIA MOLECULAR/MEDICINA GENÔMICA, CENTRO DE GENÉTICA MÉDICA DR. JOSÉ CARLOS CABRAL DE ALMEIDA SERVIÇO DE REFERÊNCIA PARA DOENÇAS RARAS – MS - IFF/FIOCRUZ - BRASIL), LETICIA AZEVEDO BARRETO (SETOR DE PNEUMOLOGIA PEDIÁTRICA - IFF/FIOCRUZ - BRASIL), ANDRESSA ALVAREZ ARANTES (SETOR DE PNEUMOLOGIA PEDIÁTRICA - IFF/FIOCRUZ - BRASIL), RENATA WROBEL FOLESCU COHEN (SETOR DE PNEUMOLOGIA PEDIÁTRICA - IFF/FIOCRUZ - BRASIL), TANIA WROBEL FOLESCU (SETOR DE PNEUMOLOGIA PEDIÁTRICA - IFF/FIOCRUZ - BRASIL), PATRÍCIA FERNANDES BARRETO MACHADO COSTA (SETOR DE PNEUMOLOGIA PEDIÁTRICA - IFF/FIOCRUZ - BRASIL), DAFNE HOROVITZ (UNIDADE DE GENÉTICA CLÍNICA, CENTRO DE GENÉTICA MÉDICA DR. JOSÉ CARLOS CABRAL DE ALMEIDA - IFF/FIOCRUZ - BRASIL), JUAN LLERENA JR. (UNIDADE DE GENÉTICA CLÍNICA, CENTRO DE GENÉTICA MÉDICA DR. JOSÉ CARLOS CABRAL DE ALMEIDA - IFF/FIOCRUZ - BRASIL), SAYONARA GONZALEZ (LABORATÓRIO DE BIOLOGIA MOLECULAR/MEDICINA GENÔMICA, CENTRO DE GENÉTICA MÉDICA DR. JOSÉ CARLOS CABRAL DE ALMEIDA SERVIÇO DE REFERÊNCIA PARA DOENÇAS RARAS – MS - IFF/FIOCRUZ - BRASIL)

Primary ciliary dyskinesia (PCD) and Cystic fibrosis (CF) are both rare genetic diseases associated with chronic suppurative lung disease, chronic upper airway disease, chronic bacterial colonization of the respiratory tract, and infertility. Furthermore, PCD and CF present an overlapping phenotype. For PCD diagnosis, alternative causes like CF, immunodeficiency, Aspergillus infection, tuberculosis, among others must be ruled out. The PICADAR score, with a maximum value of 14, indicates a 98% probability of PCD. Next-generation sequencing is used widely in clinical diagnostics to identify the molecular etiology of these diseases.A 15-year-old girl was investigated for localized bronchiectasis and recurrent pneumonia. Her sweat test showed chloride levels at 17mEq/L, with normal immunological investigation and fecal elastase, positive sputum and bronchoalveolar lavage for Staphylococcus aureus, negative tuberculosis test and no pulmonary malformations. With a PICADAR score of 7 points, she was referred for genetic investigation by whole exome sequencing (WES) for PCD. After written informed consent (6.193.786), genomic DNA was isolated from peripheral blood of the proband, library was constructed (Illumina Exome 2.0) and sequencing was performed on NovaSeq 6000 platform (NovaSeq 6000 S4 200 cycles kit). Data processing and analysis was performed using Varstation software. Surprisingly, two pathogenic heterozygous variants were identified in the CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) gene: c.1521_1523del (F508del) and c.3454G>C (D1152H). Both variants have already been associated to CF in the literature.It has been described in the literature that the combination of compound heterozygous variants in the CFTR gene can lead to varying degrees of severity in the CF phenotype, influencing the sweat test, pulmonary function test, and colonization of various areas by bacteria. The D1152H variant leads to partial CFTR activation and can result in a range of symptoms, from mild to severe lung disease. The F508del mutation, the most common cause of CF, is associated with more severe manifestations and results in a threefold alteration that leads to the loss of chloride channel function and exocrine pancreatic insufficiency. According to the CFTR2 database, this genotype combination typically presents with lower rates of Pseudomonas colonization, and lower sweat test chloride values (average of 43mEq/L) compared to typical CF patients (chloride 8805, 60mEq/L), among others. In the present study, WES detected two pathogenic variants in the CFTR gene, which when combined, lead to a milder CF phenotype of CF, in a patient initially suspected to have PCD. The genetic test enabled appropriate clinical management and precise genetic counseling for patient and their parents. The study highlights the importance of considering CF in the evaluation of individuals with pulmonary disease, even when subjects present low or borderline sweat test levels.

P-287 - SÍNDROME DE SEGAWA AUTOSSÔMICA DOMINANTE: IMPACTO DO USO DE LEVODOPA NOS SINTOMAS NÃO MOTORES E EM NEUROTRANSMISSORES E AMINOÁCIDOS SÉRICOS

AILTON C. ALVES JÚNIOR (UFMG), FREDERICO GARCIA (UFMG), ALEXEI MACHADO (UFMG), MARINA OLIVEIRA (UFMG), EUGENIA VALADARES (UFMG)

A síndrome de Segawa autossómica dominante é uma distonia dopa-responsiva complexa causada por variações patogênicas no gene da GTP ciclohidrolase-1 (AD DYT/PARK-GCH1). Esta síndrome é ultra-rara, manifesta-se geralmente na infância com distonia com variação diurna, responsiva ao tratamento com baixas doses orais de levodopa. No entanto, o impacto do uso de levodopa nos sintomas não motores, relacionados às alterações dos neurotransmissores dopamina, serotonina e melatonina, tem sido pouco estudado.Avaliar o impacto da levodopa nos sintomas não motores e em neurotransmissores e aminoácidos séricos de pacientes com Síndrome de Segawa. Um estudo transversal numa grande família comparou 16-17 indivíduos com uma variação c.IVS5+3insT (c.626+3insT) no gene da GTP ciclohidrolase-1 com 12-14 controles intrafamiliares, por meio de dosagens séricas dos aminoácidos e de serotonina por HPLC, níveis de melatonina por ELISA Kit MBS5389745 (Fitzgerald Industries International, Massachusetts, USA), e cálculo de influxos cerebrais estimados de aminoácidos, calculado para cada aminoácido pela fórmula já publicada K_app=K_m [1+8721,_(i=1)^n9618,12310,C_i/K_i 12311,], onde Km é a constante de afinidade clássica de Michaelis-Menten para o aminoácido de interesse, Ci é a concentração plasmática (956,M) para cada um dos n concorrentes e Ki é a constante de afinidade clássica para esse concorrente (956,M). Estes resultados foram cruzados com dados de sintomas não motores dos participantes e ao consumo ou não de psicotrópicos, provenientes de um estudo paralelo. Comparativamente aos indivíduos de controle, verificou-se um maior influxo cerebral médio estimado de fenilalanina nos indivíduos com a variação genética (p = 0,015), também observado nos pacientes em uso de levodopa (p = 0,012). Estes em uso de levodopa apresentaram níveis médios reduzidos de triptofano sérico em comparação com os participantes com a mutação que não a utilizavam (p = 0,046), incluindo os indivíduos com a variação genética familiar que também não utilizavam psicotrópicos (p = 0,039). O uso de levodopa foi relacionado a menores níveis séricos noturnos de melatonina, comparados aos de indivíduos com a mutação que não faziam uso de levodopa (p = 0,031), e foi capaz de alterar correlações entre pares de variáveis em experiências semelhantes.O maior influxo cerebral estimado de fenilalanina em indivíduos com a mutação foi sugerido como um marcador bioquímico diagnóstico. Nos indivíduos afetados, a associação entre o uso de levodopa e a diminuição da melatonina sérica noturna, entre outros, deve ser mais bem investigada, pois suas repercussões podem incluir benefícios como a ingestão de melatonina para uma melhor qualidade de vida.

P-288 - APLICAÇÃO DO MÉTODO DE SANGER NA VALIDAÇÃO DE VARIANTES IDENTIFICADAS POR SEQUENCIAMENTO DE NOVA GERAÇÃO

DANIELLE FINS (LABORATÓRIO DE BIOLOGIA MOLECULAR/MEDICINA GENÔMICA/SERVIÇO DE REFERÊNCIA PARA DOENÇAS RARAS/IFF/FIOCRUZ), MARIA EDUARDA GOMES (LABORATÓRIO DE BIOLOGIA MOLECULAR/MEDICINA GENÔMICA/SERVIÇO DE REFERÊNCIA PARA DOENÇAS RARAS/IFF/FIOCRUZ), ISABELLE MORAES (LABORATÓRIO DE BIOLOGIA MOLECULAR/MEDICINA GENÔMICA/SERVIÇO DE REFERÊNCIA PARA DOENÇAS RARAS/IFF/FIOCRUZ), BIANCA BARBOSA ABDALA (LABORATÓRIO DE BIOLOGIA MOLECULAR/MEDICINA GENÔMICA/SERVIÇO DE REFERÊNCIA PARA DOENÇAS RARAS/IFF/FIOCRUZ), TANIA WROBEL FOLESCU (SETOR DE PNEUMOLOGIA PEDIÁTRICA - IFF/FIOCRUZ), PATRÍCIA FERNANDES BARRETO MACHADO COSTA (SETOR DE PNEUMOLOGIA PEDIÁTRICA - IFF/FIOCRUZ), NAIARA GOMES (LABORATÓRIO DE BIOLOGIA MOLECULAR/MEDICINA GENÔMICA/SERVIÇO DE REFERÊNCIA PARA DOENÇAS RARAS/IFF/FIOCRUZ), FERNANDA ROLEMBERG (LABORATÓRIO DE BIOLOGIA MOLECULAR/MEDICINA GENÔMICA/SERVIÇO DE REFERÊNCIA PARA DOENÇAS RARAS/IFF/FIOCRUZ), DAFNE HOROVITZ (UNIDADE DE GENÉTICA CLÍNICA, CENTRO DE GENÉTICA MÉDICA DR. JOSÉ CARLOS CABRAL DE ALMEIDA - IFF/FIOCRUZ), JUAN LLERENA JR (UNIDADE DE GENÉTICA CLÍNICA, CENTRO DE GENÉTICA MÉDICA DR. JOSÉ CARLOS CABRAL DE ALMEIDA - IFF/FIOCRUZ), SAYONARA GONZALEZ (LABORATÓRIO DE BIOLOGIA MOLECULAR/MEDICINA GENÔMICA/SERVIÇO DE REFERÊNCIA PARA DOENÇAS RARAS/IFF/FIOCRUZ), NATANA RABELO (LABORATÓRIO DE BIOLOGIA MOLECULAR/MEDICINA GENÔMICA/SERVIÇO DE REFERÊNCIA PARA DOENÇAS RARAS/IFF/FIOCRUZ)

A técnica de Sequenciamento de Nova Geração (NGS) tem sido amplamente utilizada no diagnóstico de pacientes com doenças raras (DR), trazendo inúmeros benefícios devido à capacidade de identificação de variantes em múltiplas regiões do genoma de forma simultânea. Nos últimos anos, houve uma redução significativa do custo de análise por amostra, ampliando o acesso a este exame. Entretanto, artefatos da técnica podem ser introduzidos ao longo das etapas de construção da biblioteca genômica ou do sequenciamento propriamente dito, devido à taxa de erros da enzima polimerase durante a Reação em Cadeia da Polimerase (PCR), ou, durante a aquisição de imagens através do sistema de fluorescência (duplicatas óticas), que podem resultar em variantes falso-positivas. Baseado em resultados de NGS obtidos no Laboratório de Biologia Molecular/Medicina Genômica (LBMMG/SRDR/IFF), um caso com suspeita de Síndrome de Cockayne e um com suspeita de Discinesia Ciliar Primária, ambas com um padrão de herança de autossômico recessivo, apresentaram duas variantes nos genes ERCC6 e DNAH11, respectivamente. No entanto, uma das variantes identificadas em cada um dos genes apresentou baixa frequência alélica (VAF<0,3) e baixa qualidade (Q<30), demandando uma confirmação ortogonal.Este trabalho teve como objetivo aplicar o sequenciamento de Sanger para a confirmação de variantes identificadas previamente por NGS que se mostraram abaixo da linha de corte estabelecida pela equipe do LBMMG/SRDR/IFF. Foram desenhados oligonucleotídeos específicos para amplificar, por meio da PCR, as regiões-alvo em que foram identificadas as variantes c.954_955insTTCT, no éxon 5 do gene ERCC6, e c.739G>T, no éxon 4 do gene DNAH11. Os produtos amplificados foram avaliados por meio de eletroforese em gel de agarose, purificados (High pure PCR purification Kit - Roche) e enviados para sequenciamento de Sanger (BigDye™ - Thermo). A análise dos eletroferogramas foi realizada no programa BioEdit, através da comparação com a sequência de referência dos respectivos genes. Através do sequenciamento de Sanger não foram identificadas as variantes, indicando que as mesmas seriam produtos de artefato da técnica de NGS. Portanto, em nenhum dos dois casos foi possível estabelecer o diagnóstico, considerando que apenas uma alteração estaria presente em cada gene, não sendo compatível com o padrão de herança de autossômico recessivo. O sequenciamento de Sanger permanece sendo um importante aliado ao diagnóstico de doenças raras, contribuindo para a identificação de resultados falso-positivos.

P-289 - AVALIAÇÃO DAS RESPOSTAS DOS CUIDADORES DE PACIENTES COM FENILCETONÚRIA AO QUESTIONÁRIO SOBRE QUALIDADE DE VIDA DA PESQUISA REDE RARAS NO SRTN-AM

DHALLYA ANDRESSA DA SILVA CRUZ (UFAM), SABRINA MACELY SOUZA DOS SANTOS (UFAM), VÂNIA MESQUITA GADELHA PRAZERES (UFRGS), LUCIANA COSTA PINTO DA SILVA (SECRETARIA MUNICIPAL DA SAÚDE DE SÃO PAULO), ISABELLA CRISTINA AMARAL DANTAS (UNIVERSIDADE NILTON LINS), LORENA MELO DE JESUS (UFAM), NATALIA DAYANE MOURA CARVALHO (UFAM), TÊMIS MARIA FÉLIX (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE)

A fenilcetonúria (PKU) é uma condição genética autossômica recessiva, um erro inato do metabolismo de aminoácidos, causada por diferentes tipos de mutações no gene PAH, responsável pela codificação da enzima fenilalanina-hidroxilase que metaboliza o aminoácido fenilalanina, impedindo sua conversão em tirosina. O tratamento é essencialmente dietético com uso de fórmula alimentar isenta de fenilalanina e dieta restrita em proteínas de origem animal e proteínas de alto valor biológico. A adesão ao tratamento é um desafio para o paciente e sua família, tanto pelo aspecto sociocultural quanto pelo econômico-financeiro. A dieta deve ser seguida pelo resto da vida, e os pacientes e familiares podem ter sua vida social e emocional afetadas pelo tratamento dietético rigoroso.Observar através das respostas aos questionários as condições emocionais que os cuidadores dos pacientes com fenilcetonúria estavam sentindo.Estudo prospectivo parte da Rede Nacional de Doenças Raras (RARAS), visando analisar a qualidade de vida dos cuidadores de pacientes com fenilcetonúria acompanhados na Policlínica Codajás, Manaus-AM, entre o período de novembro de 2021 até janeiro de 2022, através da Jornada Assistencial de Valor (JAV-RARAS), utilizando-se o sistema informatizado de apoio à gestão TPValue e aplicando o questionário sobre Qualidade de Vida SF 36. Para o presente resumo foram analisadas as respostas de 4 questionamentos: Você tem se sentido uma pessoa muito nervosa? / Você tem se sentido calmo ou tranquilo? / Você tem se sentido com muita energia? / Você tem se sentido demasiado abatido?No total, 10 cuidadores responderam a todas as perguntas sobre qualidade de vida SF 36. Quanto a pergunta “Você tem se sentido uma pessoa muito nervosa?” 50% marcou “Uma pequena parte do tempo”, 20% responderam “Nunca”, 10% “Todo Tempo”, 10% “A maior parte do tempo” e 10% “Alguma parte do tempo”. Ao mesmo tempo, sobre a pergunta “Você tem se sentido calmo ou tranquilo?”, 50% respondeu “A maior parte do tempo”, 20% “Uma pequena parte do tempo”, 10% “Todo Tempo”, 10% “Uma boa parte do tempo” e 10% “Alguma parte do tempo”. Já sobre a pergunta “Você tem se sentido com muita energia?”, 40% marcou “Uma pequena parte do tempo”, 20% “A maior parte do tempo”, 20% “Alguma parte do tempo”, 10% “Todo tempo” e 10% “Uma boa parte do tempo”. Em contrapartida, para a pergunta “Você tem se sentido demasiado abatido?” 60% respondeu “Nunca”, 20% “Uma pequena parte do tempo”, 10% “A maior parte do tempo” e 10% “Uma boa parte do tempo”.A maioria dos participantes não está nervosa ou preocupada, mas também não se sente enérgica. Isso sugere que os cuidadores compreendem e sabem lidar com a condição da fenilcetonúria, embora ainda enfrentem estressores do tratamento e da vida cotidiana. No SRTN-AM, a equipe inclui um psicólogo que atende a família desde a primeira consulta e está disponível para suporte, sendo considerado essencial no atendimento multiprofissional da fenilcetonúria.

