ANAIS DO CONGRESSO

SUMÁRIO

TEMAS LIVRES DE APRESENTAÇÃO ORAL_____ **03**

PÔSTERES DESTAQUE _____ **27**

PÔSTERES _____ **37**

TEMAS LIVRES DE APRESENTAÇÃO ORAL

Trabalho Científico - Original

Área: Doenças Poligênicas e Epigenética

20 - TRACING THE EPIGENETIC FOOTPRINT OF EARLY-LIFE STRESS: SLC6A4 METHYLATION DYNAMICS IN PRETERM NEWBORNS

LETÍCIA SANTIAGO DA SILVA FERREIRA (SOUZA MARQUES FACULTY (FSM), D´OR INSTITUTE FOR RESEARCH AND EDUCATION (IDOR)), ALINE DE ARAÚJO BRASIL (D´OR INSTITUTE FOR RESEARCH AND EDUCATION (IDOR)), PAULO VICTOR BARBOSA ELEUTHERIO DOS SANTOS (D´OR INSTITUTE FOR RESEARCH AND EDUCATION (IDOR)), LEO TRAVASSOS VIEIRA MILONE (D´OR INSTITUTE FOR RESEARCH AND EDUCATION (IDOR)), STEPHANIE CRISTINA ALVES DE OLIVEIRA SAIDE (D´OR INSTITUTE FOR RESEARCH AND EDUCATION (IDOR)), MARIANA BARROS GENUINO DE OLIVEIRA (D´OR INSTITUTE FOR RESEARCH AND EDUCATION (IDOR)), GEÓRGIA CHALFUN (D´OR INSTITUTE FOR RESEARCH AND EDUCATION (IDOR), FEDERAL UNIVERSITY OF RIO DE JANEIRO (UFRJ)), ANTÔNIO JOSÉ LEDO ALVES DA CUNHA (D´OR INSTITUTE FOR RESEARCH AND EDUCATION (IDOR), FEDERAL UNIVERSITY OF RIO DE JANEIRO (UFRJ)), MARIA CLARA MAGALHÃES BARBOSA (D´OR INSTITUTE FOR RESEARCH AND EDUCATION (IDOR)), ARNALDO PRATA BARBOSA (D´OR INSTITUTE FOR RESEARCH AND EDUCATION (IDOR), FEDERAL UNIVERSITY OF RIO DE JANEIRO (UFRJ))

Prematurity is a global neurodevelopmental concern, and preterm infants are especially vulnerable to early-life stress and epigenetic changes. The SLC6A4 gene, which encodes the serotonin transporter (5-HTT), is crucial for brain development and stress regulation. Its expression is influenced by DNA methylation, particularly in the promoter region, which can be altered by stressors such as Neonatal Intensive Care Unit (NICU) exposure. Although SLC6A4 methylation changes have been linked to maternal depression and childhood adversity, their longitudinal patterns in preterm neonates remain underexplored.Thus, the aim of this study was to describe the methylation profile of 13 CpG sites located in the promoter region of SLC6A4 in term and preterm newborns at birth (D0), on the fifth day (D5), and on the thirtieth day (D30).This observational, longitudinal, and prospective study analyzed 46 preterm neonates (8804,1500g, <37 weeks GA), subdivided into ´extremely´ and ´very preterm´, and 49 term neonates. SGA, LGA, and major congenital malformations were excluded. With ethical approval and consent, blood samples were collected: D0 (umbilical cord), D5 (peripheral venous), and D30 (peripheral venous, only for preterm infants in NICU). SLC6A4 methylation was assessed by bisulfite conversion and pyrosequencing, with appropriate statistical and longitudinal analyses ($p < 0.05$).Preterm neonates showed significantly higher SLC6A4 methylation at D0 (especially CpG 12 and 13). By D5, levels decreased to similar to term, but CpG 9 was lower in preterm neonates. Term samples were unavailable for D30. In stratification, D0 was significant between term and very preterm neonates. At D5, stratified comparisons were mostly non-significant (term vs. extremely preterm almost significant). D30 showed no significance between prematurity groups. Extremely preterm neonates exhibited a greater increase in methylation over time.As a conclusion, SLC6A4 methylation shows dynamic alterations in preterm neonates, reflecting the epigenetic impact of prematurity and early-life stress. These findings highlight the need for further studies to identify biomarkers and therapeutic targets.

Trabalho Científico - Original

Área: Oncogenética

46 - UTILIZAÇÃO CLÍNICA DE PAINEL MULTIGENES DE RNA PARA RECLASSIFICAR VUS PREDITAS DE IMPACTAR SPLICING EM PACIENTES COM SÍNDROMES DE PREDISPOSIÇÃO HEREDITÁRIA AO CÂNCER

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

Uma significativa parcela dos indivíduos em risco para síndromes de predisposição hereditária ao câncer apresenta variantes de relevância clínica desconhecida (VUS) em regiões codificantes e/ou não codificantes intragênicas. Dentre todas as VUS encontradas em sequenciamento NGS, as de splice são o segundo tipo de variante mais comum, ficando atrás apenas das variantes VUS missenses. O objetivo desse estudo foi estabelecer e validar um conjunto de ferramentas genômicas e computacionais que permitam reclassificar VUS não codificantes ou codificantes com possível efeito em splice, e validar um painel de captura de RNA de 27 genes de predisposição ao câncer.Pacientes foram selecionados a partir da reavaliação de arquivos VCFs prévios de testes genéticos de DNA que avaliaram de 26 a 126 genes de predisposição hereditária ao câncer realizados no Laboratório de Diagnóstico Genômico e em projetos de pesquisa do A.C Camargo Cancer Center utilizando o software Varseq. Variantes raras exônicas (sinônimas, missenses) e não codificantes (intrônicas até 20 pb do limite do éxon) foram filtradas e avaliadas por ferramentas de predição de splice (MaxEntScan, dbscSNV e SpliceAI). O sequenciamento alvo de RNA (RNA-cap) foi realizado em pacientes com variantes previstas de alterar splicing, utilizando RNA de leucócitos ou tecido normal na plataforma Illumina NextSeq 500. Os padrões de splicing foram analisados pelos softwares rMATS, LeafCutterMD e FRASER2. Revisamos os VCFs de 2.076 pacientes, nos quais identificamos 4.518 variantes raras. Destas, 182 variantes são previstas de afetar splice em pelo menos um preditor. Para a validação do painel RNA-cap, sequenciamos 50 indivíduos (14 pacientes com 14 variantes P/PP, 18 pacientes com 14 VUS e 19 controles). Na avaliação das variantes P/PP, a ferramenta rMATS identificou mais eventos de splice aberrantes (em 11/14 variantes), depois a LeafCutterMD e FRASER2 (ambas em 7 variantes). Das 14 VUS, três variantes ATM:c.7273G>A, BRCA2:c.7618-10T>G e MSH2:del 5´UTR + del parcial do E1 foram reclassificadas para P/PP, cinco para B/PB e seis permaneceram VUS, alcançando uma taxa de reclassificação de 57% das variantes. Estabelecemos critérios e um pipeline automatizado para a seleção de variantes raras codificantes e não codificantes previstas de alterar splice, padronização para análise de splicing diferencial e aberrante, assim como processamento/refinamento dos dados. A aplicação integrada das abordagens desenvolvidas nesse trabalho forneceu evidências em nível de RNA para melhorar a interpretação clínica de VUS associadas ao câncer hereditário.

Trabalho Científico - Original

Área: Erros Inatos do Metabolismo e Triagem Neonatal

98 - BILIARY LITHIASIS IN GAUCHER DISEASE: INSIGHTS ON RISK FACTORS

LUCAS FERREIRA TEIXEIRA (UFRGS), GABRIELA FESTUGATO MARANHÃO (UFRGS), GABRIELA PONTE DE MATTOS (PUCRS), GIOVANNA TIBOLLA (UFRGS), DÉVORA RANDON (UFRGS), FABIANO POSWAR (HCPA), RODRIGO STAROSTA (UFRGS), MÁRIO REIS ALVARES-DA-SILVA (UFRGS), IDA VANESSA DOEDERLEIN SCHWARTZ (UFRGS)

Gaucher disease (GD) is an autosomal recessive lysosomal systemic disorder with increased prevalence of cholelithiasis and cholecystitis. Excessive glucosylceramide excretion in bile, and splenectomy may explain this association.Explore risk factors associated with increased biliary lithiasis among GD patients.We conducted a prospective cohort study with 43 GD patients (>18 years), evaluating cholelithiasis/cholecystitis through clinical history and abdominal ultrasound. Chitotriosidase activity was adjusted according to CHIT1 genotype. Data were analyzed using the Mann-Whitney test for group comparisons and log-transformed for logistic regression to assess risk factors (significance threshold: $p < 0.05$, 95% confidence interval [95CI]). Group A (30%, n = 13) included patients with cholelithiasis or cholecystitis, and group B (70%, n =30) with no evidence of gallbladder disease. Cholecystectomy was performed in 7/13 (55%) of group A. Group A had median age of 38 years (IQR=13) with 55% females (7/13), while Group B had median age of 45 years (IQR=25), with 50% female (15/30). All patients were on treatment with enzyme replacement or substrate reduction therapy, group A for a median of 14 years (IQR=9), and group B for 17 years (IQR=12). Significant between-group differences were observed in Chitotriosidase activity: Group A: 6,115 nmol/h/mg prot (IQR=6,900) vs. Group B: 4,108 nmol/h/mg prot (IQR=6,602), ($p <0.05$). Triglyceride levels: Group A: 166 mg/dL (IQR=113) vs. Group B: 100 mg/dL (IQR=41), ($p <0.05$). Our regression model identified log-transformed triglycerides (OR=17.6, 95CI 2.1-146, $p < 0.01$) and chitotriosidase (OR=3.3, 95CI 1.2-8.5, $p < 0.05$) as independent risk factors for cholelithiasis and cholecystitis in GD. No significant differences were observed between the groups in terms of splenectomy status, serum ferritin, age of GD diagnosis, time on treatment, body mass index, age, and sex, metabolic syndrome defined according to the National Cholesterol Education Program, excluding HDL. GD patients with higher triglycerides and active disease have an increased risk of developing biliary lithiasis. While these metabolic markers illuminate GD-related biliary pathophysiology, external validation is warranted to guide clinical monitoring protocols.

Trabalho Científico - Original

Área: Genética Comunitária e Saúde Pública

104 - WHOLE-EXOME SEQUENCING FOR DIAGNOSTIC INVESTIGATION OF 267 PATIENTS FROM THE BRAZILIAN PUBLIC HEALTH SYSTEM (SUS) FOLLOWED BY REANALYSIS OF NEGATIVE/INCONCLUSIVE CASES

BRUNO DE OLIVEIRA STEPHAN (ICR - HC/FMUSP), CAROLINE PIAI BRANDÃO (ICR - HC/FMUSP), DÉBORA SOTYRIOS SOUZA PEGOS (ICR - HC/FMUSP), JULIANA DUQUE LEÃO (ICR - HC/FMUSP), VITÓRIA PELEGRINO DO VAL (ICR - HC/FMUSP), MATHEUS CASTRO ARAÚJO (ICR - HC/FMUSP), RACHEL SAYURI HONJO (ICR - HC/FMUSP), DEBORA ROMEO BERTOLA (ICR - HC/FMUSP), EMILLY KOSHIMIZU (YOKOHAMA CITY UNIVERSITY), NAOMICHI MATSUMOTO (YOKOHAMA CITY UNIVERSITY), CHONG AE KIM (ICR - HC/FMUSP)

Despite affecting few patients each, rare diseases´ altogether impacts keep growing more and more evident. Even with constant advances over the last years, most notably through next-generation sequencing (NGS) and whole-exome sequencing (WES), have provided better assistance for such cases, the path towards molecular diagnosis remains a long and slow one for many in Brazil, especially for patients and families relying exclusively on the public health system (SUS).To confirm the genetic etiology through WES analysis from patients within SUS with rare diseases without previous known diagnosis, including reanalysis of the cases with initially negative or inconclusive molecular results.From 2017 and 2023, 267 patients with suspicion of rare disease due to unknown genetic etiology were selected from clinical follow-up at the Genetics Unit from the Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, blood samples from the probands were sent to Yokohama City University and submitted to WES, along with parents´ samples. Retrospective data revision along with reanalysis of negative/inconclusive results was performed mostly in 2024.Among 267 cases analyzed, at least 124 (46,4%) were positive results, most of them with some degree of intellectual disability or developmental delay. The large majority of positive cases were caused by pathogenic/likely pathogenic variants each located in over a hundred different genes, there were, however, few recurrent genes such as SCN4A and NSD1, each present in 4 unrelated families. Even though 65 cases, corresponding to over a half (52,4%) were inherited through autosomal dominant pattern, there was a significant amount of 35 cases with autosomal recessive (29%) and, in minor scale, 11 with X-linked inheritance (8,8%), alongside with 12 cases (9,6%) due to copy-number variants (CNVs). On the other hand, the 127 cases with negative results (50,4%) and another 11 ones with inconclusive results (4,3%) were all submitted to reanalysis of WES data, this enabled molecular diagnosis of at least 10 cases (7%) previously undetected.Finally, this seems to be the first large study with WES of cases with rare disease without previous known etiology with patients exclusively from the Brazilian public health system, as well as one of the few focusing on the impact, although limited, of WES reanalysis.

Trabalho Científico - Original

Área: Oncogenética

122 - ANÁLISE GENÔMICA DE INDIVÍDUOS COM ALTO RISCO PARA CÂNCER DE MAMA HEREDITÁRIO, ATENDIDOS PELO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE (SUS)

ARIANE PEREIRA (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER), FELIPE GARCIA (HOSPITAL DE CÂNCER DE BARRETOS), THAIS LAUREANO (HOSPITAL DE CÂNCER DE BARRETOS), PAULA FELÍCIO (HOSPITAL DE CÂNCER DE BARRETOS), CÍNTIA RAMOS (HOSPITAL DE CÂNCER DE BARRETOS), EDILENE ANDRADE (HOSPITAL DE CÂNCER DE BARRETOS), NATALIA CAMPACCI (HOSPITAL DE CÂNCER DE BARRETOS), CRISTINA SÁBATO (HOSPITAL DE CÂNCER DE BARRETOS), ANDRÉ DE PAULA (HOSPITAL DE CÂNCER DE BARRETOS), GABRIELA FERNANDES (HOSPITAL DE CÂNCER DE BARRETOS), CRISTIANO DE PÁDUA (HOSPITAL DE CÂNCER DE BARRETOS), RODRIGO MICHELLI (HOSPITAL DE CÂNCER DE BARRETOS), RUI REIS (HOSPITAL DE CÂNCER DE BARRETOS), HENRIQUE GALVÃO (HOSPITAL DE CÂNCER DE BARRETOS), EDENIR PALMERO (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER)

O câncer de mama hereditário (CMH) representa cerca de 10% do total de casos de câncer de mama (CM) diagnosticados. Dentre os genes associados, destacam-se BRCA1 e BRCA2 e, no Brasil, TP53. No entanto, existe uma parcela considerável de casos com história pessoal e/ou familiar altamente sugestiva para CMH, mas sem causa genética associada. Portanto, é de suma importância uma análise ampla em famílias de alto risco, com a identificação de variantes patogênicas (VPs), não apenas nos genes classicamente associados ao CMH. Isso beneficiaria esses indivíduos, permitindo um diagnóstico precoce, manejo personalizado e decisões terapêuticas apropriadas ao risco identificado.Caracterizar o perfil molecular de indivíduos diagnosticados com CM, com alto risco para câncer hereditário.Foi realizado o sequenciamento completo do exoma de 196 mulheres e 30 homens diagnosticados com CM no Hospital de Câncer de Barretos, considerados de alto risco para câncer hereditário, e negativos para VPs em BRCA1, BRCA2 e TP53. As variantes identificadas foram classificadas de acordo com os critérios da American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Os dados clínico-patológicos e de história pessoal e familiar foram coletados.A média de idade ao diagnóstico foi de 41,39 anos (DP: 13,13, 35 – 78) – 61 mulheres diagnosticadas antes dos 30 anos, 45 mulheres e 3 homens entre 30 e 40 anos, 50 mulheres e 8 homens entre 41 e 50 anos, 40 mulheres e 19 homens com mais de 50 anos. A maioria dos indivíduos (79,2%) foi diagnosticada com carcinoma ductal invasivo, subtipo molecular luminal (44,2%), sendo que 28 mulheres apresentavam o subtipo molecular triplo-negativo. Doze mulheres (5.3%) foram diagnosticadas com CM bilateral. Onze participantes reportaram pais em casamento consanguíneo e 198 (87,6%) reportaram história familiar (HF) de câncer, sendo que 148 (65,5%) tinham outro caso de CM na família. Foram identificadas VPs em 56 indivíduos. Dentre os genes já associados ao câncer hereditário, destacamos: ATM, BRIP1, CHEK2, CTNNA1, DROSHA, MLH1, MSH6, PALB2, PMS2 e RAD51C. Entre as VPs identificadas, 26 estavam em genes envolvidos em vias de reparo de danos ao DNA. Além de ATM, BRIP1, CHEK2, MLH1, MSH6, PALB2, PMS2 e RAD51C já citados, temos APTX, ATR, CDKN2A, CTC1, EXO1, FANCE, FANCW, MRE11, UNG e XRCC2.Para 24,8% dos casos foi possível identificar VPs em genes de alto/moderado risco já associados ao câncer hereditário, ressaltando a importância da caracterização molecular ampliada para indivíduos de alto risco para CMH.

Trabalho Científico - Original

Área: Aconselhamento Genético, Ética e Educação

132 - COMPREHENSIVE GENETIC PANEL TESTING IN BRAZILIAN HEARING LOSS: DIAGNOSTIC YIELD, NOVEL VARIANTS, AND CLINICAL ACTIONABILITY

STELLA DIOGO CAVASSANA, DANILLO ALENCAR COUTINHO, RAFAELLA ABREU OBERHUBER, MARIA EDUARDA PARAMO NETO, RICARDO FERREIRA BENTO, JEANNE OITICICA, ANA CARLA BATISSOCO, KARINA LEZIROVITZ.

: Hearing loss (HL) affects over 1.5 million Brazilians, representing a critical public health challenge. Despite global identification of >150 HL-associated genes, large-scale studies assessing diagnostic yield and variant prevalence in Brazil´s admixed population remain scarce. This gap creates three key limitations: (1) absence of local variant frequency data, (2) unvalidated phenotype-genotype correlations specific to our population, and (3) persistent diagnostic uncertainty due to high rates of variants of uncertain significance (VUS). These barriers collectively hinder personalized management and evidence-based public health strategies. Our study addresses this urgent need through Brazil´s most comprehensive HL genetic analysis to date.We aimed to: (1) determine the diagnostic yield of a 218-gene panel in Brazilian HL patients, (2) identify population-specific pathogenic variants, genes and their clinical correlates, and (3) propose strategies for variant classification improvement in underrepresented populations.We analyzed 99 HL probands (21 syndromic, 78 non-syndromic) previously negative for DFNB1/mt-RNR1 variants and inner ear malformations. Targeted sequencing of 218 HL genes was performed, with variant interpretation incorporating: ACMG guidelines, segregation analysis, and deep phenotyping for syndromic features. Brazilian-specific variant filtering accounted for local allele frequencies.The study achieved a 58% resolution rate (58/99), identifying 70 pathogenic/likely pathogenic variants, notably 18 are novel. Key findings included: (1) MYO7A and MYO15A as top causative genes, with clinicaly distinct genotype-phenotype relationships, (2) 7/78 (9%) initially non-syndromic cases harboring variants in syndromic genes (PEX6, HARS2, BSND, USH1C, WFS1), and (3) from 28 VUS: 13 were considered causative following variant interpretation and 1 was upgrated to likely pathogenic through segregation analysis. Diagnostic yield was consistent across syndromic (58.9%) and non-syndromic (57.1%) cases.This work provides: (1) Brazil´s first evidence-based framework for HL variant interpretation, (2) clinical protocols for early syndromic detection, and (3) data to optimize neonatal screening panels. Immediate applications include prioritizing MYO7A/MYO15A and syndromic genes in diagnostic pipelines and guidelines for VUS follow-up in Brazilian families.