P-290 - CHALLENGES TO IMPLEMENTING THE DETECTION OF GENETIC VARIANTS ASSOCIATED WITH CANCER RISK WITHIN THE SCOPE OF THE BRAZILIAN UNIFIED HEALTH SYSTEM

MARIA RAQUEL SANTOS CARVALHO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS), LETÍCIA DA CONCEIÇÃO BRAGA (INSTITUTO MÁRIO PENNA - LABORATÓRIO DE PESQUISA TRANSLACIONAL), BIANCA DUQUE (UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA), ANNAMARIA MASSAHUD RODRIGUES DOS SANTOS (INSTITUTO ORIZONTI, SANTA CASA DE BELO HORIZONTE, IPSEMG)

Over the past two decades, genetic variants in specific genes have been associated with an increased risk of developing specific types of familial cancers. In this context, the early detection of risk variants, before the onset of the disease, allows the establishment of individualized monitoring systems for individuals at risk and, in some cases, prophylactic measures or specific treatments. Early detection of neoplasms often allows curative treatments. The necessary legislation was created to include screening for genetic variants in the Brazilian Unified Health System (SUS) and in the supplementary health system. However, its implementation depends on assistance resources, which vary greatly between Brazilian states and municipalities. To assess this specific healthcare reality in Minas Gerais State, a first workshop was held in May 2023, bringing together professionals from different areas involved in these care processes (mastologists, clinical geneticists, molecular geneticists and bioinformaticians, representatives of laboratories that are developing detection and classification of genetic variants in MG, public health managers, nurses specialized in oncogenetics, representatives of family associations, among others). The limitations and demands for assistance that affect the molecular genetic diagnosis of the index cases and their families were discussed, using breast cancer as a model. As a result, differences emerged in the structuring of care for families with cancer, with a few services presenting the necessary care structure, lack of geneticists and need to qualify other specialists, lack of nurse navigators, lack of bioinformaticians, need to inform the general public. The first course of action was to publish a special issue of Mário Penna Journal, describing the different points of view that emerged from this workshop. The first symposium discussing the subject have already been held (Café com Ciência do Instituto Mário Penna) and the discussion of including the topic of Oncogenetics in Nursing courses has begun.The agenda of activities for 2024 foresees the holding of events, to increase the visibility of the topic among the specialized and general public and the follow-up of discussions with health managers, with a view to preparing professionals to work at the primary level of healthcare assistance in Minas Gerais.

P-291 - RELATO DE EXPERIÊNCIA DO PRIMEIRO SERVIÇO DE INTERDISCIPLINAR GENÉTICA CLÍNICA DA ZONA DA MATA MINEIRA

DÉBORA NOGUEIRA COELHO DIAS (NEOCLINICA ONCOLOGIA E GENETICA), LÍVIA MARIA SOBRINHO OLIVEIRA (NEOCLINICA ONCOLOGIA E GENETICA , UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS , UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRADE DO SUL), EDUARDA SILVA KINGMA FERNANDES (NEOCLINICA ONCOLOGIA E GENETICA), MARIA PAULA MISCOLI ESTEVAM (NEOCLINICA ONCOLOGIA E GENETICA), MONIQUE OLIVEIRA FREITAS (NEOCLINICA ONCOLOGIA E GENETICA), LETICIA DRUMOND DE ABREU GUIMARÃES (UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA), MILTON PRUDENTE (NEOCLINICA ONCOLOGIA E GENETICA)

Uma equipe especializada e interdisciplinar é fundamental na abordagem de pacientes com doenças raras, tais como anomalias congênitas, deficiência intelectual, síndrome de predisposição ao câncer hereditário e erros inatos do metabolismo, visto que essas condições, pela raridade, não são habitualmente vistas individualmente ou por equipes não especializadas. O atendimento integrado e interdisciplinar aos indivíduos com doenças raras tem a finalidade da diminuição da mortalidade e a contribuição para a redução de complicações associadas. No entanto, o número de profissionais qualificados e serviços que fornecem um atendimento multidisciplinar para pacientes com doenças raras é muito baixo tanto na rede pública como na rede privada. Trata-se de um estudo com abordagem descritiva que apresenta a experiência no atendimento do primeiro serviço privado interdisciplinar em genética clínica da zona da mata mineira, zona das vertentes e sul fluminense, composto por equipe abrangendo médicos geneticistas, médicos oncologistas, enfermeiras geneticistas, nutricionista, psicóloga, cirurgiã-dentista e bióloga doutora em genética. O Serviço de Genética Médica da Neoclínica Oncologia e Genética fica localizado na cidade de Juiz de Fora - MG, e iniciou-se no ano de 2017. São atendidos mensalmente cerca de 33 pacientes com demandas genéticas de todas as idades. Esse serviço de genética interdisciplinar atua em trabalho conjunto com as demais especialidades e com acompanhamento interdisciplinar de pacientes diagnosticados com síndromes de predisposição hereditária ao câncer e doenças raras. Hoje, atuam no serviço duas médicas geneticistas, duas enfermeiras, uma nutricionista, uma psicóloga, duas cirurgiãs-dentistas da área de estomatologia e patologia oral, e uma gestora bióloga especialista em genética humana. O objetivo é o atendimento integral do paciente, com reuniões periódicas para discussão dos casos, a relevância para cada área e as condutas seguintes. Também realizamos encaminhamentos de pacientes para outras especialidades, conforme necessidade e o acompanhamento é feito em conjunto com a equipe da clínica. Os testes genéticos moleculares de rastreio e diagnóstico são oferecidos na própria clínica em parceria com laboratórios nacionais e internacionais de referência. Além disso, a equipe está incorporada no meio acadêmico, sendo composto por doutoras, mestrandas e doutorandas na área da genética.Com o presente relato de experiência destacamos a importância da abordagem interdisciplinar no campo da genética. A relevância da cooperação de distintas especialidades médicas e a comunicação entre a equipe interdisciplinar para o direcionamento e acompanhamento dos pacientes. O entendimento profundo dos fatores genéticos envolvidos no diagnóstico de câncer e doenças raras é fundamental para o aprimoramento contínuo e elaboração de estratégias de prevenção, diagnóstico precoce e tratamento personalizado.

P-292 - LIVER AND LIPID OUTCOMES SHOW SUSTAINED OR CONTINUED IMPROVEMENT IN ADULTS AND CHILDREN WITH ACID SPHINGOMYELINASE DEFICIENCY TREATED WITH OLIPUDASE ALFA ENZYME REPLACEMENT THERAPY

ROBERTO GIUGLIANI (CASA DOS RAROS), BETH THURBERG (BETH THURBERG ORPHAN SCIENCE CONSULTING), JAYA GANESH (MOUNT SINAI SCHOOL OF MEDICINE), NATHALIE GUFFON (CENTRE DE RÉFÉRENCE DES MALADIES HÉRÉDITAIRES DU MÉTABOLISME), ROBIN LACHMANN (CHARLES DENT METABOLIC UNIT), EUGEN MENGEL (SPHINCS GMBH, INSTITUTE OF CLINICAL SCIENCE FOR LYSOSOMAL STORAGE DISORDERS), MAURIZIO SCARPA (REGIONAL COORDINATOR CENTRE FOR RARE DISEASES), MELISSA WASSERSTEIN (CHILDREN´S HOSPITAL AT MONTEFIORE), NICOLE ARMSTRONG (SANOFI), MONICA KUMAR (SANOFI)

Introduction: Acid sphingomyelinase deficiency (ASMD) is a progressive, multisystemic, and debilitating lysosomal storage disease. Sphingomyelin accumulation in liver, lungs, and other tissues leads to hepatosplenomegaly, pulmonary disease, liver dysfunction, and dyslipidemia in most patients. Liver disease is a primary cause of death. Olipudase alfa, intravenous recombinant human ASM (Sanofi), is approved in >40 countries for non-CNS manifestations of ASMD in adults and children. Methods: We report liver and lipid values at baseline and after 2 years of olipudase alfa treatment in ongoing clinical trials and extensions (NCT02004691, NCT02292654 NCT02004704, NCT01722526): ASCEND (35 adults), ASCEND-Peds (20 children), Phase 1b (5 adults, for whom 6.5 years of data are also available). We also report Spearman correlations between baseline liver volume and percent liver tissue area occupied by sphingomyelin in all adult patients (Phase 1b and ASCEND).Results: Liver biopsy data showed ~30% tissue area occupied by sphingomyelin at baseline in adult cohorts, with ~90% clearance after 0.5-1 years of olipudase alfa. Percent liver tissue area occupied by sphingomyelin correlated with liver volume in multiples of normal (r=0.48, P=0.0017). Mean baseline plasma lyso-sphingomyelin was >40 times normal in all three cohorts, with 6-month decreases of 8805,65% sustained over time. At baseline, most patients had hepatomegaly, low HDL cholesterol, high LDL cholesterol, and high triglycerides, approximately half had elevated liver transaminases. After 2 years of treatment, liver volumes in most patients were 8804,1.25 multiples of normal (mean reductions: 30% in ASCEND, 49% in ASCEND-Peds, 30% reduction in Phase 1b with 44% reduction after 6.5 years) and mean HDL cholesterol had increased 65% in ASCEND, 137% in ASCEND-Peds, and 115% in Phase 1b (171% increase at 6.5 years). Mean LDL cholesterol, triglycerides, and liver transaminases decreased in all cohorts within 1 year to normal/near-normal values, which were maintained over time. Spleen volume, respiratory function, disease biomarkers, and in children, height Z-scores, also improved with olipudase alfa treatment. Olipudase alfa was generally safe and well tolerated, most adverse events (AEs) were mild or moderate with no trial withdrawals due to drug-related AEs. Conclusion: Olipudase alfa treatment resulted in sustained improvements or normalization in liver and lipid parameters in adults and children with ASMD.

P-293 - HOMOZYGOUS P.ARG610DEL GENOTYPE IN ADULTS WITH ACID SPHINGOMYELINASE: IMPACT ON DISEASE BURDEN AND TREATMENT RESPONSE IN THE ASCEND TRIAL OF OLIPUDASE ALFA

ROBERTO GIUGLIANI (CASA DOS RAROS), MELISSA WASSERSTEIN (CHILDREN´S HOSPITAL AT MONTEFIORE), MONICA KUMAR (SANOFI), NICOLE ARMSTRONG (SANOFI), SEFIKA USLU (SANOFI), ARYA FIROOZAN (SANOFI), LISA UNDERHILL (SANOFI), ROBIN LACHMANN (CHARLES DENT METABOLIC UNIT)

Introduction: Acid sphingomyelinase deficiency is a debilitating, progressive, and under-recognized lysosomal storage disease caused by pathogenic variants in the SMPD1 gene that impair acid-sphingomyelinase activity. Resultant multi-organ sphingomyelin accumulation causes hepatosplenomegaly, respiratory impairment, dyslipidemia and in some patients, central nervous system (CNS) disease. Olipudase alfa (Sanofi), recombinant-human acid sphingomyelinase, was approved in 2021 as the first disease-specific treatment for non-CNS manifestations of ASMD. The best-characterized pathogenic variant in ASMD is the deletion of arginine at amino acid 610, considered neuroprotective in homozygous and heterozygous patients, and in homozygous patients, often associated with less severe somatic disease. Methods: To better understand the impact of this “protective” genotype, we compared baseline characteristics and treatment response in the 5 patients with homozygous p.Arg610del genotypes to the 31 patients without this genotype in the pivotal olipudase-alfa ASCEND trial (NCT02004691) using a mixed-model repeated-measure analysis with age at treatment initiation as a covariate.Results: Arg610del-homozygous patients had a significantly higher mean age of diagnosis (35 vs 15 years) and age at treatment initiation (45 vs 33 years). Baseline disease burden was comparable except for higher high resolution computed tomography (HRCT) ground glass appearance (GGA) score in p.Arg610del-homozygous patients. Trajectory of improvement with olipudase alfa was comparable. The p.Arg610del-homozygous cohort included the patient with the worst baseline GGA score (35-year-old) and the patient with the worst percent-predicted DLCO value (59-year-old). With treatment, the younger patient´s GGA score decreased from 3 to zero after 1 year and DLCO increased from 29% to 53% after 1.5 years. In contrast, DLCO in the older patient improved from 25% to 29% at 1.5 years, although treatment response was otherwise robust. Conclusion: This analysis suggests that although disease manifestations in p.Arg610del-homozygous ASMD patients may be less apparent or have later onset (resulting in later diagnosis), disease burden can be comparable to patients lacking this protective mutation, and earlier treatment may improve pulmonary outcome

P-294 - GUARITA INDIGENOUS TERRITORY: EXPLORING CLASSICAL GALACTOSEMIA AND BUILDING COLLABORATIVE PARTNERSHIPS

IDA VANESSA DOEDERLEIN SCHWARTZ (SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE (HCPA), DEPARTAMENTO DE GENÉTICA, UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL (UFRGS), INSTITUTO NACIONAL DE DOENÇAS RARAS (INRARAS)), MARIANA MARCANO-RUIZ (INSTITUTO NACIONAL DE DOENÇAS RARAS (INRARAS)), DÉVORA NATALIA RANDON (PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR, UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL (UFRGS)), HELEN DA ROSA SCHUCHMANN (INSTITUTO NACIONAL DE DOENÇAS RARAS (INRARAS)), LILIA FARRET (SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE (HCPA))

The Guarita Indigenous Territory (IT), located 461 km from the capital of Rio Grande do Sul, Brazil, is home to over 8,000 inhabitants, primarily from the Kaingang group. This vulnerable population has recently seen an alarming increase in diagnoses of classical galactosemia (CG), among other genetic conditions. CG is a rare inborn error of galactose metabolism that, without treatment, can lead to severe and life-threatening clinical manifestations. Developing effective healthcare policies for this population is imperative. Here we narrate the experience of the first expedition to the Guarita IT, aimed at establishing communication with the Kaingang community, providing comprehensive information about CG, and acquiring tools for planning and developing healthcare initiatives and future research by attentively listening and considering their specific health concerns. The expedition took place from April 15-19, 2024, with a group from the Federal University of Rio Grande do Sul, including Kaingang students, and the Clinical Hospital of Porto Alegre (HCPA), linked to the National Institute of Rare Diseases (InRaras). An assembly was convened during Indigenous Week, involving local authorities, healthcare professionals, and residents to exchange information and experiences. Graphic materials (folders and posters) about CG were distributed among the community, and three families of patients were interviewed, with nutritional formulas donated. The community´s reception was positive, culminating in their approval for the development of collaborative projects. The assembly provided valuable insights into their major needs and cultural perspectives on genetic conditions such as CG. During interviews, all families highlighted common challenges related to diagnosis and treatment: the significant time and distance required to reach the HCPA, unfamiliar concepts during medical consultations, and the city´s novel environment. Simultaneously, the vital role of onsite healthcare personnel (including Kaingang) became evident, serving as the primary contact and offering crucial insights into community needs for future collaborative research efforts. This expedition underscored the importance of proactive healthcare engagement for early diagnosis and treatment, integrating their culture while enhancing understanding of galactosemia in the Kaingang community.

P-295 - STRENGTHENING THE EVIDENCE: RAP1B GENE ASSOCIATION WITH SYNDROMIC THROMBOCYTOPENIA

GABRIELA DIAS (1DIAGNO769,STICOS DA AME769,RICA S.A., DASA), CLARISSA TORRESAN (1DIAGNO769,STICOS DA AME769,RICA S.A., DASA), MARIA CLAUDIA LUCIANO (1DIAGNO769,STICOS DA AME769,RICA S.A., DASA), DIANA SALAZAR (1DIAGNO769,STICOS DA AME769,RICA S.A., DASA), JOSELITO SOBREIRA (1DIAGNO769,STICOS DA AME769,RICA S.A., DASA), THEREZA LOUREIRO (1DIAGNO769,STICOS DA AME769,RICA S.A., DASA), DARINE VILLELA (1DIAGNO769,STICOS DA AME769,RICA S.A., DASA), ILANA ZALCBERG (1DIAGNO769,STICOS DA AME769,RICA S.A., DASA)

Syndromic thrombocytopenia encompasses a heterogeneous group of disorders characterized by both quantitative and qualitative defects of platelets, often accompanied by other malformations. The clinical manifestations of patients vary in severity, but bleeding is considered the main complication, which can lead to the development of other disorders such as hematological malignancies. Recently, heterozygous, de novo variants in RAP1B have been reported in five cases of syndromic thrombocytopenia. Here, we report an additional case of syndromic thrombocytopenia associated with a rare de novo variant in RAP1B. We present a case of a 2-year-old female patient with thrombocytopenia first observed at the age of 6 months. She has severe, persistent thrombocytopenia that is refractory to various therapies. The main phenotypic characteristics identified were hypertelorism, low ear implantation, and a broad forehead. Exome sequencing revealed a rare de novo heterozygous variant in the RAP1B gene (NM_001010942.3 c.178G>A p. (Gly60Arg)), classified as likely pathogenic. The RAP1B gene (OMIM: 179530) is associated with the clinical phenotype of syndromic constitutional thrombocytopenia. Currently, only a few genotype-phenotype associations have been described in the literature. The previously reported variants include c.35G>T (p.Gly12Val), c.176C>G (p.Ala59Gly), c.178G>C (p.Gly60Arg), c.35G>A (p.Gly12Glu), and c.178G>A (p.Gly60Arg). RAP1B is a member of the RAS superfamily of small GTPases involved in many cellular processes. Previous studies have shown a link between RAP1B activation and platelet function in humans and mice. Our case report shares the common phenotype of thrombocytopenia (HP: 0001873), suggesting the clinical relevance of this phenotype to variants in this region of the RAP1B gene. Notably, 4 out of 5 (80%) described variants in public genomic databases are located in exon 4, indicating that this exon may be particularly relevant to the clinical condition. Our data support that the RAP1B variant detected in our patient may contribute to the phenotype through dysregulation of the MEK/ERK pathway. The effects of variants in RAP1B explain the divergent phenotypes observed among patients. Nonetheless, further studies are required to understand better the correlation between genotype and phenotype.