Trabalho Científico - Original

Área: Doenças Poligênicas e Epigenética

139 - IDENTIFICATION OF METHYLATION SITES AT 11P15.5 AS NEW DIAGNOSTIC TARGETS FOR SILVER-RUSSELL SYNDROME

HOZANA BEATRIZ DANTAS BARBALHO (PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOQUÍMICA E BIOLOGIA MOLECULAR - UFRN), LEONARDO CAPISTRANO FERREIRA (INSTITUTO DE MEDICINA TROPICAL - UFRN)

Alterations in the methylation pattern of Imprinting Control Regions (ICs) can result in imprinting disorders. An example is Silver-Russell syndrome (SRS), which also belongs to the restricted group of primordial dwarfism, along with four other syndromes. Approximately half of SRS cases result from hypomethylation in IC1, located at locus 11p15.5, which regulates the expression of the H19 and IGF2 genes, however, roughly 40% remain idiopathic. The most widely used tool in routine diagnosis is MS-MLPA, despite its limited coverage, as it relies on the binding sites of the HhaI enzyme, which targets only four specific cytosines in IC1.This study aimed to identify new targets at 11p15.5 to improve the molecular detection of SRS cases.We conducted a differential methylation analysis using public methylomes (GSE104451), which included 21 SRS samples with hypomethylation at IC1 and 16 controls. The analysis encompassed the entire region from IC1 to IC2 (chr11:2004355-2934564, GRCh38), including 1,163 probes from the Illumina 450k array. Differential methylation was assessed by simple linear regression models (limma package, R), employing strict cutoff points of effect size 8805, 0.1 and p 8804, 4.3×10 -5 (Bonferroni correction). To validate the identified DMCs (Differentially Methylated Cytosines), we used two independent cohorts of SRS samples from England (n=6) and Japan (n=16). Reference values were obtained from methylome data in Methbank, filtering for samples from individuals aged between 5 and 13 years, which is compatible with the age range of those study cases. ICs typically exhibit hemimethylation in somatic cells, so the one-sample t-test was applied to each probe to assess whether the mean methylation was below 50% (hypomethylated).Simple linear regression detected 60 differentially methylated probes, with 51 validated across both cohorts. Of these, approximately 70% (36/51) exhibited hypomethylation ($p<0.05$), and only one of them (cg17769238) coincided with an MS-MLPA probe (14792-L16503). The majority of DMCs (45/51) are mapped to regulatory regions of H19, however, the most significant ones are mapped to IGF2 enhancer.The identified DMCs are good candidates as new diagnostic targets, reinforcing the need for developing more accessible molecular tests (e.g., PCR-based assays) that include methylation sites at regulatory regions of IGF2, in addition to H19. Such methods can expand access to SRS diagnosis with greater accuracy and lower cost, reducing the proportion of idiopathic cases.

Trabalho Científico - Original

Área: Aconselhamento Genético, Ética e Educação

172 - DELINEAMENTO DE ESTUDO MULTICÊNTRICO PARA INVESTIGAÇÃO DO LETRAMENTO EM GENÉTICA E TESTES GENÉTICOS EM DIFERENTES GRUPOS POPULACIONAIS

ALINE ROBERTA BARIANI MARCELINO BIONDO (UNICAMP), VERA LÚCIA GIL-DA-SILVA-LOPES (UNICAMP), AMANDA DE SOUSA LIMA STRAFACCI (UNICAMP), CARLOS EDUARDO STEINER (UNICAMP), CLÁUDIA VIANNA MAURER MORELLI (UNICAMP), DÉBORA GUSMÃO MELO (UNIFESP), IDA VANESSA DOEDERLEIN SCHWARTZ (UFRGS), ISABELLA LOPES MONLLEÓ (UFAL), LUIZ CARLOS SANTANA DA SILVA (UFPA), MARA SANCHES GUARAGNA (UNICAMP), MARTA WEY VIEIRA (PUC-SP), TÁRSIS ANTÔNIO PAIVA VIEIRA (UNICAMP), TÊMIS MARIA FÉLIX (HCPA)

A expansão dos testes genéticos atinge progressivamente a população leiga e diversas áreas do conhecimento, exigindo que a formação de profissionais da saúde inclua seus princípios, aplicações e implicações. É crucial que esses profissionais saibam comunicar essas informações e que a população consiga compreendê-las e aplicá-las em benefício próprio e coletivo. Embora a BNCC (Base Nacional Comum Curricular), a SBGM e o MEC ofereçam diretrizes sobre o ensino de genética, este permanece deficiente e heterogêneo, contribuindo para lacunas na formação de profissionais e leigos. Diante disso, torna-se relevante investigar o conhecimento neste tema.Investigar o letramento em genética e em testes genéticos em diferentes grupos populacionais: alunos ingressantes na universidade, alunos de graduação em medicina e médicos.Trata-se de estudo multicêntrico, prospectivo, envolvendo Instituições de Ensino Superior de 4 regiões brasileiras. Foram elaborados questionários específicos para cada grupo investigado a partir da BNCC, SBGM, MEC e literatura especializada, e, em seguida avaliados por painel Delphi formado por médicos geneticistas, pediatras e professores universitários da área da saúde. A versão final foi validada por 74 médicos de diferentes especialidades e 88 pessoas da população leiga com mais de 18 anos, de diferentes regiões do país. A análise dos resultados definiu as adequações necessárias para o formato final dos instrumentos, que são compostos por quatorze questões. Estas investigam conhecimentos sobre genética e testes genéticos. Embora seja anônimo e não colete dados identificáveis, o questionário também promove caracterização dos participantes quanto à idade, região geográfica e área de conhecimento. Os participantes recebem, como contrapartida, link para aula que responde sobre os conceitos abordados no questionário.Após painel Delphi foram feitos os ajustes necessários, e na fase de validação foi eliminada uma questão de cada formulário, por não serem discriminatórias. As aulas de contrapartida foram elaboradas e gravadas, aguardando a versão em LIBRAS para o início da coleta de dados.Trata-se de abordagem inédita no Brasil, com potencial de impactar a médio e longo prazos o entendimento sobre testes genéticos e suas aplicações nos cuidados de saúde.

Trabalho Científico - Relato de Caso

Área: Pré-natal e Reprodução Humana

220 - DETECÇÃO DE MINI TRANSLOCAÇÃO CROMOSSÔMICA EQUILIBRADA POR MAPEAMENTO ÓPTICO DO GENOMA (OGM) EM CASAL COM FILHA COM ATRASO DE NEURODESENVOLVIMENTO

LARISSA ANTUNES (IGENOMIX PARTE DO GRUPO VITROLIFE), SUSANA JOYA (IGENOMIX PARTE DO GRUPO VITROLIFE), VIRGINIA REGLA (IGENOMIX PARTE DO GRUPO VITROLIFE), ANDRÉ LUIZ MD (FERTGROUP), ANDRÉ RODRIGUEIRO (UNISCIENCE), TACCYANNA ALI (IGENOMIX PARTE DO GRUPO VITROLIFE)

Translocações cromossômicas equilibradas podem não ser identificadas por cariótipo convencional, especialmente quando ocorrem em regiões de baixa resolução ou sem envolvimento de material genético visivelmente alterado.Casal (mulher, 32 anos, homem, 39 anos) buscou atendimento em clínica de fertilização in vitro (FIV) com o objetivo de planejar uma nova gestação, após o nascimento de uma filha com atraso no neurodesenvolvimento. O exame de microarray genômico (CMA) da filha revelou uma deleção terminal patogênica de 2,9 megabases em 9q34.3 e uma duplicação terminal patogênica de 3,7 megabases em 19p13.3. O cariótipo com bandas G da criança (46,XX) e dos pais (46,XX e 46,XY) não evidenciou alterações. O casal foi encaminhado para aconselhamento genético. Diante da suspeita de rearranjo parental oculto, foi solicitado mapeamento óptico do genoma (OGM), que revelou uma translocação balanceada na mãe: ogm[GRCh38] t(9,19)(q34.3,p13.3)(135295917~135336443,3723382~3765584). A identificação dessa mini translocação esclareceu a origem do desequilíbrio na filha e confirmou risco de recorrência. Embora o Teste Genético Pré-implantacional (PGT) para rearranjos estruturais seja amplamente recomendado quando há uma translocação recíproca em um dos genitores, sua aplicação no Brasil é limitada à detecção de segmentos iguais ou superiores a 6 megabases. Para planejamento familiar, foi discutida a possibilidade de ovorecepção.

Trabalho Científico - Original

Área: Cardiogenética

233 - IMPACT OF GENETIC VARIANTS ON 5-YEARS SUDDEN CARDIAC DEATH RISK PREDICTION IN PATIENTS WITH HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHIES

GABRIELA SOUZA (INSTITUTO DO CORAÇÃO), LUCAS PIRES (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UNIVERISDADE DE SÃO PAULO), BIANCA LINNENKAMP (INSTITUTO DO CORAÇÃO), BRUNO STEPHAN (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UNIVERISDADE DE SÃO PAULO), GIOVANNA NAPOLITANO (INSTITUTO DO CORAÇÃO), EDER MOURA (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UNIVERISDADE DE SÃO PAULO), ATMIS HAIDAR (INSTITUTO DO CORAÇÃO), EDUARDO SALOMÃO (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UNIVERISDADE DE SÃO PAULO), FERNANDO GIUGNI (INSTITUTO DO CORAÇÃO), JOSÉ KRIEGER (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UNIVERISDADE DE SÃO PAULO)

Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is a common genetic heart disease with diverse clinical manifestations and is often associated with sudden cardiac death (SCD), which may affect young individuals and asymptomatic patients. Precision medicine plays a vital role in determining genetic factors, facilitating effective monitoring, and enhancing treatment strategies for patientsTo investigate whether candidate genetic variants influence the calculation of the 5-year risk of SCD in patients with hypertrophic cardiomyopathy.This retrospective study included patients with clinical suspicion of HCM from the MAPA GENOMA BRASIL cohort, that had sufficient clinical, imaging, and personal history data collected to estimate 5-year SCD risk using the AHA-HCM-SCD Calculator. Patients underwent whole exome sequencing to identify LP/P or VUS variants, classified according to the criteria of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Only VUS with a stronger association with the clinical presentation and a higher likelihood of being pathogenic were selected. The 5-year risk of SCD and the recommendation for implantable cardioverter-defibrillator (ICD) were compared between the different genetic groups. Statistical analyses were performed using RStudio, employing Fisher´s exact test, chi-square test, Kruskal-Wallis test, and Mann-Whitney U test to evaluate associations between genetic findings and clinical outcomes.A total of 286 individuals were includede, 126 with LP/P variantes, 57 with VUS and 103 without candidate variant indentified. Patients with LP/P variants showed a higher prevalence of family history of SCD compared to those with VUS or no candidate variants (29% vs. 17%, $p = 0.046$). They also presented significantly increased maximum left ventricular wall thickness (21 ± 5 mm vs. 18 ± 5 mm, $p < 0.001$) and a higher frequency of late gadolinium enhancement ($p = 0.037$). A significant difference in SCD risk was observed among the LP/P, VUS, and no variant groups ($p < 0.001$). Notably, the estimated 5-year risk of SCD was similar between the LP/P and VUS groups (0.036 ± 0.026 vs. 0.036 ± 0.023, $p > 0.05$), and both were significantly higher than in the group without candidate variants (0.036 ± 0.026 vs. 0.026 ± 0.017, $p < 0.001$). The indication for ICD implantation was also significantly more frequent in the LP/P group compared to individuals without candidate variants ($p = 0.03$).Our findings highlights how the identification of candidate genetic variants can enhance the clinical care of patients with HCM, helping to predict phenotype presentation and risk stratification of SCD in that cases.

Trabalho Científico - Original

Área: Neurogenética e Transtornos do Neurodesenvolvimento

268 - ANÁLISE BIOINFORMÁTICA E CLÍNICA IMPARCIAL IDENTIFICA A GFAP COMO POTENCIAL BIOMARCADOR GLIAL NA ATROFIA MUSCULAR ESPINHAL

KARINA LÚCIA SOARES DE OLIVEIRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), ARTHUR CARPEGGIANI WEBER (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), MICHELE MICHELIN BECKER (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), JULIANA MAGALHAES (ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA), ANA LETÍCIA AMORIM DE ALBUQUERQUE (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), JÚLIA KERSTING CHADANOWICZ (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), GIOVANNA CÂMARA GIUDICELLI (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), FRANCIELI ROHDEN (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), THAYNE WOYCINCK KOWALSKI (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), MARINA SIEBERT (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), MARCELA CÂMARA MACHADO COSTA (ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA), JONAS ALEX MORALES SAUTE (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL)

A Atrofia Muscular Espinhal (AME) é uma doença autossômica recessiva causada por variantes patogênicas bialélicas no gene SMN1, levando à degeneração dos neurônios motores, atrofia muscular e fraqueza progressiva. Embora terapias modificadoras da doença (DMTs) tenham surgido, biomarcadores confiáveis para monitoramento da doença ainda são limitados.Identificar biomarcadores potenciais de gravidade e monitoramento para a AME utilizando uma abordagem imparcial com conjuntos de dados de expressão gênica diferencial (DGE). A proteína glial fibrilar ácida (GFAP), um marcador de reativação de astrócitos, foi identificada como uma candidata chave. Foi realizada uma meta-análise de conjuntos de dados de DGE de 15 estudos com modelos murinos de AME, identificando genes diferencialmente expressos em pelo menos três estudos. A expressão dos genes candidatos foi então avaliada em dois conjuntos de dados humanos. Os níveis séricos de GFAP e da cadeia leve de neurofilamento (NfL) foram medidos em um estudo caso-controle com 25 pacientes com AME (11 tipo 1, 14 tipos 2/3, 10 recebendo DMT) e 24 controles pareados, seguido de um estudo de coorte de 12 meses com os pacientes com AME. Os níveis de GFAP no líquor (LCR) foram analisados em 14 pacientes antes e até 14 meses após o início do tratamento com DMT. Dos 134 genes diferencialmente expressos, 122 possuíam ortólogos humanos, sendo apenas dois específicos do sistema nervoso central e apresentando alterações consistentes entre os estudos, incluindo o GFAP. Os níveis séricos de GFAP foram menores em pacientes com AME em comparação com os controles (p=0,014), sendo mais elevados em pacientes com AME tipo 1 (p=0,028) e com duas cópias de SMN2 (p=0,03). Pacientes tratados com DMT apresentaram níveis basais mais altos de GFAP (p=0,01). Os níveis de GFAP no LCR diminuíram após 14 meses de tratamento em pacientes com AME tipo 1 e em pacientes presintomáticos com previsão de desenvolver tipo 1 (p=0,045). Os níveis de NfL estavam elevados em pacientes com AME, correlacionando-se com a gravidade da doença e o genótipo SMN2, e aumentaram ao longo de 12 meses.Esses achados sugerem um papel dos astrócitos na neurodegeneração associada à AME e apoiam a GFAP como um biomarcador potencial para a doença.

Trabalho Científico - Original

Área: Cardiogenética

280 - PREDITORES DA IDENTIFICAÇÃO DE VARIANTES GENÉTICAS CLINICAMENTE RELEVANTES NA CARDIOMIOPATIA DILATADA EM UMA AMOSTRA DA POPULAÇÃO BRASILEIRA

FERNANDA ALMEIDA ANDRADE (INCOR HCFMUSP), LEONARDO CEDRO MACHADO (INCOR HCFMUSP), EDUARDO KILIAN LUCENA (INCOR HCFMUSP), KELVIN HENRIQUE VILALVA (INCOR HCFMUSP), LAYARA FERNANDA VICENTE PEREIRA LIPARI (INCOR HCFMUSP), MARJORIE HAYASHIDA MIZUTA (INCOR HCFMUSP), PAULA DE MENDONÇA SENRA (INCOR HCFMUSP), LUCAS VIEIRA LACERDA PIRES (INCOR HCFMUSP), EMANUELLE LEONILIA MARQUES (INCOR HCFMUSP), FABIO FERNANDES (INCOR HCFMUSP), EDIMAR ALCIDES BOCCHI (INCOR HCFMUSP), SILAS RAMOS FURQUIM (INCOR HCFMUSP), JOSÉ EDUARDO KRIEGER (INCOR HCFMUSP)

A cardiomiopatia dilatada (CMD) tem causa associada a variantes clinicamente relevantes (VCR) em até 40% dos casos. O Escore de Madri (EM) otimiza o rendimento da testagem genética, através da avaliação das variáveis ausência de BRE, ausência de hipertensão, baixa voltagem no ECG, histórico familiar de CMD e miopatia esquelética. Porém, foi desenvolvido em uma população geneticamente distinta da brasileira. Este trabalho tem como objetivos avaliar a efetividade do EM e determinar os preditores para identificação de VCR numa coorte brasileira de pacientes com MD.Estudo observacional, retrospectivo, que avaliou características clínicas e de exames complementares de pacientes com CMD, submetidos a testagem genética, participantes do projeto MAPA Genoma Brasil. Foram incluídos pacientes com fração de ejeção do ventrículo esquerdo <50% e idade ao diagnóstico maior que 14 anos. Estes foram divididos em dois grupos: presença ou ausência de VCR. O EM foi aplicado em todos os pacientes que não possuíam dados faltantes para as variáveis utilizadas e foram realizadas regressões uni e multivariadas para a identificação de preditores estatisticamente significativos. Foram avaliados 749 pacientes, sendo 441 (58,9%) homens. VCR foram identificadas em 168 (22,4%) pacientes. A aplicação do EM nesta população aumentou a probabilidade de identificação de VCR quanto maior a pontuação (figura 1.A), em taxa inferior à da população original. Na regressão multivariada, foram identificadas como variáveis independentes associadas à identificação de VCR: não ser raça preta (OR:2,1 IC: 1,02-4,2), NYHA III-IV (OR:1,8 IC:1,01-3,3), ausência de bloqueio de ramo esquerdo (OR:3,9 IC:2,1-7,4) e presença de fibrilação atrial (OR:1,9 IC:1,03-3,86) (figura 1.B). A Curva ROC demonstra uma probabilidade prevista de 0,697 (figura 1.C). O EM aumentou a predição de efetividade na identificação de VCR em uma amostra da população brasileira com CMD, porém em taxa menor que a do estudo original. Foram identificados como preditores da presença de VCR: ausência de BRE, sintomas mais graves (NYHA III-IV), presença de fibrilação atrial e não ser da raça preta. O "DCM Genetic Score" foi desenvolvido a partir desses preditores. Esses achados sugerem possíveis diferenças genéticas entre as populações brasileira e europeia com CMD.

Trabalho Científico - Original

Área: Dismorfologia e Displasias Esqueléticas

284 - INVESTIGAÇÃO GENÔMICA EM UMA SÉRIE DE 365 INDIVÍDUOS DE FENDAS ORAIS SINDRÔMICAS REGISTRADOS NA BASE BRASILEIRA DE ANOMALIAS CRANIOFACIAIS

MATHEUS DE MELLO COPELLI (DEPARTAMENTO DE GENÉTICA MÉDICA E MEDICINA GENÔMICA - FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS - UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS (UNICAMP)), MILENA ATIQUE TACLA (DEPARTAMENTO DE GENÉTICA MÉDICA E MEDICINA GENÔMICA - FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS - UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS (UNICAMP)), LAÍS BERNARDO LOPES (DEPARTAMENTO DE GENÉTICA MÉDICA E MEDICINA GENÔMICA - FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS - UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS (UNICAMP)), AGNES CRISTINA FETT-CONTE (DEPARTAMENTO DE BIOLOGIA MOLECULAR - FACULDADE DE MEDICINA DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO (FAMERP)), ANA CAROLINA XAVIER (CENTRINHO PREFEITO LUIZ GOMES), DENISE PONTES CAVALCANTI (GRUPO DISMORFOLOGIA/DISPLASIAS ESQUELÉTICAS - DEPARTAMENTO DE GENÉTICA MÉDICA E MEDICINA GENÔMICA - FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS - UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS (UNICAMP)), ELAINE LUSTOSA MENDES (ASSOCIAÇÃO DE REABILITAÇÃO E PROMOÇÃO SOCIAL DO FISSURADO LABIOPALATAL - CAIF/AFISSUR), ERLANE MARQUES RIBEIRO (SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA - HOSPITAL INFANTIL ALBERT SABIN), NAYANA MARQUES VIDAL (SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA - HOSPITAL INFANTIL ALBERT SABIN), ISABELLA LOPES MONLLÉO (SERVIÇO DE GENÉTICA CLÍNICA/FACULDADE DE MEDICINA - HUPAA-UFA), TÊMIS MARIA FÉLIX (SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA - HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE (HCPA)), TÁRSIS PAIVA VIEIRA (DEPARTAMENTO DE GENÉTICA MÉDICA E MEDICINA GENÔMICA - FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS - UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS (UNICAMP)), VERA LÚCIA GIL-DA-SILVA-LOPES (DEPARTAMENTO DE GENÉTICA MÉDICA E MEDICINA GENÔMICA - FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS - UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS (UNICAMP))

As Fendas Orofaciais (FOF) fazem parte de um grupo clínico e etiologicamente heterogêneo, com uma prevalência global de 1 a cada 700 nascimentos. Entre as FOF, as Fendas Orais Sindrômicas (FOS) representam entre 20 e 30%, o que é compatível com a nosologia registrada na Base Brasileira de Anomalias Craniofaciais (BBAC). Esta é uma iniciativa voluntária, multicêntrica, multiprofissional e tem como proposta o registro e seguimento evolutivo de indivíduos com anomalias craniofaciais utilizando protocolo clínico padronizado. Desde 2009, os dados clínicos de indivíduos com FOF são registrados e, por meio de diferentes projetos de pesquisa, foram realizadas investigações etiológicas utilizando cariótipo, Fluorescent in situ Hibridization (FISH) e Multiplex Liganting Probe Amplification (MLPA) para síndrome de deleção 22q11.2. A partir de 2013, iniciou-se a investigação etiológica por Chromosomal Microarray Analysis (CMA) e, em 2018, por Whole Exome Sequencing (WES).Investigar a taxa de diagnóstico de alterações genômicas em amostra de indivíduos com FOS registrados na BBAC.Foram incluídos indivíduos com FOS que apresentavam hipótese diagnóstica de doença monogênica ou com defeitos congênitos múltiplos e excluídos aqueles com anomalias cromossômicas identificadas por meio de cariótipo. A análise retrospectiva constou de 242 resultados de CMA realizados com diferentes plataformas e o WES (Illumina NovaSeq 6000) foi realizado em 123 indivíduos. A análise dos dados de WES foi realizada por meio da plataforma Franklin (Genoox), e a classificação das variantes seguiu as recomendações do American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Utilizou-se inicialmente um filtro de 544 genes previamente associados à FOF, seguido por análise de variantes em todos os genes sequenciados, além de análise de Copy Number Variations (CNV).De 2162 indivíduos com FOF registrados na BBAC, 648 são FOS, dos quais 242 foram investigados por CMA e 123 por WES, baseado na hipótese clínica. A análise dos pacientes avaliados por CMA permitiu resultado resolutivo em 30% (73/242), sendo a síndrome de deleção 22q11.2 o desequilíbrio genômico mais frequente (45/73). Os resultados preliminares da análise de WES levaram a conclusão diagnóstica em 40% (49/123) dos pacientes, sendo 44 pacientes com variantes de sequência e 5 com CNVs. Os principais genes associados às FOS nessa série de casos investigados por WES foram: IRF6 (5/49), TP63 (4/49), COL2A1 (4/49), PTPN11 (3/49), SATB2 (2/49), CHD7 (2/49) e MID1 (2/49).Visando abordagem custo-efetiva, a análise por WES contemplando análise de CNV poderia otimizar a investigação de FOS, reservando CMA apenas para casos com suspeita de síndromes de deleção ou duplicação cromossômica.