P-296 - DISTÚRBIOS DE DIFERENCIAÇÃO SEXUAL NO AMBULATÓRIO DE GENÉTICA MÉDICA DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE RIBEIRÃO PRETO. UM ENFOQUE CLÍNICO, MOLECULAR, DIAGNÓSTICO, MULTIDISCIPLINAR E INCLUSIVO, DOS ÚLTIMOS DEZ ANOS DE ATENDIMENTO

GABRIELA VERA RODRIGUEZ (HCFMRP - USP), ESTER SILVEIRA RAMOS (HCFMRP - USP)

Objetivo: Desenvolver uma caracterização de coorte de pacientes com DDS com informações sobre os principais distúrbios de diferenciação sexual do Ambulatório de Intersexualidade Pediátrico do HC Criança e Adulto do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, dos últimos 10 anos. Foi realizado um estudo retrospectivo observacional baseado na análise de prontuários clínicos (eletrônicos e físicos) e registros familiares de pacientes dos ambulatórios de diferenciação sexual, pediátrico e adulto, onde foram incluídos, até o momento, 201 pacientes do ambulatório de intersexualidade pediátrico, e 96 pacientes do ambulatório de adulto (um total de 297 pacientes), atendidos nos últimos 10 anos (entre os períodos de março de 2013 até março de 2023). Como serviço de referencia para Distúrbios de Diferenciação Sexual (DDS) da região, sabemos que a primeira avaliação de um neonato com suspeita de DDS pode ser desafiadora. Em muitos casos, a ambigüidade genital é óbvia. No entanto, formas leves de DDS podem apresentar manifestações clínicas menos graves que desafiam a decisão de considerar o paciente como afetado por DDS. Este trabalho de mestrado procura trazer informações sobre o manejo dos pacientes com DDS no nosso ambulatório e compartilhar nossa experiencia ao longo dos últimos 10 anos com possibilidade de ampliação do trabalho e coleta de dados desde o começo do ambulatório em 1984. Resultado: Foram incluídos 120 pacientes do ambulatório pediátrico em esta primeira avaliação, com diagnósticos de Síndrome de Turner em 29,1%, Disgenesia gonadal em 11,7%, Síndrome de insensibilidade aos andrógenos em 5,8%, Hiperplasia Adrenal Congênita na forma clássica perdedora sal em 10,8%, entre os mais relevantes.A identificação, o diagnóstico e o manejo dos distúrbios de diferenciação sexual devem ser feitos por uma equipe multidisciplinar para oferecer o suporte necessário para o paciente e a família. Os exames moleculares ajudam a diferenciar e identificar aqueles casos no qual o fenótipo não é tão característico.

P-297 - A EXPERIÊNCIA DE ACADÊMICOS DE MEDICINA EM AÇÕES EXTENSIONISTAS VOLTADAS À IDENTIFICAÇÃO DO CÂNCER DE MAMA FAMILIAR

MATHEUS GABRIEL CASTRO BEZERRA (FACULDADE DE MEDICINA, UFMT), AMANDA HELENA LAMEIRO DIZ (FACULDADE DE MEDICINA, UFMT), ARTHUR NARDO KISSER (FACULDADE DE MEDICINA, UFMT), FERNANDA CRISTINA ARRUDA RODRIGUES (FACULDADE DE MEDICINA, UFMT), MARCIAL FRANCIS GALERA (DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA, FACULDADE DE MEDICINA, UFMT)

O câncer de mama é o segundo câncer mais incidente em mulheres no Brasil, sendo que cerca de 10% dos casos são hereditários. O câncer de mama familiar (OMIM 114480) possui um padrão de aparecimento diferente dos não-familiares, com faixa etária juvenil e com prognóstico de alta letalidade, por isso os métodos diagnósticos e terapêuticos são mais criteriosos e conservadores. A educação em saúde é um grande aliado na investigação precoce desses tumores, com destaque para as ações do Outubro Rosa a fim de popularizar a importância da mamografia para mulheres de 50 a 69 anos. Com o fortalecimento das ações preventivas, houve um aumento de mais de 13% das mamografias na principal faixa etária acometida, no entanto, não há divulgação nacional de mesmo impacto para vigilância dos casos de câncer de mama hereditário. Assim, este estudo busca relatar a experiência de acadêmicos de medicina em ações extensionistas voltadas à identificação do câncer de mama familiar.Trata-se de um estudo descritivo tipo relato de experiência, relacionado a ações do Outubro Rosa promovido por órgãos públicos de Cuiabá-MT. As atividades ocorreram durante o período de outubro de 2023, pelos discentes da Liga Acadêmica de Genética Médica da UFMT. Os locais das ações foram a Secretaria Municipal da Mulher de Cuiabá e a Delegacia Especializada de Defesa da Mulher de Mato Grosso. Foram realizadas rodas de conversa com aquelas presentes, atingindo um público de 30 mulheres de faixa etária variada de 18 a 60 anos.No desenvolvimento do presente projeto, foram realizadas 2 atividades educativas sobre a prevenção secundária do câncer de mama familiar. Os temas trabalhados foram a definição de câncer de mama, diferenças entre um caso hereditário e um não-hereditário, riscos da hereditariedade e a cirurgia redutora de risco. As ações educativas realizadas na Secretaria da Mulher e na Delegacia de Defesa da Mulher visaram à educação em saúde para a equipe e comunidade, a partir da abordagem dinâmica por meio de rodas de conversa, realçando a importância dos mecanismos de prevenção secundária e investigação diante dos sinais de alerta de casos de câncer familiar. Houve adesão das profissionais de ambos os órgãos e de mulheres que vieram para participar do evento sobre o Outubro Rosa. As ações foram realizadas em pequenos grupos, estabelecendo perguntas diretas para as mulheres sobre seus conhecimentos prévios sobre a temática e, a partir das respostas, era estabelecido um diálogo a fim de tornar o conhecimento acessível e possibilitar a troca de experiências. Essa atividade proporcionou a abordagem da genética e do câncer familiar para a população leiga, facilitando o entendimento sobre uma doença complexa, mas com formas efetivas de rastreamento e prevenção.Concluiu-se que as atividades de divulgação da prevenção secundária são de grande importância para os casos de câncer de mama familiar, ao desmistificar a genética e popularizar as formas de vigilância.

P-298 - DESAFIOS NO DIAGNÓSTICO E MANEJO DA DOENÇA DE TANGIER: UM ESTUDO DE CASO

ANA CECÍLIA MENEZES DE SIQUEIRA (INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROF FERNANDO FIGUEIRA), JOSELITO SOBREIRA FILHO (INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROF FERNANDO FIGUEIRA), MARIA CLARA FLORÊNCIO FREITAS (FACULDADE PERNAMBUCANA DE SAÚDE), LUIS FELIPE DE SIQUEIRA RIBEIRO (FACULDADE PERNAMBUCANA DE SAÚDE), GABRIELLE PARAÍSO CABRAL DE OLIVEIRA (FACULDADE PERNAMBUCANA DE SAÚDE), AIRES GONÇALVES DA COSTA PINTO (FACULDADE PERNAMBUCANA DE SAÚDE), ELANE MAYSA PARENTE RUFINO CECÍLIO (FACULDADE PERNAMBUCANA DE SAÚDE), GISELLE VASCONCELOS LIMA (FACULDADE PERNAMBUCANA DE SAÚDE), HELENA DE SÁ FERREIRA ARAÚJO (FACULDADE PERNAMBUCANA DE SAÚDE)

A doença de Tangier é uma condição genética com padrão de herança autossômica recessiva e foi descrita pela primeira vez em 1961, em irmãos da ilha de Tangier. Caracteriza-se pela deficiência grave ou ausência de lipoproteína de alta densidade (HDL) na circulação, resultando no acúmulo tecidual de ésteres de colesterol por todo o corpo, principalmente no sistema retículo-endotelial. Os principais sinais clínicos da doença incluem amígdalas amarelo-alaranjadas hiperplásicas, hepatoesplenomegalia, neuropatia periférica, opacidades corneanas e doença arterial coronariana. O diagnóstico da doença de Tangier é estabelecido em pacientes com níveis ausentes ou extremamente baixos de HDL-colesterol e apo A-I, e variantes bialélicas no gene ABCA1.Apresentamos o caso de uma menina de 3 anos, primeira filha de um casal consanguíneo, que deu entrada na emergência pediátrica com queixa principal de aumento do volume abdominal. Ao exame físico, observou-se linfonodomegalia cervical e aumento de fígado e baço à palpação. A ultrassonografia de abdome confirmou hepatoesplenomegalia, sem sinais de hipertensão portal. Foram realizadas pesquisas para esquistossomose e leishmaniose, ambas com resultados negativos. Na avaliação no Centro de Referência de Erros Inatos do Metabolismo do IMIP (CETREIM), foram realizadas investigações iniciais para Doença de Gaucher e Deficiência de Esfingomielinase Ácida, com resultados normais. Foi evidenciado um perfil lipídico alterado, com HDL de 4, LDL de 37 e Triglicérides de 159. Devido à possibilidade de doença metabólica, optou-se por realizar o sequenciamento completo do Exoma, o qual evidenciou uma variante ´novel´ em homozigose no gene ABCA1, c.2520G>A,p.(Trp840*), classificada como patogênica.O diagnóstico da doença de Tangier requer um alto índice de suspeição devido à sua raridade. A prevalência da doença foi identificada em 1 a cada 1.000.000 de pessoas, sendo descritos apenas cerca de 100 casos na literatura. Além dos achados clínicos que podem aparecer nas primeiras décadas, os valores sanguíneos continuam a ser pistas importantes para o diagnóstico. O paciente apresenta regularmente HDL baixo (menor que 5 mg/dl), além de colesterol plasmático total baixo (menor que 150 mg/dl) e nível normal ou elevado de triglicérides, com diminuição do nível de LDL. O padrão-ouro para o diagnóstico da doença de Tangier é o sequenciamento molecular do gene ABCA1.Devido à raridade da condição, há uma falta de ensaios clínicos randomizados sobre os benefícios a longo prazo de muitos medicamentos e do próprio tratamento da doença. No entanto, estudos indicam que quando os pacientes são diagnosticados e encaminhados precocemente para centros especializados no manejo desse distúrbio, os desfechos são melhorados.

P-300 - RELATO DE CASO DE DOENÇA DE BROWN VIALLETO VAN LAERE: UM DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE PARALISIA PONTOBULBAR EM LACTENTES

ANA CECÍLIA MENEZES DE SIQUEIRA (INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROF FERNANDO FIGUEIRA), JOSELITO SOBREIRA FILHO (INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROF FERNANDO FIGUEIRA), GABRIEL MACHADO DE ARAÚJO BATISTA (FACULDADE PERNAMBUCANA DE SAÚDE), LUIS FELIPE DE SIQUEIRA RIBEIRO (FACULDADE PERNAMBUCANA DE SAÚDE), GABRIELLE PARAÍSO CABRAL DE OLIVEIRA (FACULDADE PERNAMBUCANA DE SAÚDE), PEDRO JUST LEITE DA COSTA E SILVA (FACULDADE PERNAMBUCANA DE SAÚDE), LUCAS NÓBREGA DE PÁDUA WALFRIDO (FACULDADE PERNAMBUCANA DE SAÚDE), GISELLE VASCONCELOS LIMA (FACULDADE PERNAMBUCANA DE SAÚDE), HELENA DE SÁ FERREIRA ARAÚJO (FACULDADE PERNAMBUCANA DE SAÚDE), CAIO ANTHENOR BATISTA GUIMARÃES (FACULDADE PERNAMBUCANA DE SAÚDE)

A síndrome de Brown-Vialetto-Van Laere (SBVVL) é uma condição neurológica rara, caracterizada por paralisia pontobulbar progressiva e surdez neurossensorial. A SBVVL apresenta um padrão de herança genética autossômica recessiva, com variantes patogênicas nos genes SLC52A2 e SLC52A3, que são responsáveis por codificar transportadores de riboflavina. A deficiência de riboflavina leva à neuropatia motora e sensitiva, perda auditiva neurossensorial e paralisia bulbar. Sua incidência é desconhecida devido à raridade e ao subdiagnóstico, no entanto estima-se 1 caso em 1 milhão de habitantes, com proporção de 4:1 entre homens e mulheres.Apresentamos o caso de uma paciente do sexo feminino, 4 meses, filha de casal não consanguíneo e sem intercorrências no pré-natal. Nasceu de parto cesárea com 2.280kg, a termo. Aos 3 meses foi internada no IMIP por irritabilidade, febre persistente, hipotonia global, atraso no desenvolvimento e crises convulsivas. A investigação incluiu RM de crânio com espectroscopia evidenciando aumento de lipídio e lactato, sugerindo doença metabólica. Exames laboratoriais mostraram amônia elevada (314 µmol/L), em consequência, a dieta foi alterada para leite manipulado (FI + maltodextrina + azeite) e suplementação com L-carnitina resultando em melhora da irritabilidade e febre. Exames específicos para doença metabólica revelaram presença de ácidos orgânicos metilmalônico e etilmalônico. Ao exoma, foi evidenciada uma variante em homozigose no gene SLC52A2, c.383C , p.Ser128Leu confirmando o diagnóstico de SBVVL2.A SBVVL costuma se apresentar por hipoacusia, hipotonia global, febre e irritabilidade quando relacionada com faixas etárias maiores. O paciente relatado tem uma apresentação clínica atípica devido a faixa etária precoce, apresentando hipotonia global, irritabilidade e atraso no desenvolvimento. A RM de crânio com espectroscopia ao evidenciar aumento de lipídio e lactato associado ao hemograma e LCR que não mostrou sinais de infecção, direcionou o diagnóstico para doença metabólica.É possível associar a história clínica e exames complementares da paciente compatíveis com quadro de SBVVL2 e exame molecular ilustrando, uma variante em homozigose no gene SLC52A2, que em concomitância, confirma o diagnóstico. Além disso, é importante destacar que a síndrome deve fazer parte do diagnóstico diferencial de hipotonia e paralisia pontobulbar em lactentes, ainda que não acompanhada dos demais componentes da síndrome, em função da faixa etária.

P-301 - IMPLEMENTAÇÃO DE UM PROGRAMA DE MEDICINA GENÔMICA NO SUS: RELATO DA EXPERIÊNCIA DA ANÁLISE DE EXOMA PARA PACIENTES COM DEFICIÊNCIA INTELECTUAL NO HCPA.

OSVALDO ARTIGALÁS (HCPA), FERNANDA SPERB LUDWIG (HCPA), NUREYEV FERREIRA RODRIGUES (HCPA), MARIANA RODRIGUES BOTTON (HCPA), THAYNE WOYCINCK KOWALSKI (HCPA), LAVINIA SCHULER FACCINI (HCPA), ARTUR FRANCISCO SCHUMACHER SCHUH (HCPA), TEMIS MARIA FELIX (HCPA), MARIA LUIZA SARAIVA PEREIRA (HCPA), RICARDO MACHADO XAVIER (HCPA), FERNANDA SALES LUIZ VIANNA (HCPA), PATRICIA ASHTON PROLLA (HCPA), URSULA DA SILVEIRA MATTE (HCPA), JONAS ALEX MORALES SAUTE (HCPA)

A Medicina Genômica (MG) tem permitido avanços extraordinários na prática clínica, melhorando taxas diagnósticas, prognósticos e tratamentos. O sequenciamento do exoma (SE) é uma das técnicas de MG, com implementação recomendada na investigação de deficiência intelectual (DI) não-sindrômica em protocolo clínico e diretriz terapêutica (PCDT) do SUS. A existência deste PCDT e a habilitação do HCPA como Serviço de Referência em Doenças Raras (SRDR) tornou imperativa a implementação desta tecnologia na instituição. No entanto, questões financeiras e operacionais ainda necessitam ser estabelecidas para que a MG possa estar disponível de forma mais ampla. Aqui, relatamos nossa experiência na implementação da MG no HCPA, em nível assistencial e de forma autossustentável e continuada.Um Projeto de Desenvolvimento Institucional financiado com recursos da Diretoria de Pesquisa foi iniciado em 2021. No 1º ano, foi criado um grupo operacional que recebeu treinamento em análise de SE, sendo oferecidos cursos introdutórios em MG para o corpo clínico (voltados à aplicabilidade clínica dos testes). Um estudo comparativo de diferentes softwares de análise genômica foi realizado, com vistas à seleção do mais adequado para o projeto. A partir do 2º ano, além da contratualização de serviços de sequenciamento e software, foram estabelecidos protocolos operacionais de análise, bem como protocolos assistenciais para indicação de SE na investigação etiológica da DI. As coletas de pacientes com DI atendidos ambulatorialmente iniciaram em setembro de 2023.Até o momento, 66 casos foram incluídos e enviados para sequenciamento, com 50 análises completas. Resultados positivos (diagnóstico confirmado) foram estabelecidos em 22 casos (44%) e 15 (30%) tiveram resultados negativos (sem variantes patogênicas, provavelmente patogênicas ou VUS high). Em 13 (26%) foram identificadas VUS relacionadas ao caso, sendo 7 casos com indicação de segregação parental para reclassificação de variantes. Além disso, a presença de achados incidentais acionáveis ocorreu em 3 (6%) dos casos. A perspectiva atual, em fase avançada de implementação, é a conclusão de pelo menos 100 análises em 2024 e a previsão de mais 100 SE em 2025, com recursos assistenciais provenientes de APACs (Autorização de Procedimento Ambulatorial) vinculadas ao SRDR-HCPA.Apesar dos muitos desafios da implementação da MG no SUS, através de investimento institucional com recursos de pesquisa foi possível criar as condições para treinamento de equipe, disseminação do conhecimento, e implementação de uma nova tecnologia avançada que representou significativa resolutividade diagnóstica, acurácia prognóstica, e, em alguns casos, mudança terapêutica. As informações geradas permitiram transferir a tecnologia para a assistência no contexto do SUS, em um modelo que pode ser replicado por outros serviços de saúde.

P-302 - TYRER-CUZICK PARA IDENTIFICAR PACIENTES COM RISCO AUMENTADO PARA CÂNCER DE MAMA DURANTE O RASTREAMENTO MAMOGRÁFICO: UMA ESTRATÉGIA MULTIDISCIPLINAR

PAULO VICTOR ZATTAR RIBEIRO (HCFMRP-USP), TATIANE MENDES GONÇALVES DE OLIVEIRA (HCFMRP-USP), WILLIAN SIMÕES CLAGNAN (HCFMRP-USP), LARISSA RAQUEL MOURO MANDARANO (HCFMRP-USP), JOSÉ GALDINO (HCFMRP-USP), HÉLIO HUMBERTO ANGOTTI CARRARA (HCFMRP-USP), LISANDRA LETÍCIA PALARO (HCFMRP-USP), GABRIELA VERA RODRIGUEZ (HCFMRP-USP), VICTOR EVANGELISTA DE FARIA FERRAZ (HCFMRP-USP)

Atualmente a identificação de pacientes com síndrome de predisposição ao câncer de mama e ovário hereditário ocorre de forma eventual por meio de suspeita clínica, com base em histórico pessoal e familiar. Não há uma estratégia populacional definida para identificação de pacientes com alto risco que se podem beneficiar de um rastreamento complementar à mamografia com ressonância magnética de mamas . O momento de realização do exame mamográfico é uma oportunidade para selecionar as mulheres com maior risco de desenvolver câncer de mama ao longo da vida. O Tyrer-Cuzick é um modelo matemático de fácil aplicação e disponibilidade, recomendado pelo NCCN, que utiliza informações clínicas, resultados histopatológicos prévios e densidade mamária para estimar risco de câncer de mama em pacientes sem história pessoal de câncer de mama. Em um hospital público de alta complexidade no interior de São Paulo, são avaliadas cerca de 500 mamografias mensais. Os exames, de acordo com a demanda, são solicitados por mastologistas, clínicos gerais e ginecologistas. Após reunião multidisciplinar envolvendo os setores de Mastologia, Radiologia e Genética Clínica, estruturou-se um protocolo que se consistiu em: 1) Inclusão no pedido de mamografia de informe solicitando que a paciente compareça ao serviço de mamografia com as informações necessárias para o preenchimento do modelo matemático. 2) Realização de entrevista pela tecnóloga para obtenção e anotação das informações pertinentes ao exame mamográfico e preenchimento do modelo matemático aplicação do cálculo do risco de desenvolver câncer de mama ao longo da vida pelo modelo Tyrer-Cuzick realizado pelo radiologista.Pacientes identificadas com risco maior que 20% são esclarecidas pelo médico radiologista e é oferecida avaliação específica em em um ambulatório do serviço de genética médica, GMAR (Genética Mastológica de Alto Risco). Neste ambulatório, a equipe de genética médica avalia o paciente clinicamente, ratifica o cálculo do Tyrer Cuzick e aplica outro modelo matemático, o Can-Risk. A avaliação determina uma de três possíveis condutas: 1) Pacientes com alto risco ou perfil clínico de síndromes identificáveis, são encaminhados para caso novo no ambulatório de aconselhamento genético do câncer. 2) Pacientes identificados com alto risco, sem síndrome definida ou que não desejam realizar teste diagnóstico genético, são encaminhados para a rede com orientações para exames periódicos para rastreamento de alto risco para câncer de mama. 3) Pacientes que não confirmaram alto risco seguem para rede com orientações do rastreamento risco populacional para câncer de mama. Tyrer-Cuzick utilizado durante a mamografia de rotina pode ser uma ferramenta adequada para identificar mulheres com possível risco aumentado de câncer de mama. Essa estratégia multidisciplinar pode aprimorar o rastreamento específico deste subgrupo de mulheres contribuindo para diagnóstico precoce do câncer de mama.

P-303 - APRIMORAMENTO DO NÍVEL DE ENTENDIMENTO SOBRE A TRIAGEM GENÉTICA NO PRÉ NATAL : UMA AÇÃO EM SAÚDE POR MEIO DE UM CARTILHA PARA GESTANTES

LOUISE LAPAGESSE CAMARGO PINTO (HOSPITAL INFANTIL JOANA DE GUSMAO), JÚLIA LISBÔA RAMOS DOS SANTOS (UNIVERSIDADE DO SUL DE SANTA CATARINA), MARIA LUIZA ATAIDE CARDOSO (UNIVERSIDADE DO SUL DE SANTA CATARINA), ANATHALIA NUNES PEREIRA (UNIVERSIDADE DO SUL DE SANTA CATARINA), TAMIRES DOS SANTOS CICHELLA (UNIVERSIDADE DO SUL DE SANTA CATARINA), GUSTAVO JOHANN TIERLING (UNIVERSIDADE DO SUL DE SANTA CATARINA), AMÁBILE HILLESHEIM SCHARF (UNIVERSIDADE DO SUL DE SANTA CATARINA)

As malformações congênitas afetam cerca de 5% dos recém nascidos. Grande parte das malformações congênitas possuem fatores evitáveis como exposição ao álcool, drogas ou medicamentos. No entanto, sabemos que inúmeras gestações não são planejadas e, assim, ações de prevenção primária são impossibilitadas. Reconhecemos que um acompanhamento pré natal adequado é fundamental para garantir a saúde do binômio mãe-bebê. Porém, os riscos atrelados à uma gestação sem acompanhamento adequado e os benefícios e motivos da realização dos exames de triagem, são desconhecidos para muitas gestantes. Dessa forma, acreditamos que a elaboração de uma cartilha com informações sobre exames genéticos e outros exames de triagem, disponíveis em acompanhamento pré-natal do Sistema Único de Saúde (SUS), poderá ter impacto na prevenção secundária das malformações congênitas.Tendo como objetivo a elaboração de uma cartilha sobre testes de triagem realizados no pré natal através do SUS, buscando aprimorar os conhecimentos de genética entre os profissionais de saúde da Atenção Primária e disseminar informações às futuras mães que utilizam a saúde pública, foi realizado estudo descritivo com revisão da literatura. Foi elaborado um guia informativo direcionado a gestantes sobre os testes de triagem, em especial os relacionados a doenças genéticas, disponíveis no acompanhamento pré-natal da rede pública. As informações contidas no material abordam todos os níveis de prevenção: primária, secundária e terciária. Inicialmente disponível em meio digital, a distribuição de material físico em Unidades Básicas de Saúde está sendo discutida com o órgão público responsável. Devido à escassez de informações a respeito das malformações congênitas e seu seguimento no pré natal se faz de suma importância a elaboração de uma cartilha, sendo imprescindível que informações e ações de prevenção estejam ao alcance de todas as mulheres em idade fértil. Através desse documento, buscamos ampliar o conhecimento sobre aconselhamento genético e doenças raras dos profissionais da Unidade Básica de Saúde e da população geral, garantindo o acompanhamento adequado das gestantes.

P-304 - LERI-WEILL DYSCHONDROSTEOSIS: A CLINICAL CASE OF CHROMOSOMAL REARRANGEMENT.

MARIA CLAUDIA LUCIANO (INSTITUTO DO CÂNCER DO CEARÁ/HOSPITAL HAROLDO JUAÇABA), CLARISSA GONDIM PICANÇO ALBUQUERQUE (INSTITUTO DO CÂNCER DO CEARÁ/HOSPITAL HAROLDO JUAÇABA)

Leri-Weill dyschondrosteosis (LWD) is a skeletal dysplasia marked by disproportionate short stature and the characteristic Madelung wrist deformity (OMIM:127300) primarily associated with gene SHOX. The gene SHOX belongs to the paired homeobox family in region 1 (PAR1) of the X and Y chromosomes. Defects in this gene are associated with growth retardation and the short stature phenotype of Turner syndrome patients (NCBI Gene: 6473). CASE: The chromosomal microarray (a-CGH) test was requested to investigate a patient aged five and eight months with a short stature phenotype, apparent macrocephaly, and low nasal bridge. The previous karyotype showed the addition of the short arm of the X chromosome, and the a-CGH requested further investigation. The a-CGH genetic test identified two copy number variations (CNV), a 2.1 Mb microdeletion in Xp22.33 involving 19 genes, including the SHOX gene. Partially overlapping deletions in this interval were described (ClinVar ID:816259, 441781, 816242, 441807) and classified as pathogenic. Additionally, a duplication in Yq11.21q11.23 of approximately 11.7 Mb involving 62 genes was identified. Partially overlapping duplications were described (ClinVar ID:155354) and classified as likely pathogenic.Co-occurrence of genomic imbalances was previously reported in a girl with similar phenotypes. The case report indicated duplications on Xp22.1 flanking the SHOX coding sequence and involving its regulatory regions and another duplication (1.6-2.5Mb) on 15q25.2 (PMID: 30626445). Others CNVs residing outside the SHOX enhancer region (PMID: 34811950) and SHOX far-downstream or cis-regulatory nucleotide variants (PMID: 31228230) are also associated with Short Stature and LWD. Another case indicates a local translocation of fragment Yq11.218209,q11.23 in male patients with clinical manifestations of growth retardation, developmental delay, partial ichthyosis, and facial dysmorphism PMID: 11522244 and a fetus in the prenatal investigation (PMID: 29257243). Additionally, the duplication in the region Yq11.21q11.23 has been reported in a study describing high-level mosaicism for 45, X in 45,X/46, and XY in a pregnancy (PMID: 35779924), indicating several genomics imbalances in these genes intervals. The genotype-phenotype correlation is essential to understanding the patient´s condition. Identifying two copy number variations (CNVs) sheds light on the molecular basis of the patient´s short stature phenotype. The co-occurrence of these genomic imbalances underscores the complexity of genetic disorders and highlights the significance of comprehensive genetic testing in elucidating the underlying mechanisms of rare phenotypes. Furthermore, the association of these CNVs with known syndromes such as LWD emphasizes the clinical relevance of genotype-phenotype correlations in the current guiding patient management and genetic counseling.

P-305 - APLICATIVO DE IDENTIFICAÇÃO DE DOENÇAS GENÉTICAS RARAS E CONDUTAS MÉDICAS ASSOCIADAS

MARCUS VINICIUS CARDOSO MATOS SILVA (UNEX), LAURA BEATRIZ CHAGAS SOARES SILVA (UNEX), NATÁLYA DUARTE ROCHA DE LIMA MONTEIRO (UNEX), MATHEUS MAGALHÃES ROCHA (UNEX), CAMILLA LEAL DE SOUZA CAJUI (UNEX), MONNA LOPES DE ARAÚJO (UNEX), ALICE OLIVEIRA DE ALMEIDA (UNEX), BRENO MAGALHÃES NEVES (UNEX), LUINE MARIE FONTOURA ARAÚJO (UNEX), FERNANDO GASSMANN FIGUEIREDO (UEFS), CHRISTIANO MENDES CHAGAS (UNIFAN), GEAN PAULO TRABUCO LIMA (UNIFAN), CARLOS DANILO CARDOSO MATOS SILVA (UNEX), RAQUEL MASCARENHAS FREITAS (UNEX), KAMILLA FONSECA DE SOUZA AMBROSI TOSTA (UNEX)

As doenças genéticas raras (DGRs) são as principais causas de mortalidade infantil e representam desafios para diagnósticos significativos. A realização precoce de testes genéticos oferece benefícios evidentes, como a redução do tempo necessário para obter uma detecção precisa, permitindo uma escolha mais eficaz de intervenções terapêuticas e contribuindo para a redução dos custos de saúde. Apesar da riqueza de informações genéticas disponíveis atualmente, ainda há uma grande lacuna na formação médica no que tange ao diagnóstico e ao manejo acerca de DGRs, corroborando, deste modo, para a necessidade da criação de fluxos e condutas médicas adequadas frente aos portadores. Reiterando a proposta de unir inovação tecnológica e saúde, o objetivo deste relato de experiência é descrever a implantação de um aplicativo para apoio aos profissionais de saúde na correta interpretação dos exames clínicos e complementares para diagnóstico destas DGRs, diante da relevância dessa tecnologia como plataforma de interesse para o aprimoramento profissional e da escassez de oferta de soluções com este propósito.O aplicativo foi desenvolvido em uma lógica sequencial, obedecendo uma linha de prioridades que fornece ao usuário alternativas de cadastramento do paciente, seleções de sinais e sintomas, além de uma pontuação de acordo com a escala de achados clínicos que sugerem possíveis DGRs e sinalizam para alguns exames complementares disponíveis para realização de um diagnóstico diferencial. Desta forma, foi necessário criar um dashboard(painel) conectado a uma base de dados elaborada em PHP com MySQL através de informações acuradas pela equipe na plataforma NCBI sobre diversas DGRs e sua sintomatologia.Por serem patologias de quadro clínico variável e de difícil detecção fez-se necessário o uso do aplicativo construído para auxiliar na detecção precoce de três portadores de DGRs atendidos pela equipe, uma que possuía a Doença de Tay-Sachs, a outra com a Síndrome de Miller-Dieker e, por fim, uma tinha a Síndrome de Aicardi, sendo que através deste aplicativo foi possível correlacionar os achados clínicos encontrados nestes pacientes conforme disponível na literatura científica e escolher os exames complementares mais acurados já elencados no aplicativo, além de reforçar a necessidade de disponibilização e acessibilidade a testes genéticos para investigação de mutações gênicas específicas para um diagnóstico assertivo, um tratamento adequado e a melhoria da qualidade de vida destes portadores.O presente aplicativo desenvolvido atua como estratégia complementar de assistência, fortalecendo as práticas de educação continuada e proporcionando maior segurança à prática clínica, além de determinações vigentes que envolvem o diagnóstico com maior agilidade e centralização de informações sobre DGRs. Há também a necessidade de iniciativas de divulgação do aplicativo em ambientes educacionais e assistenciais para ampliar o impacto na política pública de controle destas doenças.

P-306 - OBSTÁCULOS NO DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA ABETALIPOPROTEINEMIA

ANA CECÍLIA MENEZES DE SIQUEIRA (INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROFESSOR FERNANDO FIGUEIRA), LUCAS NÓBREGA DE PÁDUA WALFRIDO (FACULDADE PERNAMBUCANA DE SAÚDE), LUÍS FELIPE DE SIQUEIRA RIBEIRO (FACULDADE PERNAMBUCANA DE SAÚDE), MARCELLA PEREIRA DOS SANTOS DE MIRANDA CASTRO (FACULDADE PERNAMBUCANA DE SAÚDE), ISADORA WANDERLEY FERREIRA (FACULDADE PERNAMBUCANA DE SAÚDE), CAIO ANTHENOR BATISTA GUIMARÃES (FACULDADE PERNAMBUCANA DE SAÚDE), MARTINA LÚCIA DE SOUZA ARAÚJO (INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROFESSOR FERNANDO FIGUEIRA), VICTOR FERNANDO LIMA DA SILVA (INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROFESSOR FERNANDO FIGUEIRA), GISELLE VASCONCELOS LIMA (FACULDADE PERNAMBUCANA DE SAÚDE), MARIA CLARA FLORÊNCIO DE FREITAS (FACULDADE PERNAMBUCANA DE SAÚDE), JOSELITO SOBREIRA FILHO (INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROFESSOR FERNANDO FIGUEIRA), GABRIEL MACHADO DE ARAÚJO BATISTA (FACULDADE PERNAMBUCANA DE SAÚDE), ELANE MAYSA PARENTE RUFINO CECÍLIO (FACULDADE PERNAMBUCANA DE SAÚDE), HELENA DE SÁ FERREIRA ARAÚJO (FACULDADE PERNAMBUCANA DE SAÚDE), AIRES GONÇALVES DA COSTA PINTO (FACULDADE PERNAMBUCANA DE SAÚDE)

A abetalipoproteinemia (ABL) é uma condição com padrão autossômica recessiva caracterizada por baixos níveis de colesterol total, triglicerídeos, apo B, VLDL e LDL. A doença ocorre por variantes patogênicas no gene MTTP, prejudicando a formação e liberação da apo B, afetando o transporte de lipídios e vitaminas lipossolúveis. Sintomas iniciais incluem esteatorreia, déficit no desenvolvimento ponderal, má absorção de lipídios e hepatomegalia. O acometimento neurológico tende a surgir mais tardiamente.Relatamos o quadro de um paciente do sexo masculino, 4 anos, filho de casal consanguíneo, com história de atraso do desenvolvimento, levado para investigação por déficit de crescimento e diarreia crônica. Ao exame apresentou blefaroptose direita, hepatomegalia e sopro sistólico secundário à anemia. Pesava 9,8 kg, 71 cm de estatura, PC de 48 cm, USG de abdome mostrava hepatomegalia com aumento difuso da ecogenicidade e enzimas hepáticas alteradas. Evolui com melhora da diarreia após excluir leite e derivados da dieta, porém manteve dificuldade no ganho de peso e estatura, além de distensão abdominal. Com 13 anos de idade abriu quadro de ataxia, disbasia e quedas frequentes, mantendo baixo peso e estatura, mas com avaliação endocrinológica normal. Enzimas hepáticas apresentaram aumento progressivo, apesar da ausência de hepatomegalia. Com 24 anos parou de deambular e apresentava blefaroptose bilateral, oftalmoplegia, ataxia global, hipotonia apendicular e reflexos osteotendíneos 3+/4+. Na ocasião, enzimas hepáticas subiram, acompanhadas por ceruloplasmina baixa e perfil lipídico alterado. Solicitadas dosagens de lipoproteínas A e B com valores baixos. Realizado o sequenciamento completo do exoma com análise de CNV, sendo observada deleção em homozigose com tamanho aproximado de 11,5kb (chr4:100522758-100534297) que envolve os éxons 11-16 do gene MTTP, classificada como patogênica, confirmando o diagnóstico de ABL. Iniciada reposição de vitaminas B12, A, D e E, apresentou melhora importante dos sintomas.A ABL causa prejuízo na formação e na liberação da apolipoproteína B, o que resulta na falha de secreção e transporte de lipídios e vitaminas lipossolúveis. O diagnóstico dela é baseado na sintomatologia, no esfregaço de sangue periférico, perfil lipídico e testes moleculares do gene MTTP ou dosagem de apo B. O tratamento envolve dieta e reposição de vitaminas. Sem ele, a ABL pode progredir causando degeneração neurológica irreversível. Se tratada de forma precoce, entretanto, o prognóstico é bom, com expectativa de vida próxima à da normalidade.O caso traz à luz a discussão sobre o reconhecimento e a terapêutica do quadro insidioso e raro da ABL, evidenciando a forma como as alterações provocadas por ela evoluem para quadros mais danosos de acometimento neurológico no decorrer da história natural da mesma na vida do portador e como o tratamento dessas deficiências vitamínicas podem melhorar significativamente a qualidade de vida deste.