Trabalho Científico - Original

Área: Neurogenética e Transtornos do Neurodesenvolvimento

314 - DADOS PRELIMINARES CLÍNICOS, EPIDEMIOLÓGICOS E ODISSEIA DA DEFICIÊNCIA INTELECTUAL NO BRASIL: UMA ANÁLISE A PARTIR DA REDE NACIONAL DE DOENÇAS RARAS

JOAO TAKEUCHI (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE), BRUNA VENHOLD PICOLO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE), MILENE MEROLA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE), RAFAELA COELHO PIRES (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE), THAINAH CARVALHO MORAES (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE), LUISA DUARTE WEISSHEIMER (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE), RAFAELLA MERGENER (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE), CARLA GRAZIADIO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE), PAULO RICARDO GAZZOLA ZEN (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE), VICTOR EVANGELISTA DE FARIA FERRAZ (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO), ANGELINA XAVIER ACOSTA (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROF. EDGAR SANTOS/EBSERH), CARLOS EDUARDO STEINER (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS), TÊMIS MARIA FÉLIX (SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA), RARAS NETWORK GROUP (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE)

A deficiência intelectual (DI) é uma condição do desenvolvimento neuropsicomotor determinada pelo nível de inteligência reduzido e pelo comprometimento da funcionalidade. Estima-se que a prevalência de DI seja de cerca 1 e 3%, causando alta carga de doença e limitação funcional. Sabe-se que a incidência de DI é influenciada por múltiplos fatores genéticos, ambientais e sociais, e os dados epidemiológicos nacionais sobre DI são escassos.Caracterizar a odisseia diagnóstica e fenótipo de pacientes com Dl, sem diagnóstico ou com diagnóstico suspeito ou confirmado de doenças raras (DR), atendidos no Brasil.Foram analisados os dados coletados nas fases retrospectiva e prospectiva de um inquérito epidemiológico transversal multicêntrico de DR, da Rede Nacional de Doenças Raras, entre 2018-2019 e 2022 até abril de 2025. Foram selecionados pacientes com descrição clínica de “Intellectual disability”, “Borderline Intellectual disability”, “Mild Intellectual disability”, “Moderate Intellectual disability”, “Profound Intellectual disability”, “Progressive Intellectual disability” ou “Severe Intellectual disability” (denominações ontológicas definidas pela Monarch Initiative). 998 participantes foram incluídos na análise - 59% do sexo masculino, com idade média de 20,2 anos (±0,24), 47,1% pretos ou pardos e 45,6% residentes de capitais ou suas respectivas regiões metropolitanas. Desses, 408 (40,8%) tinham diagnóstico confirmado (clínica ou etiologicamente), 218 (21,8%) diagnóstico suspeito e 372 (37,2%) sem diagnóstico. Dentre aqueles com diagnóstico confirmado, a odisseia diagnóstica média foi de 9,2 anos. Daqueles com diagnóstico confirmado, apenas 52 (5,2%) já tinham este status antes do primeiro atendimento no centro especializado. Entre aqueles que foram diagnosticados nos centros de referência, o tempo médio entre o início da manifestação clínica e a primeira consulta especializada foi em média de 4,4 anos.A odisseia diagnóstica de pacientes com DI no Brasil é longa, as causas para tal prolongamento são diversas e precisam ser mais estudadas.

Trabalho Científico - Original

Área: Neurogenética e Transtornos do Neurodesenvolvimento

349 - ANÁLISE MOLECULAR DE UMA COORTE COM ATAXIA ESPINOCEREBELAR TIPO 2 EM ÁREA ISOLADA DO VALE DO JURUÁ, ACRE

ANA CLARA GARCEZ GOMES DE FREITAS (UNIVERSIDADE FEDERAL DE RONDÔNIA), THALES HENRIQUE CALDAS ROLIM (UNIVERSIDADE FEDERAL DE RONDÔNIA), REBECA BRAGA PONTE MENDES (UNIVERSIDADE FEDERAL DE RONDÔNIA), TAINARA FÁTIMA CASTRO DE OLIVEIRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE RONDÔNIA), ANA BEATRIZ ARAGÃO RIBEIRO DA SILVA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE RONDÔNIA), LUCAS DE OLIVEIRA AZEVEDO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE RONDÔNIA), JAINE DE SANTANA FEITOSA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE RONDÔNIA), JOSHUA WERNER BICALHO DA ROCHA (HOSPITAL DE AMOR AMAZÔNIA), VIVIAN SUSI DE ASSIS CANIZARES (UNIVERSIDADE FEDERAL DE RONDÔNIA), JOSILEIDE DUARTE DE FARIAS (UNIVERSIDADE FEDERAL DO ACRE), ANDONAI KRAUZE DE FRANÇA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE RONDÔNIA)

A ataxia espinocerebelar tipo 2 (SCA2) é uma doença neurodegenerativa rara, de herança autossômica dominante, causada pela expansão de trinucleotídeos CAG no gene ATXN2. Essa mutação resulta numa proteína ataxina-2 alterada, que se acumula formando inclusões neuronais. Clinicamente, a SCA2 é caracterizada por ataxia cerebelar e disartria progressivas, além de sintomas oculares e hipo/arreflexia. Disfagia e distúrbios esfincterianos podem surgir em estágios avançados da doença.Investigar a correlação genótipo-fenótipo, bem como a prevalência de SCA2 em uma população na região do Vale do Juruá, Acre, na Amazônia Ocidental Brasileira.O estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CAAE: 59260516.0.0000.5300) e envolveu 43 indivíduos de 10 famílias no Vale do Juruá, Acre, Brasil. A amostra consistiu em 26 indivíduos afetados, identificados por sintomas clínicos como ataxia progressiva, disartria, nistagmo e tremor, e 17 indivíduos não afetados (maiores de 18 anos) e em risco. Foram coletadas amostras de sangue e células bucais para extração de DNA, seguido por PCR direta e eletroforese capilar (ABI3130xl) para quantificar as repetições CAG.A microrregião do Vale do Juruá possui uma população aproximada de 126.120 habitantes. Entre os pacientes sintomáticos analisados, 46,2% (12 de 26 indivíduos) apresentaram expansões CAG patogênicas (definidas como 8805,33 repetições). Dentro deste grupo de 12 pacientes com expansão, dois (16,7%) tinham repetições na faixa de 41-42 CAG e dez pacientes (83,3%) possuíam de 45-50 CAG. Essa possível concentração de SCA2 no Vale do Juruá revela uma das maiores prevalências de SCA2 no Brasil e possibilita a identificação de novas correlações genótipo-fenótipo. Assim, torna-se imperativo focar no rastreamento genético para diagnóstico precoce, investigação de fatores históricos e geográficos do efeito fundador, implementação de aconselhamento genético, bem como suporte neurológico especializado na região.

Trabalho Científico - Original

Área: Imunogenética

351 - ANÁLISE CITOGENÉTICA E DO PERFIL DE EXPRESSÃO DO GENE PTPN22 NA SÍNDROME DE TURNER

PATRICK DE LIMA REIS (DEPARTAMENTO DE GENÉTICA/UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO), ALDIANNE MILENE DOS SANTOS BARBOSA (DEPARTAMENTO DE GENÉTICA/UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO), MARIA CECÍLIA MAGALHÃES LUCKWU (DEPARTAMENTO DE GENÉTICA/UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO), MARIA JULIETA UCHÔA SANTOS DE ALBUQUERQUE ALMEIDA (DEPARTAMENTO DE GENÉTICA/UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO), EMILLY STPHFANE JOVENTINO DA SILVA (DEPARTAMENTO DE GENÉTICA/UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO), JULIANA VIEIRA DE BARROS ARCOVERDE (DEPARTAMENTO DE GENÉTICA/UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO), JAQUELINE DE AZEVÊDO SILVA (DEPARTAMENTO DE GENÉTICA/UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO), NEIDE SANTOS (DEPARTAMENTO DE GENÉTICA/UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO)

A síndrome de Turner (ST) é uma cromossomopatia caracterizada pela ausência total ou parcial do segundo cromossomo sexual, com prevalência de 1:2.500 nascimentos vivos do sexo feminino. O cariótipo mais frequente é o 45,X, embora também sejam observadas alterações estruturais do cromossomo X, mosaicismo cromossômico e outros cariótipos complexos. Pacientes com ST apresentam um risco duas vezes maior de desenvolver doenças autoimunes (DAIs) e inflamatórias crônicas (DICs), em comparação com a população feminina em geral, possivelmente devido a desregulações imunes e alterações na expressão de genes imunorreguladores. Nesse contexto, o gene PTPN22 tem sido associado à diversas doenças autoimunes/inflamatórias, por atuar como regulador negativo da sinalização de receptores TCR, inibindo a ativação espontânea de linfócitos T autorreativos. O presente estudo teve como objetivo caracterizar os cariótipos das pacientes ST e avaliar o perfil de expressão do gene PTPN22 nessas pacientes. O diagnóstico citogenético foi realizado a partir da cultura de linfócitos do sangue periférico, e cerca de 20 metáfases com bandeamento G foram analisadas por paciente. As pacientes presentes nesse estudo, foram encaminhadas do setor de Endocrinologia Pediátrica do Hospital das Clínicas (HC/UFPE). Para o ensaio de expressão gênica, o mRNA de 20 pacientes ST e 20 indivíduos saudáveis do sexo feminino foi isolado do sangue total, pela metodologia TRIzol. Os ensaios de expressão foram realizados por qPCR e as análises foram consideradas estatisticamente significativas com $p<0,05$.Como resultados, foram diagnosticadas 131 pacientes com cariótipo de ST, com idade média de 12,45 anos. O cariótipo mais prevalente foi o 45,X (52,68%), seguido do 45,X/46,X,i(Xq) (14,50%) e 46,X,i(Xq) (7,63%). Aproximadamente 30,16% das pacientes apresentavam achados clínicos compatíveis com DAIs e DICs, com predominância de disfunções tireoidianas. A análise da expressão revelou uma regulação negativa do gene PTPN22 nas pacientes com ST em comparação ao controle saudável (FC= -1,64, p=0,00056). Portanto, os dados obtidos sugerem que a redução da expressão do gene PTPN22 pode representar um fator de predisposição para a ocorrência de DAIs/DICs em pacientes ST, influenciando a dinâmica do sistema imunológico, com uma resposta imune desregulada e mal direcionada.