P-307 - LIGA ACADÊMICA DE GENÉTICA MÉDICA E GENÔMICA: A BUSCA PELA GENÉTICA COMUNITARIA EM FOZ DO IGUAÇU

CATHERINE ALEJANDRA MOLINA SOMOZA (UNIVERSIDADE FEDERAL DA INTEGRAÇÃO LATINO-AMERICANA (UNILA)), ALESSANDRA PAWELEC DA SILVA (UNIVERSIDADE FEDERAL DA INTEGRAÇÃO LATINO-AMERICANA (UNILA)), MARIA CLAUDIA GROSS (UNIVERSIDADE FEDERAL DA INTEGRAÇÃO LATINO-AMERICANA (UNILA))

Nos cursos de graduação das áreas da saúde, o estudo da genética e da genômica é fundamental para a compreensão dos determinantes biológicos do binômio saúde-doença, as técnicas de sequenciamento do DNA e o aconselhamento genético no setor primário em saúde. Isso se dá, especialmente, porque com o melhor controle das causas ambientais, as doenças genéticas e as malformações congênitas cada vez ganham mais destaque como fatores de morbidade e mortalidade, assim como cada vez se reconhece mais a importância da base genética para as doenças comuns. Portanto, é emergente a necessidade da integração da genética na Atenção Primária à Saúde (APS) para se desenvolver ações de prevenção e controle, assim como facilitar o acesso da comunidade aos cuidados de saúde com base no conhecimento sobre a genética. Neste contexto, as Ligas Acadêmicas apresentam um papel-chave, pois têm por finalidade complementar a formação acadêmica em uma área específica do campo da saúde, por meio de atividades que atendam os princípios do tripé universitário de ensino, pesquisa e extensão. A Liga Acadêmica de Genética Médica e Genômica buscou apoiar o estudo de questões de vanguarda relacionadas a doenças genéticas, hereditariedade, farmacogenética, ética, técnicas laboratoriais, dentre outras, bem como atividades acadêmicas que fomentassem o conhecimento da área da genética nos alunos para que pudessem futuramente atuar como profissionais capacitados. Para isso, discentes, docentes, profissionais e comunidade em geral que tivessem interesse na área tiveram encontros regulares via Google Meet, onde tiveram a oportunidade de produzir, compartilhar e apresentar seus conhecimentos sobre diversos temas relacionados à genética, que são base para a genética comunitária. Estes conhecimentos gerados foram utilizados para a criação de materiais educativos para o público em geral e veiculados em diferentes redes sociais. Desde o 2021 a liga acadêmica tem realizado mais de30 aulas junto com os acadêmicos sobre doenças genéticas raras, abordagem inicial do paciente com doença genéticas, conceitos básicos sobre genética, etc. Para a divulgação de informações relacionadas aos temas discutidos nos encontros foram utilizados recursos tecnológicos e criada uma página no Facebook, denominada LINEAGE-UNILA, e outra no Instagram, a @lineage_unila, sendo está a plataforma com maior público, com mais de 354 seguidores. Pode-se observar que a liga acadêmica ajudou na integração entre os alunos dos diferentes cursos dentro da universidade e ampliou possibilidades de trocas de conhecimento ao receber discentes da tríplice fronteira e de outras universidades do Brasil. Visualizou-se uma transposição do conhecimento universitário para a comunidade mediante as postagens nos meios digitas, fomentando assim os princípios da genética comunitária.

P-308 - MUTAÇÃO GENÉTICA BRCA 1 EM SEXO MASCULINO GERA POROCARCINOMA: ABORDAGEM DE CASO

JÚLIA COSTA DE OLIVEIRA LIMA (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ (UNIC)), IZABEL ANIA MAGALHÃES DE SÁ (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ (UNIC)), NATÁLIA GOMES RODRIGUES (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ (UNIC)), GABRIELA VIANA SALES (UNIVERSIDADE DE CUIABÁ (UNIC)), LUCAS VIANA SALES (CENTRO UNIVERSITÁRIO ESTÁCIO DO PANTANAL (FAPAN))

Na década de 1970, Mary-Claire King foi a primeira pesquisadora a reconhecer que o câncer de mama e ovário hereditários poderiam estar relacionados a mutações de um mesmo gene. Em 1990, ela e seu grupo de estudo na Universidade da Califórnia identificaram o gene BRCA1. Com isso, se reconheceu como uma das fundadoras da oncogenética. Após 5 décadas de estudos na oncogenética, evidenciou que os genes BRCA1 e BRCA2 estão envolvidos em ambos os sexos, essas mutações codificam proteínas envolvidas no reparo do DNA e estão associados a um risco aumentado de câncer de mama, próstata, pâncreas, entre outros. Apesar de o câncer de mama ser raro no sexo masculino em comparação com o feminino, quando associado aos genes BRCA1 e BRCA2, é necessário a realização do teste genético com o intuito de identificar o risco elevado de desenvolvimento da patologia.Pesquisa qualitativa, descritiva do tipo estudo de caso de um homem com mutação de BRCA1 sobrevivente após diagnóstico de Porocarcinoma. A coleta e ánalise dos dados foi realizada em 2024 pelo prontuário da Oncomed (Cuiabá-MT)..B.C, 76 anos, do sexo masculino, natural e procedente de Cuiabá-MT, relata que há 1 ano sua irmã foi diagnosticada com câncer de mama e devido sua preocupação realizou teste genético, o qual comprovou ser portador de BRCA1. Durante atendimento, receoso com a possibilidade de ser um câncer hereditário refere que há 1 mês notou saída de líquido em região mamilar direita. Realizado exame físico em ambas as mamas, evidenciou-se nódulo em mamilo direito, com saída de secreção durante a palpação. Ao realizar biopsia na região, evidenciou-se cavidade contendo material pastoso de cor esbranquiçada 1B medindo (1,5x1,0x0,8 cm), concluindo uma neoplasia sólido cística de aspecto anexial caracterizada pela proliferação de células volumosas, poligonais, com citoplasma amplo, finamente eosinofilico, núcleo arredondado a oval, com inúmeras figuras de mitoses típicas e atípicas, dispostas em arranjo sólido papilífero com espaços císticos, margens de ressecção cirúrgicas livres de comprometimento neoplásico. Durante retorno, foi proposto mastectomia preventiva devido a hipótese diagnostica ser um Porocarcinoma e de ser portador de mutação no gene BRCA1, reduzindo assim as chances do tumor apresentar bilateralidade e afetar outros sistemas. Após 2 meses do procedimento, paciente retornou ao mastologista com relatório anatomopatológico do fragmento do tecido mamário medindo (5,5x3,7x1,8cm) com área de aspecto cístico medindo (0,6x0,6cm) evidenciando margens cirúrgicas super, inferior, medial e lateral livres de lesão, com intensa reação granulomatosa de tipo “corpo estranho e reação fibroblástica reacional associada”. Paciente, apresenta boas condições clínicas e segue em acompanhamento ambulatorial.A realização do teste genético BRCA1 e/ou BRCA2 em pacientes com história familiar se tornou necessário para a terapêutica do Porocarcinoma e das neoplasias que a mutação dos genes pode causar.

P-309 - EXPERIÊNCIA DE UM AMBULATÓRIO DE MEDICINA FETAL NO SUS - SERVIÇO DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE RIBEIRÃO PRETO

CAROLINA ALMEIDA SILVA BALLUZ (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO – UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO (HCFMRP-USP)), ALESSANDRA CRISTINA MARCOLIN (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO – UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO (HCFMRP-USP))

As Anomalias Congênitas são qualquer anormalidade que afetem a estrutura/função corporal presente desde o nascimento, relacionadas à alteração genética ou não. O diagnóstico de AC gera grande impacto pelo risco de diminuição da sobrevida fetal e consequentemente leva a um importante estresse psicológico para os pais. Dentre as causas genéticas de AC, as aneuploidias são as mais comumente identificadas durante o pré-natal, especialmente as trissomias 13, 18 e 21. Objetivos: Descrever o o serviço do ambulatório de Medicina Fetal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HCFMRP-USP), realização de cariótipos fetais, e o papel da equipe multiprofissional, e especialmente do médico geneticista, durante o pré-natal de alto risco. Metodologia: Estudo descritivo observacional sobre o fluxo de atendimento de pacientes em ambulatório de Medicina Fetal no SUS. O presente estudo considerou as pacientes atendidas neste ambulatório que tinham indicação de realização de cariótipo fetal (aumento de translucência nucal, malformações fetais, histórico familiar) e que aceitaram a realização do exame.Durante o período de 2019 a 2024 foram realizados 113 cariótipos provenientes de amostras de amniocentese. Destas, 2 amostras estavam sem resultado disponível. No total, 44 cariótipos apresentaram resultado alterado. Foram identificados 32 fetos com trissomias livres dos cromossomos 18 (13 casos), do 13 (7 casos) e 21 (12 casos). Haviam 3 casos de Síndrome de Turner (com cariótipo 45,X em 20 metáfases). Em relação a trissomias dos cromossomos sexuais, foram vistos 2 casos: 47,XXX e 47,XYY. Foi identificado ainda 1 caso de síndrome de Pallister-Killian. Outros 4 casos com achados diferentes: 1 caso de translocação robertsoniana entre cromossomo 17 e 18, 2 casos de translocações associadas a cromossomo extra resultando em trissomias, e 1 caso de material adicional do cromossomo 18, decorrente de translocação materna, 2 cariótipos retornaram com resultado de tetraploidia, porém considerados erros de análise in vitro. A equipe multiprofissional composta por médicos obstetras, especialistas em ultrassonografia, psicólogo, enfermeiros, neonatologista, cardiopediatra e médico geneticista, permite uma ampla discussão dos casos visando a melhor abordagem para o binômio materno-fetal. O serviço oferece consulta com equipe da pediatria e médico geneticista, em que são explicados os cuidados durante o parto, e também permite o alinhamento das expectativas quanto ao tempo de internação hospitalar, interação com o bebê, e inicia o diálogo de cuidados paliativos quando necessário. A possibilidade de realizar cariótipo fetal permite um aconselhamento genético direcionado, fornecendo as informações corretas quanto ao diagnóstico etiológico, prognóstico, terapêuticas e risco de recorrência familiar, possibilitando planejamento reprodutivo futuro e a tomada de decisões de forma autônoma durante todo o período perinatal.

P-310 - VARIABILIDADE INTRA-FAMILIAL NA PERDA DA DEAMBULAÇÃO E DELEÇÃO DOS EXONS 3-7 DO GENE DMD: UM ACHADO INESPERADO

MARIA DO CARMO DE DE SOUZA RODRIGUES (HUCAM), LAUZIENE SOARES (UFES), ANA LUCIA PEREIRA DOS SANTOS BARBIRATO (HUCAM), MAYLA CRISTINE FORTUNATA SILVA (UFES), ANNIE DA SILVA TORRES (UFES), MARIA RITA DOS SANTOS E PASSOS BUENO (UNIFESP), FLÁVIA IMBROISI VALLE ERRERA (UFES)

As Distrofias Musculares com herança recessiva ligada ao X (Duchenne - DMD, OMIM 310200 e Becker - DMB, OMIM 300376), são causadas por mutações no gene DMD (Xp21.2-p21.1), que codifica a proteína Distrofina. Cursam com fraqueza muscular proximal progressiva, quedas frequentes, perda da deambulação (LoA) e óbito por comprometimento cardiorrespiratório. DMD, a forma mais grave, tem início entre 2-5 anos, LoA na adolescência e óbito entre 18-25 anos, DMB, de curso mais benigno, LoA mais tardia e óbito entre 45-50 anos. Mutações no gene DMD também causam cardiomiopatia dilatada (OMIM 302045). Os fenótipos geralmente têm relação com o tipo da mutação: DMB mantêm a fase de leitura de aminoácidos e DMD há mudança na leitura (outframe). A LoA é variável e sua avaliação, junto com o tipo de mutação, é crucial para os protocolos de terapia. O objetivo é relatar caso familiar de distrofinopatia cujo propósito apresentou LoA uma década antes do esperado para pacientes com deleção dos éxons 3 a 7 no gene DMD . Estudos apontam que a deleção do éxon 45 estaria associada com a LoA precoce quando comparada com outras mutações e que deleção dos exons 3-7 determinam LoA mais tardia. O propósito, com 16 anos, é filho de casal não consanguíneo sem intercorrências gestacionais, parto cesáreo a termo por oligodramnia, internado por 25 dias a partir 4º dia de vida por icterícia (incompatibilidade Rh), sepse tardia, colestase por hemólise, nutrição parenteral. Foi atendido no Ambulatório de Genética Médica do Hospital Universitário Cassiano Antonio Moraes da Universidade Federal do Espírito Santo (HUCAM-UFES) aos 9 anos e 11 meses por pseudohipertrofia de panturrilhas desde que iniciou a marcha e quedas frequentes a partir dos 8 anos, cujo exame físico evidenciou escápulas aladas, e dosagem de Creatinoquinase (CK) foi 8268 UI/L. A mãe apresentou Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA) do primo (III.3) (23 anos): deleção dos exons 3 a 7 do gene DMD. O tio materno perdeu a deambulação aos 25 anos e o primo materno em primeiro grau atualmente com 32 anos ainda deambula com dificuldade. O MLPA do propósito aos 12 anos também evidenciou deleção dos exons 3 a 7 do gene DMD com hipótese diagnóstica de DMB, embora a deleção dos exons 3 a 7 do gene DMD seja mutação outframe. Apesar do propósito estar em corticoterapia desde os 12 anos, evoluiu com hiperlordose lombar, marcha bamboleante, perda da deambulação aos 14 anos e miocardiopatia dilatada. Embora a história familiar seja sugestiva de DMB, a mutação e a evolução do propósito sugerem DMD. Ou seja, o fenótipo é discordante entre os membros da família com o mesmo resultado do exame genético. A realização de outros exames como genome sequencing, identificar os pontos de quebra, buscar por variantes genéticas em genes modificadores para LoA, bem como realizar análises epigenéticas pode contribuir na compreensão da variabilidade observada.

CASOS SEM DIAGNÓSTICO

CSD-01 - UMA NOVA SÍNDROME OU UM FENÓTIPO EXTENDIDO DA SÍNDROME DE KLIPPEL- FEIL, PORÉM SEM BASE MOLECULAR DEFINIDA?

TAÍS ROSA CALISTO (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS (UNICAMP)), JOSEP JORENTE (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS (UNICAMP)), CAROLINA A MORENO (HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN), CONSÓRCIO PROJETO GENOMAS RAROS (HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN), DENISE PONTES CAVALCANTI (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS (UNICAMP))

Criança do sexo feminino avaliada inicialmente no período neonatal devido à presença de encefalocele occipital. Sem antecedentes gestacionais importantes exceto pelo achado ultrassonográfico às 29 semanas de encefalocele occipital contendo cerebelo e microcefalia. Parto cesáreo com 38 semanas, Apgar 9/10, peso e comprimento adequados, porém sem medida de PC. Exame físico neonatal mostrava, além da encefalocele occipital (5,5 x 4,5 cm), frontal inclinado, edema palpebral bilateral, nariz alargado globalmente, columela curta, retrognatia, orelhas dismórficas. Dismorfismos observados durante evolução: face sindrômica caracterizada por ptose palpebral bilateral discreta, epicanto, nariz bulboso de base alargada e narinas antevertidas, filtro apagado, pescoço curto, ombro esquerdo mais elevado, mamilos invertidos e manchas hipercrômicas discretas em dorso. Probanda evoluiu com atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, pescoço encurtado e com mobilidade reduzida, além de assimetria dos ombros.Rx de coluna no período neonatal: hemivértebra em C7, fusão de costelas e fusão de vértebras cervicais (?). Tomografia de crânio (5 dias de vida): aparente desproporção craniofacial. Hemivértebra C1 à esquerda associado à irregularidade do côndilo occipital direito. Fossa posterior de dimensões reduzidas com consequente rebaixamento do tentório. Sistema ventricular com dilatação moderada supratentorial, sem sinais hipertensivos. US de rins e vias urinárias (2 anos): agenesia renal esquerda e rim direito tópico com dimensões aumentadas. Radiografia de tórax (2 anos): Elevação da escápula direita com rotação medial. Tomografia de crânio (3 anos): Alteração morfológica da transição craniocervical, com predomínio de fusão atlanto-occipital direita e alterações morfológicas cervicais craniais. Tomografia de coluna cervical (3 anos): fusão do côndilo occipital com C1 à direita. Hemivértebra C7, fusão parcial dos corpos vertebrais de C2-C3 e C7-T1 à direita e C6-T1 à esquerda. Escoliose cervical com desvio do eixo para a esquerda. Sequenciamento do genoma (SG): negativo. 1. Quadro sindrômico inédito associando encefalocele occipital, malformação de Klippel-Feil, deformidade de Sprengel, agenesia renal, dismorfismo facial e mamilos invertidos. 2. Síndrome de Klippel-Feil com fenótipo extendido, ou seja, além das malformações raramente associadas como encefalocele, deformidade de Sprengel e agenesia renal, essa paciente ainda inclui dismorfismo facial com ptose palpebral e mamilos invertidos e SG negativo.Fotos e radiografias.

CSD-02 - UM CASO CLÍNICO DE FENÓTIPO COMPLEXO: IMPACTO DA CONSANGUINIDADE

PATRICIA ABISAMBRA (HOSPITAL DE CLINICAS DE PORTO ALEGRE), AMARO FREIRE DE QUEIROZ JUNIOR (HOSPITAL DE CLINICAS DE PORTO ALEGRE), MARTINA SCHROEDER WISSMANN (HOSPITAL DE CLINICAS DE PORTO ALEGRE), GABRIEL DANIELLI QUINTANA (HOSPITAL DE CLINICAS DE PORTO ALEGRE), LAURA BOUERI TICLE LIMA (HOSPITAL DE CLINICAS DE PORTO ALEGRE), TÊMIS MARIA FÉLIX (HOSPITAL DE CLINICAS DE PORTO ALEGRE), OSVALDO ARTIGALÁS (HOSPITAL DE CLINICAS DE PORTO ALEGRE)

Relatamos um paciente masculino de 39 anos encaminhado para avaliação genética pelo endocrinologista aos 20 anos devido a hipogonadismo hipergonadotrófico, microorquidismo, obesidade e deficiência intelectual (DI). Foi adotado ao nascer, com poucas informações pré ou perinatais. Seu peso ao nascer foi de 3200 g e comprimento de 48 cm. No período neonatal, apresentou aspiração meconial e ficou internado na UTI neonatal por 10 dias. A mãe adotiva relata que a mãe biológica tinha quadro semelhante, incluindo DI. O paciente evoluiu com atraso neuropsicomotor: sustento cefálico aos 5 meses, marcha aos 2 anos e fala aos 1 ano. Com 1 ano e 4 meses, foi internado por 9 dias por episódio de meningite. Desde a infância, apresenta hipotonia e quedas frequentes, evoluindo para fraqueza muscular simétrica, inicialmente nos membros superiores e depois inferiores, levando à restrição à cadeira de rodas e dependência nas atividades diárias. Sem histórico de convulsões, entretanto, apresenta alterações comportamentais, incluindo episódios de agitação, agressividade e automutilação. O micropênis foi identificado em 2002, mas a testosterona não foi administrada devido à agressividade. Ao exame físico, aos 39 anos, apresentava ceratocone no olho esquerdo, hiperemia conjuntival, sobrancelhas espessas, enoftalmia, alargamento da base nasal com ponta proeminente, hipoplasia do tubérculo e hélice posterior, agenesia do incisivo lateral esquerdo, microdontia do incisivo lateral direito, diastema, braquidactilia tipo B, hipoplasia das falanges distais nas mãos, hipoplasia da unhas das mãos, escápula alada, edema em membros inferiores, atrofia da musculatura da cintura escapular, hiporreflexia, diminuição da força proximal dos membros e micropênis.Exames complementares incluem RX de coluna (2021) com alterações degenerativas, sinais de desmineralização óssea e inversão da lordose lombar. O Microarranjo Cromossômico realizado em 2021 foi normal, porém revelou várias regiões do genoma com perda de heterozigosidade, variando em tamanho de 4 a 50 Mb e envolvendo parcialmente segmentos da maioria dos cromossomos autossomos. Ecocardiograma (2018) normal. Densitometria óssea (2017) mostrando massa óssea adequada para a idade. RNM de crânio (2017) revelando discreta redução do volume encefálico e desproporção crânio-facial. Eletroneuromiografia dos quatro membros (2014) compatível com miopatia da cintura escapular, associado a CK elevada (968 a 1389 UI). Metilação para SPW normal.O paciente apresenta um fenótipo complexo, possivelmente mais de uma doença recessiva (forte possibilidade de progenitores serem consanguíneos), que incluem distrofia muscular, síndromes genéticas associadas a hipogonadismo e alterações esqueléticas.Fotos do paciente, exames de imagem (radiografia e RNM de crânio).

CSD-03 - OSTEOGÊNESIS IMPERFEITA+DEFICIÊNCIA INTELECTUAL+CONVULSÕES: SÍNDROME DE...?

ARSONVAL LAMOUNIER JÚNIOR (UNIVERSIDADE VALE DO RIO DOCE), CAMILLA COELHO MOTTA (UNIVERSIDADE VALE DO RIO DOCE), GABRIELA MARIANO RAMOS (UNIVERSIDADE VALE DO RIO DOCE), MARIELLY LACERDA COSTA GUEDES (UNIVERSIDADE VALE DO RIO DOCE), FLÁVIA MARINA COELHO LAMOUNIER (UNIVERSIDADE VALE DO RIO DOCE)

- Diagnosticada previamente com osteogênese imperfeita tipo 3, em uso de pamidronato. Desde o primeiro ano de vida apresenta fraturas, atualmente cadeirante, por dificuldade de deambular.
- Epilepsia diagnosticada com 1 ano e meio de vida, em monoterapia anticonvulsivante.
- Apresentou atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, tem deficiência intelectual leve, não acompanha a turma na escola.
- Asma brônquica, em uso de broncodilatador.
- Queixa de piora da acuidade visual, com relato de miopia (avaliação oftalmo em 2023). Não usa óculos, sem relato de retinopatia.
- Há 1 ano evoluindo com lesões isoladas que ulceram e sangram espontâneamente em couro cabeludo, fronte e membros inferiores. Sem diagnóstico e refratário ao tratamento com dermatologista. Nega auto lesão. Biópsia de pele inconclusiva.
- Ao exame não dismórfica, antropometria normal. Exame neurológico normal.
- Nega cefaléia.

História familiar:

Filha de casal não consanguíneo.

- Mãe com relato de cardiopatia congênita (CIA + CIV).
- Pai teve convulsões na infância.
- Irmão hígido.
- Irmã tem deficiência intelectual, TEA N1, nega convulsões. Relato de uma fratura por trauma.
- Irmão mais novo tem diagnóstico de osteogênese imperfeita (09 fraturas) até os seis anos de idade. Epilepsia. Atraso no desenvolvimento neuropsicomotor e deficiência intelectual leve-moderada, com características autísticas. Avaliado em nosso ambulatório com exame morfológico e neurológico normal. EXOMA: PRRT2 c.649dup p.Arg217ProfsTer8, patogênica e KCNQ3 c.2534T>C p.Phe845Ser, VUS - as variantes poderiam estar implicadas no quadro de convulsões, mas não explicaria o fenótipo por completo. Penetrância incompleta em PRRT2 para epilepsia em 75-90% e 50-61% para Discinesia cinesigênica episódica.RAIO-X, CARIÓTIPO DE SANGUE, BIÓPSIA DE PELE.

EXOMA DO IRMÃO.SÍNDROME OSTEOGÊNESIS IMPERFEITA-RETINOPATIA-CONVULSÕES-DEFICIÊNCIA INTELECTUAL?

- TAMBÉM CONHECIDA COMO ´SÍNDROME DE AL GAZALI SABRINATHAN NAIR´. Descrita em um único paper, em dois irmãos. Sugere padrão de herança autossômico recessivo.

CONVULSÕES POR PRRT2 ou KCNQ3 + OSTEOGÊNESE IMPERFEITA TIPO3? ETIOLOGIAS DISTINTAS.Fotos das lesões de pele, do caso índice e do irmão.

Radiografias - estudo radiológico completo.

CSD-04 - SURDEZ, MICROCEFALIA, DISTONIA, HIPOTONIA. CASO SEM DIAGNÓSTICO.

VANIA MESQUITA GADELHA PRAZERES (SES/AM)

Atualmente tem 4 anos e 8 meses. 1a consulta na genética aos 5 meses devido a atraso no DNPM, hipotonia grave e microcefalia e surdez. Único filho de pais não consaguineos provenientes do interior do estado. Negam casos semelhantes na família. Refere doença hipertensiva na gravidez, com restrição do crescimento intrauterino. Parto normal a termo, pequeno para a idade gestacional. Evoluiu com hipotonia mantida e distonia progressiva. Pais referem melhora do tonus muscular com as terapias e melhora da distonia com uso de metildopa.Cariótipo 46,XY
SNP Array áreas com perda de heterozigose
TCC normal
Reessonancia Magnética do Crãnio hidrocefalia ex vacuo
Dosagem de ácidos orgânicos na urina qualitativa alterado. Atualmente repetindo o exame
Perfil de acilcarnitinas normal
Aminoácidos no sangue normal
Quitotriosidase normal
Hexoamainidases normal
Beta glicuronidase normal
AME negativo
Painel para distonia negativo
Exoma não identificou variantes
TGP sempre aumentada <200Acidúria orgânica
Doença mitocondrialFotos
Vídeo

CSD-05 - MISTÉRIOS CLÍNICOS: EXPLORANDO AS BASES GENÉTICAS DE UMA ASSOCIAÇÃO COMPLEXA.

PAULO VICTOR ZATTAR RIBEIRO (HCFMRP-USP), LISANDRA LETÍCIA PALARO (HCFMRP-USP), ARTHUR ARENAS PÉRICO (UNICESUMAR), JHONATAN WENDEL DE SOUZA DOS SANTOS (HCFMRP-USP), EDUARDO JOSÉ PEREIRA NAVES (HCFMRP-USP), RENÊ ELIOMAR PINHEIRO DIÓGENES (HCFMRP-USP), VITÓRIA BEZERRA DE SÁ ZANLUCHI (HCFMRP-USP), ALÉXIA RANGEL DE CASTRO (HCFMRP-USP), PAULO HENRIQUE FURUKAWA GADANI (HCFMRP-USP), JULIANA DOS SANTOS CINTRA (HCFMRP-USP), KELVIN FERRARI CORNIANI (HCFMRP-USP), RENATA DO AMARAL MORETO CARAVELAS (HCFMRP-USP), GABRIELA VERA RODRIGUEZ (HCFMRP-USP), LISANDRA MESQUITA BATISTA (HCFMRP-USP), VICTOR EVANGELISTA DE FARIA FERRAZ (HCFMRP-USP)

Paciente do sexo masculino, encaminhado para genética médica com 58 anos de idade. Professor universitário, previamente hígido, iniciou aos 27 anos com hipoacusia bilateral progressiva. Com cerca de 49 anos, iniciou queixa de tremor em segmento cefálico e membros superiores, tendo sido diagnosticado com ataxia, com componente axial e apendicular. Em ressonância magnética de encéfalo, realizada aos 50 anos, a qual demonstrou achados suspeitos de leucodistrofia, com alteração de sinal da substância branca profunda, simétrica, sugestiva de doença desmielinizante e redução volumétrica encefálica com acometimento cerebelar. Ainda por volta dos 50 anos, iniciou com quadro de nictalopia, evidenciando achados em fundo de olho e eletrorretinografia compatíveis com retinose pigmentar. No histórico familiar, relato de pai e tio paterno com histórico de ataxia apendicular com início aos 40 anos, sem outros achados dignos de nota, ambos faleceram por infarto agudo do miocárdio após os 60 anos de idade. Ao exame neurológico, paciente orientado em tempo e espaço, memória remota e recente preservada sem alterações de mímica facial, apresentando fala mais arrastada e pausada. Presença de ataxia axial e também apendicular, disdiadococinesia, reflexos tendinosos profundos diminuídos e força preservada. Paciente sem dismorfias ou outros achados dignos de nota ao exame físico. Ressonância de encéfalo (2018): alteração de sinal da substância branca profunda, simétrica, sugestiva de doença desmielinizante. redução volumétrica encefálica. o acometimento do cerebelo pode sugerir doença mitocondrial. alterações difusas simétricas de substância branca. atrofia proporcional supra e infratentorial.

Painel para pesquisa de ataxias por expansão (2022) tipo 1, 2, 3, 6, 7, e 10: Normal.

Expansão no gene ATXN3 (2022) : 23-30 repetições de CAG

Expansão no gene FXN (2022) : 7-9 repeticao de GAA

Exoma com análise de DNA mitocondrial 2022: Identificado variantes patogênicas ou provavelmente patogênicas em heterozigose, em genes com padrão de herança recessivo (C3, CC2D2A, DHCR7, HFE), que não justificam o quadro clínico. Paciente com rara associação de hipoacusia bilateral, retinose pigmentar, ataxia e leucodistrofia. De maneira geral, o quadro apresentado pelo paciente e com investigação extensa, sugere possibilidade de mitocondriopatias, apesar de histórico familiar não compatível com essa hipótese e exoma com análise de DNA mitocondrial sem variantes que justifiquem o quadro. Como outras possíveis hipóteses, aventamos outras ataxias por expansão como por exemplo: SCA31, SCA17, DRPLA, SCA 12 E SCA8.

Estarão disponíveis exames radiológicos, oftalmológicos, laudo de testes genéticos e heredograma.

CSD-06 - DISMORFISMOS MÚLTIPLAS E BAIXA ESTATURA EM PACIENTE DO SEXO MASCULINO COM DEFICIÊNCIA INTELECTUAL E ESTUDO DO EXOMA NÃO ESCLARECEDOR – UM CASO SEM DIAGNÓSTICO.

MELISSA CALVÃO (APAE SALVADOR), PEDRO IGOR DE MOURA SOUZA (COLEGIADO DE MEDICINA/UNIVERSIDADE DO ESTADO DA BAHIA), HELENA PIMENTEL (APAE SALVADOR), ISIS GABRIELLA BERNARDES MARQUES (COLEGIADO DE MEDICINA/UNIVERSIDADE DO ESTADO DA BAHIA), ANA GABRIELA FLORINDO CASTELO (COLEGIADO DE MEDICINA/UNIVERSIDADE DO ESTADO DA BAHIA), TATIANA AMORIM (APAE SALVADOR)

paciente, masculino, cisgênero, 15 anos, com histórico de ADNPM, tendo apresentado episódio convulsivo único aos 9 meses de idade. Cursou com dificuldade escolar significativa e episódios de cefaléia, com diagnóstico de deficiência intelectual. História familiar de irmã com Síndrome de Down. Pais não consanguíneos. Ao exame físico, apresenta baixa estatura, desproporção craniofacial, frontal amplo, blefarofimose bilateral, aplanamento do andar médio da face, boca pequena, dentes com implantação irregular e unidades não erupcionadas, orelhas pequenas com implantação baixa. Pectus excavatum, costelas inferiores arqueadas, impressão de caixa torácica curta, cifose dorsal, sindactilia parcial cutânea em mãos, mãos pequenas, mão esquerda com dificuldade de extensão de falanges distais, pés pequenos, háluces alargados, aparente encurtamento do 4º metatarso. Radiografia de coluna com inversão da angulação fisiológica do segmento cervical, spina bífida de L5 a S1 com retrolistese de S1. Tomografia computadorizada de ossos temporais com canal auditivo externo não aerado, preenchido com material com densidade de partes moles bilateralmente. Cariótipo 46 XY, normal. Sequenciamento do exoma por NGS: variantes patogênicas ou provavelmente patogênicas, em heterozigose, em BRIP1, HFE, RAPSN e SPG7. VUS em heterozigose em TRPV4 DNA mitocondrial sem variantes detectadas.-SED, tipo Maroteaux????

-Displasia Espondilomeetafisária, tipo Kolowsky???Fotos

DIAGNÓSTICOS DESAFIADORES

DD-01 - NOVA SINDROME COM DISFUNÇÃO ORODENTAL E ESQUELÉTICA LIGADA A VARIANTE DO GENE ENPP5

SHÉLIDA VASCONCELOS BRAZ (UFAM), PAULO YAMAGUTI (UNB), ANA CAROLINA ACEVEDO (UNB), NEYSSA REGATTIERI (UNB), DANIEL CARVALHO (HOSPITAL SARAH), LUIZ CLAUDIO GONÇALVES DE CASTRO (UNB), JULIANA MAZZEU (UNB)

Este estudo apresenta um caso único de uma rara desordem esquelética caracterizada por distúrbios endócrinos metabólicos, dismorfismos faciais e um fenótipo oro-dental distinto, apresentando crescimento excessivo do pré-maxilar, hipercementose dos dentes permanentes e crescimento excessivo da gengiva. O paciente refere dificuldade para se alimentar e realizar higiene bucal. O exame físico mostrou macrocefalia, testa reta e alta, sobrancelhas arqueadas, hipertelorismo, fendas palpebrais oblíquas para cima, nariz relativamente pequeno e narinas antevertidas além das alterações bucais . As alterações craniofaciais mais marcantes estão presentes na arcada dentária superior, com protrusão da pré-maxila e incisivos superiores com diastema, má oclusão dentária, palato ogival e hiperplasia gengival. O paciente também apresenta cifoescoliose, múltiplos nevus em axilas, membros superiores alongados, adiposidade abdominal, hipoplasia da bolsa escrotal, presença de culote na região do quadril, rotação das articulações dos membros inferiores, genu valgum e halux valgum. Relatada queixa de dor crônica em membros e infecções respiratórias de repetição. Faz uso contínuo de ácido valproico - Depakene® e carbamazepina - Trileptal®. A análise microscópica revelou uma acumulação aberrante de fibras elásticas na lâmina própria do tecido gengival. Sequenciamento de exoma completo identificou uma variante homozigótica no gene ENPP5, especificamente uma substituição de glicina por valina na posição 58, prevista para funcionar como um sítio de ligação ativo, dentro da proteína ENPP5 altamente conservada. O caso índice avaliado neste estudo é um paciente do sexo masculino com consanguinidade parental, apresentando crescimento progressivo do complexo maxilo-mandibular, hiperplasia gengival, alterações esqueléticas e metabólicas. Teve por hipótese diagnóstica inicial displasia craniometafisária ou displasia metáfisária. As hipóteses diagnósticas iniciais se basearam principalmente nas alterações esqueléticas e craniofaciais, porém, devido ao comprometimento cognitivo e outras alterações sistêmicas, não foi possível determinar o diagnóstico.Este estudo relata o primeiro caso de uma síndrome associada a uma variante bi-alélica do ENPP5. Até o momento, nenhuma doença foi associada a variantes do ENPP5, e tanto os padrões de expressão quanto a função do ENPP5 permanecem não caracterizados. Nossos dados sugerem um papel putativo para o ENPP5 no crescimento do pré-maxilar, mineralização óssea e cementogênese.