Trabalho Científico - Original

Área: Avaliação de Tecnologias em Saúde

373 - REANÁLISE DO SEQUENCIAMENTO DO GENOMA NUMA COORTE DE 131 PACIENTES COM ANOMALIAS CONGÊNITAS, SINDRÔMICAS OU NÃO: RESULTADOS PRELIMINARES

JADE C MADRID (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS - UNICAMP), CAROLINA A MORENO (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS - UNICAMP), LUCIANA C BONADIA (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS - UNICAMP), CONSÓRCIO PROJETO GENOMAS RAROS (HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN), DENISE P CAVALCANTI (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS - UNICAMP)

O sequenciamento de genoma (SG) é uma ferramenta poderosa para o reconhecimento das bases moleculares de doenças genéticas raras (DGR) e, consequentemente, para um aconselhamento genético (AG) acurado. No entanto, o rendimento diagnóstico tem se mostrado entre 20 - 40%. No Brasil, o Projeto Genomas Raros (PGR) tem permitido avaliar nossa experiência sobre SG de grandes coortes. Reanalisar os laudos do SG de uma subcoorte de pacientes com anomalias congênitas, sindrômicas ou não, do Centro de DGR-Unicamp.O SG, short-read, foi realizado no equipamento Novaseq 6000TM (Illumina). A presente investigação corresponde ao SG individual de 131 pacientes (61 masculinos e 70 femininos), com idades entre 0 e 53 anos. A metodologia para essa investigação está seguindo/seguirá o seguinte pipeline a partir dos laudos do SG: 1. Reanálise do fenótipo, incluindo exames prévios e documentação iconográfica, 2. Reavaliação da classificação das variantes segundo o ACMG, 3. Indicação de testes adicionais quando necessário (ex.: análise de segregação [AS]), 4. Análise de dados brutos para os resultados inconclusivos/negativos após cerca de um ano do SG. Com 98% dos laudos de SG concluídos dessa coorte (128/131), 47 (37%) foram laudos, chamados positivos (presença de variantes P/PP em gene associado ao fenótipo), 54 (42%) inconclusivos e 27 (21%) negativos, portanto, 63% sem diagnóstico molecular conclusivo. Considerando o pipeline estabelecido, até o momento a reanálise dos fenótipos foi iniciada pelos laudos positivos (47) e inconclusivos (30/54). Portanto, dos 77 laudos reavaliados até o momento, 44 continuaram positivos, dois foram reclassificados como inconclusivos e um como negativo. Entre os 30 laudos inconclusivos, apenas três permaneceram como tal, 27 foram assim reclassificados: seis foram considerados negativos, quatro foram reclassificados como positivo (há correlação genótipo-fenótipo) e 17 classificados como provavelmente positivo (há correlação gene-fenótipo). Nos quatro laudos inconclusivos que ora são considerados resultados positivos, as variantes puderam ser reclassificadas a partir de AS. Portanto, até o momento, a reanálise dos 77 laudos (positivos e inconclusivos) mostram: 48 resultados positivos e 17 provavelmente positivos, apenas cinco inconclusivos e sete negativos. Assim, desses 77 laudos, apenas 12 pacientes necessitam da reanálise dos dados brutos do SG.Os resultados demonstram uma redução expressiva dos laudos inconclusivos (30 para 5), a importância de confrontar todos os laudos com a reavaliação do fenótipo (3 laudos positivos foram reclassificados), diminui a necessidade de reanálise dos dados brutos e reforçam que a abordagem de trio é melhor.

Trabalho Científico - Original

Área: Tecnologias Ômicas

418 - GENETIC VARIANTS ASSOCIATED WITH CANCER RISK IN BRAZILIAN NATIVE AMERICANS AND THEIR IMPACT ON THE BRAZILIAN POPULATION

LUCAS SCHENATTO DE SENA (DEPARTAMENTO DE GENÉTICA E BIOLOGIA EVOLUTIVA - USP), RENAN BARBOSA LEMES (DEPARTAMENTO DE GENÉTICA E BIOLOGIA EVOLUTIVA - USP), KELLY NUNES (DEPARTAMENTO DE GENÉTICA E BIOLOGIA EVOLUTIVA - USP), MAIRA RIBEIRO RODRIGUES (DEPARTAMENTO DE GENÉTICA E BIOLOGIA EVOLUTIVA - USP), JOSÉ GERALDO MILL (DEPARTAMENTO DE FISIOLOGIA UFES), FERNANDA SALES LUIZ VIANNA (HCPA/DEPARTAMENTO DE GENÉTICA UFRGS), LYGIA DA VEIGA PEREIRA (DEPARTAMENTO DE GENÉTICA E BIOLOGIA EVOLUTIVA - USP), PATRICIA ASHTON-PROLLA (HCPA/DEPARTAMENTO DE GENÉTICA UFRGS), TÁBITA HUNEMEIER (DEPARTAMENTO DE GENÉTICA E BIOLOGIA EVOLUTIVA - USP)

Cancer incidence among Indigenous peoples in Brazil is notably distinct, with markedly lower rates of breast and prostate cancers compared to non-Indigenous populations.We sought to investigate the genetic basis of the pattern of markedly lower rates of the most common solid tumors in indigenous people in Brazil. High-coverage whole-genome sequences from 70 non-admixed Brazilian Indigenous individuals were analysed and compared to European, African, and Asian populations, as well as to 2,723 admixed Brazilians.Focusing on 157 genes associated with cancer susceptibility, we identified numerous high-frequency, rare, and population-specific variants in Indigenous genomes. A significant proportion of these variants was also detected in the admixed Brazilian population, particularly in individuals from the northern region of the country. Polygenic risk score (PRS) analyses for four cancer types—breast, prostate, cervical, and stomach—revealed significantly lower genetic risk for breast and prostate cancers among Indigenous individuals, aligning with epidemiological data. Among admixed Brazilians, those with higher Indigenous ancestry exhibited lower PRS for breast and prostate cancers compared to individuals with predominantly African or European ancestry. Our findings highlight the importance of including underrepresented populations in genomic research. They also provide a foundation for precision medicine strategies tailored to Indigenous peoples, while emphasizing the evolutionary legacy imprinted in their cancer risk profiles.

Trabalho Científico - Original

Área: Oncogenética

497 - BEYOND TP53: CO-OCCURRENCE OF GERMLINE PATHOGENIC VARIANTS IN INDIVIDUALS WITH LI-FRAUMENI SYNDROME

EDUARDO DA CAS (INSTITUTO DE ENSINO E PESQUISA DO HOSPITAL SÍRIO LIBANÊS (HSL), DASA GENÔMICA), MARIA INEZ DACOREGIO (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO - HCFMUSP), JANINA PISANI (INSTITUTO DE ENSINO E PESQUISA DO HOSPITAL SÍRIO LIBANÊS (HSL)), MANUELA NOBREGA (INSTITUTO DE ENSINO E PESQUISA DO HOSPITAL SÍRIO LIBANÊS (HSL)), MANUELA GRAVINA NAUFAL (INSTITUTO DE ENSINO E PESQUISA DO HOSPITAL SÍRIO LIBANÊS (HSL)), RENATA SANDOVAL (INSTITUTO DE ENSINO E PESQUISA DO HOSPITAL SÍRIO LIBANÊS (HSL)), MARIA ISABEL ACHATZ (INSTITUTO DE ENSINO E PESQUISA DO HOSPITAL SÍRIO LIBANÊS (HSL))

Li-Fraumeni syndrome (LFS), caused by germline pathogenic variants in TP53, is known for its association to early-onset cancer predisposition. Although the cancer risks associated with LFS are well studied, the potential impact of additional germline pathogenic variants in modifying cancer risks is still unclear.We aimed to explore the prevalence of individuals with LFS that carry additional germline pathogenic variants, and whether these additional findings could influence cancer onset or clinical presentation, especially in breast cancer.We reviewed records from 589 individuals in the BLiSS (Brazilian Li-Fraumeni Syndrome Study) cohort with a confirmed pathogenic or likely pathogenic variant in TP53. We searched for additional germline pathogenic variants in autosomal dominant cancer predisposition genes, excluding heterozygous findings in genes associated with autosomal recessive inheritance. For these individuals, clinical history and tumor features were collected. For women with breast cancer, age at diagnosis between TP53-only carriers and those with multiple pathogenic variants were compared. Age distribution was non-normal (Shapiro-Wilk $p<0.001$), so we used the Mann-Whitney U test.We found 15 individuals (2.5%) with at least one additional pathogenic variant besides TP53. Most were female (93%) and carried the TP53 R337H variant (87%). Additional variants were most often identified in BRCA1 (n=4), PALB2 (n=4), BRCA2 (n=2), and CDH1 (n=2). Notably, in one family, three pathogenic variants—TP53 R337H, PALB2, and BRCA1—were found in two related individuals. Among those with multiple variants, 53% had a history of breast cancer. Among all women in the cohort with breast cancer (n=152), the median age at diagnosis was 36 for those with multiple variants (n=8) and 39 for those with TP53-only (n=144). This difference showed a trend but was not statistically significant ($p=0.087$).Some individuals with LFS carry more than one germline pathogenic variant, often in high-penetrance cancer genes. Identifying additional variants may refine risk assessment, even in high-risk scenarios.