DD-02 - CLIFAHDD – CONTRATURAS CONGÊNITAS EM MEMBROS E FACE COM HIPOTONIA E ATRASO DO DESENVOLVIMENTO: RELATANDO UM CASO FATAL

JOSEP JORENTE (GENÉTICA MÉDICA E MEDICINA GENÔMICA, DEPARTAMENTO DE MEDICINA TRANSLACIONAL, FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS, UNICAMP), BRUNA FAGUNDES RODRIGUES (GENÉTICA MÉDICA E MEDICINA GENÔMICA, DEPARTAMENTO DE MEDICINA TRANSLACIONAL, FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS, UNICAMP), TAÍS ROSA CALISTO (GENÉTICA MÉDICA E MEDICINA GENÔMICA, DEPARTAMENTO DE MEDICINA TRANSLACIONAL, FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS, UNICAMP), CAROLINA ARAÚJO MORENO (HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN, SÃO PAULO -), CONSÓRCIO PROJETO GENOMAS RAROS (HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN, SÃO PAULO -), DENISE PONTES CAVALCANTI (GENÉTICA MÉDICA E MEDICINA GENÔMICA, DEPARTAMENTO DE MEDICINA TRANSLACIONAL, FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS, UNICAMP)

Grávida, 34 anos G2P1A0, é encaminhada para pré-natal de alto risco no seu 1º trimestre por retrovirose. Marido, 37 anos, não são consanguíneos. Durante o seguimento, US de 2+5, 26+4 e 34+2 semanas revelaram polidrâmnio, artrogripose e movimentos repetitivos de membros, compatíveis e interpretados como convulsões fetais, pelo que a equipe de medicina fetal, juntamente com neuropediatra introduziram levetiracetam para controle das convulsões, porém sem melhora do quadro. O RN, do sexo masculino, nasceu de parto cesáreo com 37+6 semanas, Apgar 5/7, peso: 2.620 g (p13,7), comprimento: 41,5 cm (menor que p0,1), PC: 35,5 (p95,3) e apresentando insuficiência respiratória aguda, sem necessidade de suporte ventilatório. A evolução foi fatal com óbito no 2º dia de vida. O exame clínico mostrou dismorfismo facial caracterizado por olhos levemente protrusos, nariz curto com narinas antevertidas e columela à vista, filtro longo e apagado, lábio superior fino, micrognatia, orelhas levemente dismórficas e de implantação baixa. Os demais achados foram: pescoço curto e largo, contraturas articulares em cotovelos, punhos e joelhos bilateralmente, pterígeo em cotovelos, camptodactilia e polegares adutos em mãos, pés equinovaros e hérnia inguinal à esquerda. A ultrassonografia transfontanelar não apresentou alterações significativas. O babygram mostrou aparente luxação bilateral de quadril e hipertelorismo de ísquios. A combinação dos principais achados, artrogripose com “convulsões” nos fez levantar a HD de CDG. No entanto, a análise do genoma revelou uma variante PP no gene NALCN : c . 1745 A > G p. (Tyr 582 Cys) em heterozigose. A reanálise do quadro a partir dessa variante permitiu concluir o diagnóstico de CLIFAHDD (Congenital Contractures of Limbs and Face, Hypotonia, and Developmental Delay) letal (MIM 616266).

1) A interpretação, equivocada, dos movimentos fetais anormais como sendo convulsões. De acordo com a literatura mutações no gene NALCN estão associados a movimentos repetitivos semelhantes a convulsões, contraturas dos membros, características faciais anormais, hipotonia, atraso no desenvolvimento, atrofia cerebral, crises autonômicas, ataxia e, em alguns casos, morte precoce.

2) O tratamento intraútero com anticonvulsivantes sem evidências robustas expondo ambos, gestante e feto sem benefícios claros.

3) Desafio diagnóstico do quadro de artrogripose. 1) Maior cautela na interpretação sobre movimentos fetais.

2) Maior cautela com introdução de medicamentos durante a gestação para tratamento fetal.

3) Reforça a importância de sequenciamento genético em pacientes graves, visto que o resultado pode orientar condutas precoces e é fundamental para o aconselhamento genético.

4) Este caso reforça a importância da genética perinatal na condução de problemas fetais.

DD-03 - DE HIPERGLICEMIA À NORMALIDADE: O ENIGMA DO DIABETES NEONATAL EM UM RECÉM-NASCIDO DE FERTILIZAÇÃO IN VITRO

DANIEL ALMEIDA DO VALLE (HOSPITAL PEQUENO PRÍNCIPE), MARA LÚCIA SCHMITZ FERREIRA SANTOS (HOSPITAL PEQUENO PRÍNCIPE), MICHELLE SILVA ZENY (HOSPITAL PEQUENO PRÍNCIPE), SILMARA APARECIDA POSSAS (HOSPITAL PEQUENO PRÍNCIPE), JOSIANE DE SOUZA (HOSPITAL PEQUENO PRÍNCIPE)

Mãe 31 anos, primeira gestação, fruto de fertilização in vitro, 10 consultas de pré-natal, sorologias negativs. Ecocardio fetal normal. Cesárea eletiva, bolsa íntegra. RNT, masculino, Apgar 8/9, IG 38 sem, Peso 2635 g. Encaminhado para Alojamento conjunto.

Evoluiu com hipoatividade e sonolência, com glicemia capilar de 155mg/dL, administrado complemente, glicemias de 188mg/dL e 234mg/dL em primeiro dia de vida. Evoluindo com hiperglicemia persistente e desnutrição. Encaminhado para investigação de EIM.

Admissão em UTI neonatal com persistência de hiperglicemias, com necessidade de insulinoterapia. Episódios de hipoglicemia pré-prandial apesar de dieta plena. Dificuldade de ganho pondero-estatural importante.

Anticorpo anti-insulina, anti-GAD e anti-ilhotas negativos. Realizado painel genético NGS para Doenças Tratáveis, com cobertura dos genes, ABCC8, GCK, GLIS3, INS e KCNJ11, sem alterações.

Hiperglicemia refratária a insulinoterapia, com prova com sulfoniureia sem resposta. Uso de glibenclamida com controle de hiperglicemia.

Análise de metilação da região diferencialmente metilada do cromossomo 6q24 (PLAGL1 DMR) por MS-MLPA alterado, confirmando diabetes neonatal transitório devido à perda de metilação no locus 6q24.

Paciente com redução seguida de suspensão de glibanclamida, sem novos eventos de hiperglicemia. Desenvolvimento neuropsicomotor dentro de normalidade, com macroglossia leve, sem impacto funcional.

Familiares com interesse reprodutivo, fruto de FIV, com NGS negativo.

Criança com quadro neonatal grave de prognóstico incerto

Dificuldade de realizar testagem de metilação em território nacional

Importante a suspeição clínica para definição do melhor exame a ser solicitado

Resultado permitiu prognosticar melhor paciente

DD-04 - DEFICIÊNCIA DO TRANSPORTADOR DE RIBOFLAVINA: DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DA DEFICIÊNCIA MÚLTIPLA DE ACIL-COA DESIDROGENASE

EMILLY DE JESUS GARCIA ATAIDE (HCPA), AMARO FREIRE DE QUEIROZ JUNIOR (HCPA), CARLOS ALBERTO DE MOURA ASCHOFF (HCPA), CLARA CAMACHO DOS REIS (HCPA), RODRIGO ROSA DE STEFANI (HCPA), CAROLINA FISCHINGER MOURA DE SOUZA, (HCPA), FABIANO DE OLIVEIRA POSWAR (HCPA), IDA VANESSA DOEDERLEIN SCHWARTZ (HCPA)

Aos 2 meses de idade, uma paciente apresentou crises epilépticas progressivas, regressão dos marcos de desenvolvimento e dermatite atópica. Não havia histórico de intercorrências pré e perinatal. Um primo havia falecido em 2012, aos 6 meses, com suspeita de deficiência múltipla de acil-CoA desidrogenase (MADD). Avaliada aos 4 meses, a paciente apresentava hipotonia global, reflexo cócleo-palpebral ausente, reflexos miotáticos reduzidos ou ausentes, além de placas eritematosas e descamativas na região malar e nas coxas. A avaliação bioquímica inicial revelou aumento de transaminases e lactato. A avaliação cardiológica mostrou hipertrofia biventricular leve e a neurológica revelou áreas de restrição na substância branca dos hemisférios cerebrais. Os exames metabólicos indicaram níveis normais de amônia, perfil de aminoácidos e acilcarnitinas, mas a análise de ácidos orgânicos (AO) na urina revelou aumento de ácidos 2-hidroxi-glutárico, etilmalônico e succínico, além de hexanoilglicina e ácidos metil-succínico, glutárico, adípico e sebácico. O perfil de AO do primo falecido era semelhante. Com base no perfil sugestivo de MADD, foi iniciada dieta específica, Coenzima Q10 e Riboflavina 100 mg/dia. Uma semana após, Painel de Doenças Tratáveis revelou uma variante de significado incerto no gene SLC52A3: c.1296C>A(p.Cys432*), associada à deficiência do transportador de riboflavina. A dieta para MADD e a Coenzima Q10 foram suspensas. Discussões em equipe sobre o uso de riboflavina endovenosa não encontraram evidências de benefício, indicando dose oral de 70-80 mg/kg/dia. Devido ao quadro clínico atípico (apresentação grave e precoce, gastroparesia, e surgimento de hematoma subdural sem causas definidas), foi solicitada avaliação dos níveis de riboflavina da mãe (que se recusou em realizá-lo) e sequenciamento de exoma, que não revelou outras variantes além da já reportada. Com uso da riboflavina, a paciente apresentou melhora da hipotonia, das apneias respiratórias, das lesões de pele e normalização do perfil de ácidos orgânicos na urina.1) Início do tratamento correto, mesmo sem diagnóstico preciso. 2) Não foi possível excluir deficiência materna de riboflavina como fator agravante do quadro clínico apresentado. 3) Identificação precisa da doença metabólica - inicialmente considerado MADD com base no perfil bioquímica e história familiar, mas posteriormente questionado.A interpretação precisa de erros inatos do metabolismo requer uma combinação de informações clínicas, bioquímicas e moleculares. O tratamento correto pode ser iniciado com base na suspeita clínica e bioquímica do tipo de erro inato do metabolismo. A riboflavina é importante nas reações de desidrogenação de acil-CoA, portanto, uma deficiência nutricional de riboflavina ou a deficiência de do transportador de riboflavina, podem mimetizar a apresentação bioquímica e clínica observada na MADD.

DD-05 - EXISTEM GALACTOSEMIAS COM DISMORFIAS E DOSAGEM DE GALT NORMAL?

MARTINA SCHROEDER WISSMANN (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), AMARO FREIRE DE QUEIROZ JÚNIOR (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), RODRIGO ROSA DE STEFANI (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), GABRIEL DANIELLI QUINTANA (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), LAURA BOUERI TICLE LIMA (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), PATRÍCIA ABISAMBRA (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), CLARA CAMACHO DOS REIS (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), RENATO LISBOA (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), LEONARDO SIMÃO MEDEIROS (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), MARIA TERESA VIEIRA SANSEVERINO (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), OSVALDO ALFONSO PINTO ARTIGALÁS (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), CAROLINA FISCHINGER MOURA DE SOUZA (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), FERNANDA SPERB-LUDWIG (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), IDA VANESSA DOEDERLEIN SCHWARTZ (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE)

Paciente masculino, nascido com 39 semanas por parto cesáreo, sem intercorrências pré-natal e periparto, foi transferido para UTI neonatal (UTI-Neo) por dificuldade em mamar e estridor. Apresentava dismorfias ao exame: fendas palpebrais curtas e oblíquas para baixo, alas nasais hipoplásicas, palato ogival sem fenda, microretrognatia, dedos alongados, polegares inclusos (não fixos) e clinodactilia em quirodáctilo esquerdo. Evoluiu com icterícia, elevação das enzimas hepáticas e hiperbilirrubinemia. Ecocardiograma evidenciou cardiomiopatia dilatada. Realizou teste do pezinho que revelou aumento da galactose total - 1240mg/dL (valor de referência: até 10mg/dL). Procedeu-se com início de dieta isenta em galactose com melhora das provas hepáticas. Após 5 dias, foi realizada nova coleta de galactose total com resultado de 7,9mg/dL. O paciente recebeu alta da UTI-Neo com dieta isenta de galactose. O perfil de aminoácidos não apresentou alterações significativas, mas evidenciou leve aumento de carnitina livre e dosagem de galactose-1-fosfato uridil transferase (GALT) em eritrócitos de 65 U/L (VR: 37-66 U/L). Com 48 dias de vida, foi optado por suspender a dieta isenta de galactose e solicitar nova dosagem de galactose total após 10 dias da reintrodução. No entanto, após 4 dias em uso da dieta com galactose, o paciente apresentou icterícia e insuficiência hepática aguda grave (TGO 5653 U/I, TGP 5151 U/I, bilirrubina total 9,49 mg/dL). No 52º dia de vida, foi transferido para hospital terciário com Serviço de Referência em Doenças Raras para avaliação de transplante hepático e investigação da etiologia genética da doença. Apesar das medidas terapêuticas, o paciente evoluiu com piora do quadro hepático, refratário ao tratamento, e faleceu após 5 dias da transferência. Seu material genético foi enviado para o Projeto Genoma Raros (PGR), confirmando o diagnóstico de Galactosemia por Deficiência de Epimerase. A análise molecular identificou uma variante patogênica em homozigose no gene GALE (NM_000403.4) c.280G>A p.(Val94Met), responsável pela doença1) Pode-se identificar falha diagnóstica ao se considerar apenas a forma clássica de galactosemia. O retorno da dieta com galactose após o resultado normal da enzima, levou o paciente ao quadro de insuficiência hepática grave e óbito.

2) Paciente apresentava dismorfias e insuficiência hepática. Mais frequentemente, erros inatos do metabolismo não cursam com dismorfiasÉ importante ressaltar que diante da suspeita clínica de galactosemia, não se deve afastar o diagnóstico com o resultado normal de dosagem de GALT, pois deve-se considerar outros tipos de galactosemia, como por UDP-galactose epimerase (GALE). Ademais, é relevante enfatizar o PGR para diagnóstico e aconselhamento genético. Neste caso, o casal teve nova gestação após o óbito do filho, sendo realizada testagem precoce na criança (pesquisa da variante específica). Até ser descartada a alteração da GALE, a mesma foi deixada com dieta isenta de galactose

RELATANDO EXPERIÊNCIAS

RE-01 - PROGRAMA GENOMAS BRASIL: LANÇANDO AS BASES PARA O DESENVOLVIMENTO DA SAÚDE PÚBLICA DE PRECISÃO NO BRASIL

GIOVANNY VINÍCIUS ARAÚJO DE FRANÇA (MINISTÉRIO DA SAÚDE), EVANDRO DE OLIVEIRA LUPATINI (MINISTÉRIO DA SAÚDE), ALEXCIA CAMILA BRAUN (MINISTÉRIO DA SAÚDE), AMANDA NOGUEIRA BRUM FONTES (MINISTÉRIO DA SAÚDE), AUGUSTO CÉSAR CARDOSO-DOS-SANTOS (MINISTÉRIO DA SAÚDE), CARLOS EDUARDO IBALDO GONÇALVES (MINISTÉRIO DA SAÚDE), GRAZIELLA SANTANA FEITOSA FIGUEIREDO (MINISTÉRIO DA SAÚDE), ISIS LAYNNE DE OLIVEIRA MACHADO (MINISTÉRIO DA SAÚDE), RAFAELA DE CESARE PARMEZAN TOLEDO (MINISTÉRIO DA SAÚDE), RODRIGO THEODORO ROCHA (MINISTÉRIO DA SAÚDE), ANA MARIA CAETANO FARIA (MINISTÉRIO DA SAÚDE)

Instituído pela Portaria GM/MS n.º 1.949, de 4 de agosto de 2020, o Programa Nacional de Genômica e Saúde de Precisão (Genomas Brasil) foi criado para estabelecer as bases para o desenvolvimento das áreas de genômica e saúde de precisão no Sistema Único de Saúde (SUS). O Genomas Brasil é um programa de ciência, tecnologia e inovação (CTI) que tem como finalidade: incentivar o desenvolvimento científico e tecnológico nacional nas áreas de genômica e saúde de precisão, promover o desenvolvimento da indústria genômica nacional, e estabelecer prova de conceito para uma linha de cuidado em genômica e saúde de precisão no âmbito do SUS. O presente relato de experiência pretende apresentar os principais resultados alcançados ao longo dos mais de três anos de existência do Programa Genomas Brasil. Trata-se de um estudo descritivo, baseado nos documentos construídos no âmbito do Programa Genomas Brasil. As ações estratégicas do Programa incluem o financiamento de projeto de pesquisa, a formação de cientistas e da força de trabalho do SUS, e a criação de um banco de dados genômicos e clínicos, considerando a diversidade étnico-racial da população brasileira. O Programa financia projetos de pesquisa por meio de três modalidades: Contratação Direta, Chamada Pública e Programas de Renúncia Fiscal. Quanto à criação da base de dados genômicos nacional, a meta é atingir a marca de 100 mil genomas completos sequenciados até 2025. Desde a sua criação, o Programa Genomas Brasil investiu mais de R$ 693 milhões em mais de 180 projetos de pesquisa. O investimento anual cresceu substancialmente em 2023 (R$ 332,1 milhões), quase dobrando o investimento realizado em 2020 (R$ 160,3 milhões). No total, foram realizadas quatro chamadas públicas, com os seguintes temas: terapias avançadas (R$ 47 milhões), testes genéticos e biópsia líquida (R$ 20 milhões), credenciamento de Centro de Competência em Terapias Avançadas (R$ 15 milhões) e saúde de precisão (R$ 196,4 milhões). A maior parte dos investimentos foi destinada a investigações de doenças oncológicas (R$ 171,2 milhões), seguidas por doenças raras (R$ 145,2 milhões), doenças cardiovasculares (R$ 113,5 milhões) e estudos genômicos populacionais (R$ 115,2 milhões). Até dezembro de 2023, foi financiado o Sequenciamento Completo do Genoma (WGS) de mais de 49 mil brasileiros, dos quais cerca de 19 mil já foram concluídos. Foram realizadas três edições do Summit Internacional sobre Saúde de Precisão do Programa Genomas Brasil, uma iniciativa voltada para disseminação de conhecimento nas áreas de genômica e saúde de precisão. O Programa Genomas Brasil vem fomentando pesquisa nacional em CTI, fortalecendo a capacidade instalada e estimulando o desenvolvimento tecnológico no âmbito das universidades e institutos de pesquisa. Esse investimento vem gerando resultados importantes, como o aumento no número de genomas humanos sequenciados, bem como os avanços no desenvolvimento de produtos de terapias avançadas no País.

RE-02 - CENTRO DE REFERÊNCIA EM OSTEOGÊNESE IMPERFEITA - CROI-IFF-FIOCRUZ: EXPERIÊNCIA DA TRANSIÇÃO TERAPÊUTICA DO PROTOCOLO PAMIDRONATO PARA ZOLEDRONATO

ANA LAURA DA COSTA MEDEIROS (INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - IFF), SANDRA VITÓRIA THULER PIMENTEL (INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - IFF), ANA PAULA NASCIMENTO DA SILVA (INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - IFF), AUXILIADORA ASSIS (INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - IFF), JUAN CLINTON LLERENA JUNIOR (INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - IFF)

A Osteogênese Imperfeita (OI) compreende um grupo de doenças hereditárias que são decorrentes de mutações nos genes do colágeno tipo I resultando na formação óssea anormal, aumento da fragilidade óssea, fraturas recorrentes, deformidades graves, e crescimento prejudicado, geralmente, acompanhado de dor crônica e perda progressiva da independência. A classificação clínica amplamente utilizada na prática médica qualifica a doença nos tipos I a VII, sendo o tipo II mais grave, letal. A base do tratamento para OI inclui medicamentos antireabsortivos ósseos, fisioterapia, controle da dor, e cirurgias ortopédicas para tratar as deformidades, especialmente com a colocação de hastes intramedulares. Os bisfosfonatos atuam inibindo as células osteoclásticas do osso inibindo a reabsorção óssea, e, desta forma, aumentando a densidade mineral óssea além do sequestro do cálcio sérico ao osso. O CROI-IFF, desde 2002, utiliza o protocolo terapêutico canadense com o medicamento pamidronato dissódico (PD) intravenoso. Necessita 03 dias de internação hospitalar em enfermaria pediátrica, consequentemente, expondo os pacientes ao ambiente hospitalar. A mudança do protocolo para zoledronato (ZD), um bisfosfonato intravenoso de terceira geração, apresenta um efeito antireabsortivo superior ao PD, e, a vantagem de ser infundido em apenas 30 minutos em modalidade hospital-dia. A mudança do protocolo se baseou em estudos clínicos que demonstraram aumento na média da densitometria óssea (DMO) da coluna lombar com não inferioridade em relação ao PD. O ZD possui a vantagem do curto tempo de infusão, internação por 24h para observação somente nos casos virgens de tratamento pelos bisfosfonatos, reduzindo assim o risco de infecções, custos hospitalares, e ocupação de leitos no SUS. A experiência bem-sucedida do CROI-HCPA nesta transição durante a pandemia nos estimulou a solicitar a mudança terapêutica à comissão farmacêutica e terapêutica do IFF/Fiocruz.Acompanhamos 352 pacientes com OI de diferentes tipos. Destes, 38 pacientes em uso de PD aptos à transição na faixa etária de 1 ano e 4 meses a 21 anos. Sendo que 27 pacientes já ingressaram no novo esquema de tratamento com relatos de uma ótima adesão, sem efeitos adversos ou fraturas após a infusão. Serão incluídos nesta transição 26 pacientes em uso do antireabsortivo oral (Alendronato dissódico) com um z score < -2 na DEXA, possibilitando, a adultos e cadeirantes jovens receberem uma medicação com maior efetividade.O compartilhamento desta nova experiência do CROI-IFF para os demais CROIs, proporciona benefícios em gestão em saúde pública, tais como: a redução de custos para o hospital e paciente, aumento da rotatividade de leitos, e diminuição de todos os riscos inerentes a uma hospitalização, além de promover maior independência aos pacientes.

RE-03 - IMPLEMENTAÇÃO DA MEDICINA GENÔMICA NO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE: INTERVENÇÕES EDUCACIONAIS DE CAPACITAÇÃO PROFISSIONAL EM NOVAS TECNOLOGIAS

FERNANDA SPERB-LUDWIG (PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR – DEPARTAMENTO DE GENÉTICA – UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), OSVALDO ALFONSO PINTO ARTIGALÁS (SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA – HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), NUREYEV FERREIRA RODRIGUES (SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA – HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), URSULA MATTE (PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR – DEPARTAMENTO DE GENÉTICA – UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), JONAS ALEX MORALES SAUTE (PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA CIÊNCIAS MÉDICAS – DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA – FACULDADE DE MEDICINA - UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL)

A Medicina Genômica (MG) tem revolucionado a prática clínica, melhorando taxas diagnósticas, prognósticos e tratamentos. Recente o protocolo clínico e diretriz terapêutica (PCDT) incorporou o sequenciamento do exoma (ES) como parte da rotina diagnóstica na deficiência intelectual não sindrômica no contexto do SUS. A existência deste PCDT e a habilitação do HCPA como serviço de referência em doenças raras (SRDR) tornou imperativa a implementação da MG no HCPA. Para isso, a Diretoria de Pesquisa através de projeto de Desenvolvimento Cientifico e Tecnológico fomentou com recursos de pesquisa o treinamento da equipe e a criação do ambiente institucional para a implementação do ES nos atendimentos SUS para posterior transferência da tecnologia para a assistência. Uma das etapas fundamentais do projeto foram as ações de ensino, uma vez que muitos profissionais de saúde não conhecem as aplicações e potencialidades da MG nem sabem como interpretar e comunicar adequadamente seus resultados. Para introduzir a prática de solicitação e interpretação de exames genômicos visando a qualificação de profissionais, o grupo de implementação de medicina genômica desenvolveu intervenções educativas para grupos com diferentes graus de qualificação. Foram desenvolvidas três intervenções diferentes para diferentes públicos-alvo. As ações educativas realizadas foram: 1) curso básico para profissionais de saúde sem conhecimento sobre testes genômicos, 2) curso avançado para profissionais com conhecimento em genética e 3) grupos de discussão de casos (boards) para profissionais das áreas da cardiogenética e neurogenética que já solicitavam testes genômicos. Após o curso básico, os participantes responderam um questionário sobre seu nível de satisfação e chances de recomendação do curso com notas de 1 a 10. Foram realizadas até o momento duas edições do curso básico, divididas em especialidades pediátricas e clínicas. Participaram 38 profissionais médicos professores e contratados, com potencial para disseminação dos conhecimentos e condutas em seu serviço de origem, provenientes de nove grandes áreas de atuação do HCPA. Entre os participantes do curso básico que responderam os questionários, 95% ficaram satisfeitos com o curso e 90% recomendariam o curso (notas 8-10). A terceira edição do curso básico irá atender especialidades cirúrgicas. O curso avançado proporcionou atualizações sobre métodos, classificação de variantes, questões éticas e de aconselhamento genético para 14 residentes em genética médica. Nos boards foram classificadas 214 variantes de 91 pacientes, e envolveram intervenções educacionais sobre mecanismos genéticos e regras de classificação de variantes. A medicina genômica agora faz parte da rotina do HCPA e é gradativamente ampliada nos diversos setores do hospital, se tornando uma atividade assistencial com profissionais capacitados.

RE-04 - PROJETO DE EXTENSÃO ´CONEXÕES GENÉTICAS´: CONECTANDO VOCÊ AO CONHECIMENTO DAS DOENÇAS RARAS E APROXIMANDO PACIENTES DE SUAS SÍNDROMES

FERNANDA RODRIGUES DA SILVA (UFMS - UNIVERSIDADE FEDERAL DO MATO GROSSO DO SUL), ANDRESSA CAMILO OLIVEIRA (UFMS - UNIVERSIDADE FEDERAL DO MATO GROSSO DO SUL), MARIANA MARCELO MILTOS (UFMS - UNIVERSIDADE FEDERAL DO MATO GROSSO DO SUL), LETÍCIA GONÇALVES DA SILVA (UFMS - UNIVERSIDADE FEDERAL DO MATO GROSSO DO SUL), MARCELE VENÂNCIO ARAÚJO SOBRAL (UFMS - UNIVERSIDADE FEDERAL DO MATO GROSSO DO SUL), LIANE DE ROSSO GIULIANI (UFMS - UNIVERSIDADE FEDERAL DO MATO GROSSO DO SUL)

O projeto ´Conexões Genéticas´ surgiu a partir do interesse em proporcionar um canal de acesso a informações sobre doenças genéticas, dando enfoque nos diagnósticos mais prevalentes no ambulatório vinculado, de forma objetiva e em linguagem simplificada, como também, divulgar associações de pacientes e recursos relacionados a síndromes genéticas, facilitando assim o primeiro contato do paciente com a doença e auxiliando-o de forma integral. O projeto trabalha pesquisando, por intermédio de fontes digitais e físicas, informações sobre as principais doenças genéticas. Para isso, é feita uma revisão minuciosa visando o aperfeiçoamento dos conteúdos. O material é então convertido para uma linguagem simplificada e ilustrada para melhor compreensão. Assim, as temáticas são inseridas no site do projeto, que utiliza uma plataforma de domínio gratuito, a qual permitiu a realização da atividade sem a demanda de recursos financeiros. A divulgação ocorre através das redes sociais e de banners espalhados nos locais de atuação do projeto, a citar: Universidade Federal do Mato Grosso do Sul (UFMS), o Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian (HUMAP) e a Associação dos Pais e Amigos dos Especiais (APAE) Campo Grande. O projeto teve início em 2023, composto por duas participantes, com a criação do site "Conexões Genéticas" (https://conexoes-geneticas.my.canva.site/), sendo divulgado aos pacientes, familiares e interessados. Nesse site, estão informações sobre as síndromes genéticas, associações de pacientes e cartilhas acerca das doenças. Em outubro de 2023, o Conexões foi apresentado e aprovado pela comunidade acadêmica do Integra UFMS, evento científico da universidade sede do projeto. Como forma de ampliação, foi criado um perfil nas redes sociais (@conexoesgeneticas), que promove um diálogo direto entre pacientes e familiares com o Conexões. Esse canal tem sido útil por permitir a detecção do alcance do projeto e das necessidades quanto ao conteúdo, contando atualmente com 127 seguidores. No perfil supracitado, são recebidos relatos acerca da baixa visibilidade de doenças raras e da pouca disponibilidade de informações com linguagem acessível. Isso revelou a importância do projeto, que se dispõe a pesquisar, compilar, extrair dados importantes e torná-los disponíveis para o coletivo. Renovado para o ano de 2024, com uma equipe atual de quatro integrantes, a meta é aumentar o conteúdo do site e redes conforme a demanda, gerar maior difusão do material simplificado para o público leigo e realizar novas atividades visando o mesmo propósito. Portanto, o eficiente vínculo criado entre o projeto e os pacientes responde ao anseio de conectar a informação das doenças genéticas aos recém diagnosticados, familiares e interessados. Assim, espera-se aperfeiçoar a relação médico-paciente dentro do contexto da genética médica, trazer apoio integral, assistência extra-hospitalar e sanar dúvidas acerca de doenças raras, e por vezes, complexas.

RE-05 - DESAFIOS E ADAPTAÇÕES NA APLICAÇÃO DO TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TALE) EM PESQUISA PARA INVESTIGAÇÃO GENÉTICA DE CEGUEIRA E BAIXA VISÃO EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES

RHAYANE DUARTE RABELO (INSTITUTO DE PESQUISA PELÉ PEQUENO PRÍNCIPE), LETÍCIA GABRIEL DA SILVA (INSTITUTO DE PESQUISA PELÉ PEQUENO PRÍNCIPE), GABRIELA BOIAGO DIAS (INSTITUTO DE PESQUISA PELÉ PEQUENO PRÍNCIPE), ELIANA DINIZ GIRARDELLO (INSTITUTO DE PESQUISA PELÉ PEQUENO PRÍNCIPE), CAMILA MACHADO JACOMOZZI (INSTITUTO DE PESQUISA PELÉ PEQUENO PRÍNCIPE), THALITA FIORE (INSTITUTO DE PESQUISA PELÉ PEQUENO PRÍNCIPE), GEOVANNA PEREIRA DE SOUZA (INSTITUTO DE PESQUISA PELÉ PEQUENO PRÍNCIPE), DANIELA MARTINS SILVEIRA (INSTITUTO DE PESQUISA PELÉ PEQUENO PRÍNCIPE), HENRIQUE EL LADEN RECHETELLO (INSTITUTO DE PESQUISA PELÉ PEQUENO PRÍNCIPE), VIVIANE RAFAELY DOS SANTOS (INSTITUTO DE PESQUISA PELÉ PEQUENO PRÍNCIPE), PEROLA GRUPENMACHER IANKILEVICH (INSTITUTO DE PESQUISA PELÉ PEQUENO PRÍNCIPE), MARA LÚCIA CORDEIRO (INSTITUTO DE PESQUISA PELÉ PEQUENO PRÍNCIPE), CAROLINA PRANDO (INSTITUTO DE PESQUISA PELÉ PEQUENO PRÍNCIPE)

Para realizar pesquisa com seres humanos, é necessário que todos os participantes tenham pleno conhecimento dos detalhes e concordem voluntariamente em participar. Para maiores de 18 anos, isso se estabelece por meio do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Os participantes com idade entre 7 e 17 anos, além do TCLE assinado pelo responsável legal, também devem assinar o Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE). Este relato se insere no contexto de um estudo dedicado à investigação genética de crianças e adolescentes cegos ou com baixa visão.Sob perspectiva de equipe multiprofissional, este relato de experiência descreve os principais desafios e adaptações para a aplicação do TALE em participantes entre 7 e 17 anos, candidatos à inclusão em projeto de pesquisa genética que investiga causas de baixa visão e cegueira, o que requer adequações específicas para garantir ética e qualidade em pesquisa.Uma equipe composta por estudantes de diferentes áreas da saúde foi selecionada por edital público e atuou ativamente no recrutamento e documentação de cada candidato indicado pelo serviço de referência em oftalmologia. Entre outubro de 2022 e maio de 2024, foram incluídos 90 participantes, 45 deles assinaram o TALE. Os documentos tinham fontes e gravuras em tamanho maior que o habitual, direcionadas para cada faixa etária, mas para alguns participantes essa estratégia era insuficiente, sendo fundamental a leitura do documento pelo aplicador. A adaptação da linguagem com palavras simplificadas, comunicação clara e individualizada foi fundamental para tornar as informações compreensíveis. Em cenários onde havia comprometimento da comunicação, por exemplo, em participantes com comorbidades ligadas ao neurodesenvolvimento, foi necessário dupla checagem para garantir a compreensão do processo por parte do participante, por vezes recorrendo aos familiares para assegurar a confiabilidade da resposta.A aplicação do TALE pode se tornar desafiadora em muitos casos, especialmente quando envolve menores de idade com deficiência visual, muitas vezes associada a outras comorbidades, e dificuldades em expressar verbalmente ou por outros meios de linguagem as suas vontades. Transmitir as informações de forma acessível para os participantes é crucial para a efetivação do processo. Nesse contexto, foi importante a capacitação e adaptação de linguagem da equipe de atendimento, para lidar com essas situações e apresentar o termo em formatos alternativos e acessíveis. Infelizmente, não é comum que os aplicadores tenham a preparação adequada para esse trabalho. Dessa forma, capacitar profissionais voltados para a aplicação do TCLE e, sobretudo, do TALE, é necessário para aprimorar a jornada, tornando-os mais preparados para garantir execução criteriosa e ética do processo, principalmente em cenários que necessitem de inclusão de diversidades.