Trabalho Científico - Original

Área: Erros Inatos do Metabolismo e Triagem Neonatal

523 - DEFICIÊNCIA DE BIOTINIDASE 10 ANOS DE TRIAGEM NEONATAL NO ESTADO DA BAHIA

TAIANA AZEVEDO (APAE SALVADOR), INÊS SOUSA (APAE SALVADOR), GORETE ANDRADE (APAE SALVADOR), TATIANA AMORIM (APAE SALVADOR)

A deficiência de Biotinidase (DB) é uma doença hereditária, herdada de maneira autossômica recessiva, que tem como característica defeitos na reabsorção da biotina. A biotina é uma vitamina que compõe o complexo B, atuando em vários processos metabólicos. Em 2014, através do Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), no estado da Bahia iniciou-se a triagem para a DB, sendo incluída no programa por apresentar características como: ausência de sinais clínicos no período neonatal, elevada morbidade e tratamento efetivo. Indivíduos com a deficiência profunda, não tratados podem desenvolver alterações cutâneas, neurológicas, podendo evoluir com distúrbios visuais, auditivos e atraso de linguagem e motor. Na maioria dos casos de deficiência profunda não tratada, o sistema nervoso central geralmente sofre danos irreversíveis.Descrever a estratégia de investigação e a frequência da DB no período de 10 anos da inclusão desta doença no PNTN no estado da Bahia.Estudo transversal realizado entre julho/2014 e dezembro/2024. Para quantificação da atividade da biotinidase nas amostras de sangue seco de nascidos-vivos (NV), utilizou-se kit NeoLISA® BioQ, Amostras consideradas suspeitas foram repetidas no mesmo papel de filtro e as que permaneceram alteradas foram recoletadas. Todos os casos suspeitos após a segunda amostra alterada foram submetidos a busca ativa.Em 10 anos houve um total de 2.082,649 NV, com cobertura de 81,96%. Trezentos e sessenta e nove (0,021%) mantiveram alteração em 2º amostra (atividade inferior a 3.1 nmol/min/mL),sendo reconvocados para consulta ambulatorial com equipe multiprofissional, incluindo aconselhamento genético. . Destes, 297 RN (93,70%) apresentaram resultado normalizado na 3ª amostra, 20 (6,3%) permaneceram alterados após o 1o ano de vida e em acompanhamento ambulatorial com uso de Biotina oral, e confirmaram o diagnostico através de sequenciamento do gene BTD. Os casos se mostraram distribuidos pelas diversas regiões de saude do estado, não havendo aglomerados, a não ser em caso de recorrência familiar. A variante mais frequente foi c.1270 G>C. A incidência da DB no período estudado foi de 1:85.000 NV. Todos os alterados seguem utilizando biotina sem apresentação clínica da doença.A triagem para a DB é eficiente, casos falso-positivos foram identificados na 2ª recoleta podendo estar relacionados a sensibilidade da enzima, com fatores determinantes armazenagem e/ou tempo de envio das amostras. Atendimento multiprofisional e confirmação molecular são recomendados para adequada avaliação dos casos.

Trabalho Científico - Original

Área: Tecnologias Ômicas

537 - GENOMIC PRODUCTION AND BIOBANKING STRATEGY IN MEDICAL GENETICS: EXPERIENCE OF THE APPLIED CYTOGENOMICS LABORATORY AT FMUSP IN SUPPORTING THE BRAZILIAN PUBLIC HEALTH SYSTEM (SUS)

EDER ALENCAR MOURA (LABORATÓRIO DE CITOGENÔMICA APLICADA), MARIANA RIBEIRO COSTA SIEMANN (DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), LUCAS LIRO VIEIRA (LABORATÓRIO DE CITOGENÔMICA APLICADA), BEATRIZ MARTINS WOLFF (DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), RAFAELA DA SILVA MENDES (LABORATÓRIO DE CITOGENÔMICA APLICADA), KARINA MARINHO NASCIMENTO (DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), LISSANDRO DE SOUSA ROLIM (LABORATÓRIO DE CITOGENÔMICA APLICADA), GLEYSON FRANCISCO DA SILVA CARVALHO (DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), YANCA GASPARINI OLIVEIRA (LABORATÓRIO DE CITOGENÔMICA APLICADA), LESLIE DOMENICI KULIKOWSKI (DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO)

The advancement of genomic technologies has transformed the diagnosis of rare diseases within public health systems. The Applied Cytogenomics Laboratory at the Faculty of Medicine of the University of São Paulo (FMUSP), integrated with the Hospital das Clínicas (HC-FMUSP), is an example of a university-based facility that combines high diagnostic output, training of human resources, and knowledge generation in genetic diseases. The lab serves as a bridge between clinical practice and translational research, offering molecular testing primarily to patients from the Brazilian Unified Health System (SUS), including severe, complex, or undiagnosed cases.To analyze the laboratory´s accumulated output, focusing on its contributions to SUS, the development of a clinical DNA biobank ("DNAteca"), and the importance of biobanking as a strategy for diagnostics and research development.A retrospective analysis of 3,563 laboratory records from 2011 to 2021 was performed. Records were categorized into genetic tests performed and samples collected for DNAteca (DNA storage). The data were consolidated to assess test frequency, test type, institutional origin, and sample purpose.Among the 3,563 records, 1,828 (51.3%) corresponded to completed genetic tests, while 1,735 (48.7%) were DNAteca collections. The most frequently used tests were MLPA (n=1,332), array-CGH (n=186), and sequencing (n=108). Most samples originated from the Children and Adolescent Institute at HC-FMUSP (ICr), totaling 1,891 records, highlighting the lab´s role in supporting pediatric specialties and complex genetic syndromes. DNAteca was primarily used for patients at imminent risk of death, with severe neuromuscular conditions or newborns with suspected inborn errors of metabolism. It also supported external projects and academic collaborations with various institutions.The Applied Cytogenomics Laboratory at FMUSP stands as an institutional pillar for genetic support within SUS, combining technical capacity, integration with hospital care, and the establishment of a DNA biobank tailored to Brazilian healthcare demands. Its experience demonstrates how academic centers can directly contribute to early and continuous diagnostics, even in complex or end-stage clinical scenarios.

Trabalho Científico - Original

Área: Dismorfologia e Displasias Esqueléticas

561 - EFFICACY AND SAFETY OF VOSORITIDE IN ACHONDROPLASIA: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS INCLUDING REAL-WORLD DATA

ISABELA DORNELES PASA (HUSM), JOAO PAULO PELUZIO PIOVESAN (FAME), ANDRESSA LOHANA DE ALMEIDA (AC CAMARGO), ANA CLARA FANDINHO MONTES (IFF/ FIOCRUZ), VICTORIA SILMAN HUANG (UNIVERSIDADE MUNICIPAL DE SÃO CAETANO DO SUL), IGOR ARAÚJO VIEIRA (UNISINOS), RAQUEL GERMER TOJA COUTO (UFF)

Until recently, treatment for achondroplasia was limited to limb lengthening and rhGH, both with modest efficacy and notable risks. Advances in molecular understanding enabled the development of targeted therapies, including vosoritide—the first approved drug.To evaluate the efficacy and safety of vosoritide in achondroplasia through a systematic review and meta-analysis.We followed PRISMA guidelines and included randomized controlled trials (RCTs) and real-world studies. Searches were conducted in PubMed, Embase, and Cochrane. Two reviewers independently extracted the data. Pooled analyses were conducted in R using random-effects models and weighted mean differences. Comparisons between subgroups were performed using independent samples t-tests.Of 330 records screened, 6 studies (2 RCTs and 4 real-world cohorts from France, Germany, Portugal, and China) met inclusion criteria, totaling 295 vosoritide-treated patients. The pooled mean change in height Z-score at 12 months was 0.30 (95% CI: 0.22–0.38, I^2 = 26.6%). Among real-world studies (n = 99), it was 0.38 (95% CI: 0.37–0.39, I^2 = 0%). A t-test comparing the original RCT (mean change 0.27) and real-world data showed a statistically significant difference (t = –2.38, p = 0.019), suggesting slightly greater gain in the real-world data. Subgroup analysis showed similar height Z-score changes for females (0.38, 95% CI: 0.29–0.48) and males (0.33, 95% CI: 0.02–0.56), t = 0.27, p = 0.79. Only two studies reported data on nonresponders: the Portuguese cohort (3/27) and the German cohort (3/30). Only one patient discontinued treatment due to a serious adverse event (unresolved cervicothoracic kyphoscoliosis), reported in the long-term follow-up of the initial RCT. Hypertrichosis emerged as a potential adverse effect in the real-world cohorts, 24/27 in the Chinese cohort.Vosoritide demonstrates a favorable efficacy and safety profile in both trial and real-world settings. To strengthen future analyses and support clinical decision-making, we should adopt standardized reporting practices.

Trabalho Científico - Original

Área: Tecnologias Ômicas

568 - IMPORTÂNCIA DE DUPLA ANÁLISE EM TESTES GENÉTICOS LABORATORIAIS COMPLEXOS: IMPACTO NA CONDUTA CLÍNICA

MELISSA MACHADO VIANA (DASA GENÔMICA), ANA CAROLINA DE MORAES MELLO (DASA GENÔMICA), EDUARDO DA CÁS (DASA GENÔMICA), VITÓRIA PELEGRINO DO VAL (DASA GENÔMICA), DAYSE OLIVEIRA DE ALENCAR (DASA GENÔMICA), GISLAINE DOS SANTOS PEREIRA (DASA GENÔMICA), BRUNO GUIMARÃES MARCARINI (DASA GENÔMICA), LUCIANA SANTOS SERRAO DE CASTRO (DASA GENÔMICA), ANNE CAROLINE BARBOSA TEIXEIRA (DASA GENÔMICA), JOSELITO SOBREIRA (DASA GENÔMICAV), JOSE RICARDO MAGLIOCCO CERONI (DASA GENÔMICA), PATRICIA PONTES CRUZ (DASA GENÔMICA), CAMILA COSTA MAZONI MENDES (DASA GENÔMICA), DIANA CAROLINA SALAZAR BERMEO (DASA GENÔMICA), GUILHERME LOPES YAMAMOTO (DASA GENÔMICA)

A dupla análise para identificação de variantes genéticas é uma prática consolidada em laboratórios de diagnóstico molecular, visando aumentar a robustez e a confiabilidade dos laudos, especialmente em contextos de Next Generation Sequencing (NGS) para oncologia e doenças raras. Mesmo com o uso de ferramentas de Inteligência Artificial (IA) para priorização de variantes e de corpo clínico de analistas experientes, algumas variantes escapam a priorização da IA e só são selecionadas por 1 dos 2 analistas. A falta da dupla análise poderia potencialmente impactar a conduta clínica, sobretudo quando envolvem variantes patogênicas (P) ou provavelmente patogênicas (LP). Avaliar a taxa de concordância entre primeiro e segundos analistas na seleção e classificação de variantes para reporte, identificar os principais motivos de discordâncias e mensurar o impacto clínico das variantes adicionais classificadas por apenas um dos analistas, em especial quando não priorizadas por ferramenta de IA. Foram analisados casos submetidos à dupla avaliação por dois analistas experientes em NGS. A concordância foi avaliada considerando a seleção de variantes para reporte, o número de casos em que o segundo analista selecionou variantes não classificadas pelo primeiro e o percentual de casos em que a inclusão de variantes pelo segundo analista teria potencial de alterar resultado clínico, especialmente pela adição de variantes LP ou P. Os principais motivos das discordâncias são levados para discussão e obtenção de consenso em reunião de peer learning, composta por todos os analistas de testes NGS germinativos, em acordo com os últimos critérios ACGS (Association for Clinical Genomic Science - UK) Em 4961 casos nos últimos 12 meses, houve concordância de classificações em 3839 casos (equivalente a 77,38%). Nos 23% restantes a maior parte das discordâncias não leva a alteração de conduta/resultado clínico. Em 75 (ou 1,51%) dos casos, houve a adição de variantes pelo segundo analista com possível impacto na conduta clínica, devido a inclusão de 84 variantes ao todo, com classificação LP ou P, em campo associado a variante possivelmente causal. A análise independente por dois analistas é uma medida de qualidade importante em laboratórios que visam excelência diagnóstica. A reclassificação de variantes manual e automaticamente, assim como a padronização de critérios e a educação continuada são essenciais para garantir a consistência e a segurança do diagnóstico molecular.

Trabalho Científico - Original

Área: Genética Comunitária e Saúde Pública

598 - RASTREAMENTO GENÉTICO DE VARIANTES PATOGÊNICAS EM FAMILIARES DE PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA E OVÁRIO HEREDITÁRIO NO ESTADO DE GOIÁS: FERRAMENTA PARA DIAGNÓSTICO PRECOCE E PREVENÇÃO NO ÂMBITO DO PROGRAMA GOIÁS TODO ROSA

ELISÂNGELA DE PAULA SILVEIRA-LACERDA (UFG), PAULA FRANCINETE FAUSTINO SILVA1 SILVA (UFG), KÉSSILA MACEDO VEIGA (UFG), BRUNO EDUARDO FEITOSA DO NASCIMENTO (UFG), IGOR MARQUES CESÁRIO CALASSA (UFG), ROSEMAR MACEDO SOUSA RAHAL (UFG), AMANDA SANTOS LIMONGI (SES - GOIÁS), KLEBER JUNIOR RODRIGUES MONTEIRO (SES - GOIÁS), RASIVEL DOS REIS SANTOS JUNIOR (SES - GOIÁS)

Cerca de 10% dos casos de câncer de mama e ovário têm origem hereditária. O rastreamento genético de familiares de pacientes com variantes patogênicas germinativas é fundamental para prevenção, diagnóstico precoce e estratégias terapêuticas personalizadas. Em Goiás, essa abordagem já é ofertada pelo Sistema Único de Saúde (SUS), por meio do Projeto Goiás Todo Rosa, fortalecendo políticas públicas e o cuidado oncológico de precisão.Este estudo teve como objetivo identificar variantes germinativas patogênicas em familiares de pacientes atendidas pelo SUS com suspeita de síndromes hereditárias de câncer de mama e ovário. Foram avaliados 308 pacientes encaminhados ao Centro de Genética Humana da UFG, com base nos critérios do National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Após pré-aconselhamento genético e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, foram coletados 4 mL de sangue para extração de DNA e realização do sequenciamento de nova geração (NGS), utilizando o painel Oncomine™ BRCA Expanded na plataforma Ion Torrent.Foram avaliados 308 pacientes encaminhados ao Centro de Genética Humana da UFG, com base nos critérios do National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Após pré-aconselhamento genético e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, foram coletados 4 mL de sangue para extração de DNA e realização do sequenciamento de nova geração (NGS), utilizando o painel Oncomine™ BRCA Expanded na plataforma Ion Torrent.Entre os pacientes avaliados, 5,8% apresentaram variantes patogênicas no gene BRCA1, 1,8% no BRCA2 e 3,9% no TP53. Foram investigadas cinco famílias com essas variantes, sendo detectadas as mutações c.1010 G>A e c.455C>T. Dos 17 familiares testados, 47,05% também apresentaram a mutação, incluindo um óbito relacionado ao câncer. Os achados demonstram a relevância do rastreamento familiar, que viabiliza o cuidado oncológico preventivo e direcionado.Esse modelo de atenção possibilita o diagnóstico precoce, amplia o acesso ao aconselhamento genético e fortalece a rede assistencial pública, contribuindo para a redução da mortalidade e incidência de câncer hereditário em Goiás. A iniciativa consolida o SUS como referência em saúde de alta complexidade e cuidado oncológico personalizado

PÔSTERES DESTAQUE

Trabalho Científico - Original

Área: Erros Inatos do Metabolismo e Triagem Neonatal

51 - PERFIL CLÍNICO E ODISSEIA DIAGNÓSTICA DE PACIENTES COM DOENÇA DE FABRY: RESULTADOS NACIONAIS DO PROJETO RARAS

GIOVANNA RAJEVSKI ALVES (UNIVERSIDADE ANHEMBI MORUMBI), NATHALIA IZABELLE ALVES DA SILVA (UNIVERSIDADE ANHEMBI MORUMBI), SANDRA OBIKAWA KYOSEN (DISCIPLINA DE PEDIATRIA GERAL E COMUNITÁRIA - DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA - ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA - UNIFESP), MARCO ANTONIO CURIATI (INSTITUTO DE GENÉTICA E ERROS INATOS DO METABOLISMO), MARCELO YAMAMOTO (INSTITUTO DE GENÉTICA E ERROS INATOS DO METABOLISMO), MARIA TERESINHA DE OLIVEIRA CARDOSO (HOSPITAL DE APOIO DE BRASÍLIA, HOSPITAL MATERNO INFANTIL DE BRASÍLIA), ANGELINA XAVIER ACOSTA (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR EDGARD SANTOS - UFBA), LUIZ CARLOS SANTANA DA SILVA (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO BETTINA FERRO DE SOUZA - UFPA), ERLANE MARQUES RIBEIRO (HOSPITAL INFANTIL ALBERT SABIN), CARLOS EDUARDO STEINER (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS), ELLAINE CARVALHO (HOSPITAL GERAL DOUTOR CESAR CALS), VICTOR CASSÃO (LABORATÓRIO DE INTELIGÊNCIA EM SAÚDE - FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO - USP), TÊMIS MARIA FÉLIX (SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA - HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), DÉBORA GUSMÃO MELO (DISCIPLINA DE GENÉTICA - DEPARTAMENTO DE MORFOLOGIA E GENÉTICA - ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA - UNIFESP), ANA MARIA MARTINS (DISCIPLINA DE PEDIATRIA GERAL E COMUNITÁRIA - DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA - ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA - UNIFESP)

A Rede nAcional de doenças raRAS (RARAS) é um estudo multicêntrico com objetivo principal de realizar um inquérito de representatividade nacional acerca da epidemiologia, quadro clínico, recursos diagnósticos e terapêuticos e custos relativos a indivíduos com doenças raras no Brasil. A doença de Fabry (DF) é uma condição de herança ligada ao X, que compromete os sistemas neurológico, cardiovascular, renal e gastrointestinal, e que pode causar óbito precoce se não tratada.Caracterizar o perfil clínico e a odisseia diagnóstica de pacientes com DF registrados no RARAS.Estudo descritivo e retrospectivo, com dados coletados entre 2021 e 2025, em amostra de conveniência. As variáveis analisadas foram: idade de início dos sintomas, idade de diagnóstico, sintomas apresentados com os termos padronizados de acordo com o Human Phenotype Ontology (HPO) e distância entre local de residência e centro de tratamento. Para análise, foi utilizada estatística descritiva. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CAAE 33970820.0.1001.5327).Oitenta e um pacientes (49F/32M) foram incluídos, com mediana de idade na inclusão de 43,2 anos (8,3 a 78,4 anos), e residindo em média a 39,8 Km (3,8 a 437 Km) do centro de pesquisa. Recorrência familiar foi relatada por 71 participantes (87,7%). No momento da inclusão no estudo, os pacientes relataram cinco (n=36), quatro (n=19), três (n=12), dois (n=8) ou apenas um (n=6) HPO. Ao todo, foram relatados 107 diferentes HPOs, sendo acroparestesia o mais frequente, presente em 30 dos 81 pacientes, seguido por cefaleia (n=20/81). Quando os HPOs foram agrupados por sistemas, os neurológicos (44/107, 41,1%) foram os mais prevalentes, seguidos pelos cardiovasculares (17/107, 15,9%) e renais (9/107, 8,4%). Dentre os HPOs neurológicos, destacaram-se as queixas álgicas, correspondente a cerca de metade deles (23/44, 52,3%). Para análise da odisseia diagnóstica, foram excluídos os pacientes identificados por triagem familiar e que eram assintomáticos no momento do diagnóstico (n=12), bem como aqueles que não tinham informação da idade de início dos sintomas e/ou idade do diagnóstico (n=14), restando 55 pacientes. A mediana de idade do início dos sintomas foi 15 anos (3 meses a 67 anos), do diagnóstico foi 30,7 anos (2,4 a 70,2 anos), resultando em uma média de odisseia diagnóstica de 11,2 anos (1 mês a 36,5 anos).Recentemente foi aprovado o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da DF pelo Ministério da Saúde, que garante o acesso ao tratamento específico modificador da doença. No entanto, o desafio ainda enfrentado pelos pacientes é a demora no diagnóstico.

Trabalho Científico - Original

Área: Dismorfologia e Displasias Esqueléticas

69 - INVESTIGAÇÃO GENÔMICA CLINICAMENTE DIRIGIDA DE DEFEITOS OTOMANDIBULARES REGISTRADOS NA BASE BRASILEIRA DE ANOMALIAS CRANIOFACIAIS: RESULTADOS PRELIMINARES.

LAÍS BERNARDO LOPES (FCM - UNICAMP), TAÍS ROSA CALISTO (FCM - UNICAMP), JOSEP JORENTE (FCM - UNICAMP), ERLANE MARQUES RIBEIRO (FCM - UNICAMP), ISABELLA LOPES MONLLÉO (HUPAA - UFAL), ANA CAROLINA XAVIER (CENTRINHO PREFEITO LUIZ GOMES - JOINVILLE), TÊMIS MARIA FÉLIX (HCPA), TÁRSIS PAIVA VIEIRA (FCM - UNICAMP), VERA LÚCIA GIL-DA-SILVA-LOPES (FCM - UNICAMP)

As anomalias craniofaciais (ACFs) representam um grupo diverso e complexo de condições que afetam o desenvolvimento das estruturas da cabeça e face.. Entre as ACFs, os defeitos otomandibulares (DOM) constituem o segundo grupo mais frequente. No Brasil, estima-se uma prevalência de cerca de 24 mil casos registrados anualmente. Diferentes etiologias podem ser associadas aos DOM, como desequilíbrios genômicos, condições monogênicas ou fatores ambientais/teratogênicos.O presente estudo tem como objetivo identificar variantes em genes já associados a DOM, assim como investigar novos genes candidatos. Trata-se de um estudo multicêntrico envolvendo indivíduos acompanhados pelos serviços integrantes do Projeto Crânio-Face Brasil (PCFB).A investigação foi realizada por sequenciamento completo do exoma (Whole Exome Sequencing – WES) e as variantes identificadas, tanto de sequência (SNPs) quanto de número de cópias (CNVs), foram analisadas e classificadas utilizando a plataforma Franklin by Genoox®, seguindo as recomendações do American College of Medical Genetics. Até o momento, 14 indivíduos foram incluídos e nove apresentaram variantes consideradas causativas do fenótipo, sendo: dois com hipótese diagnóstica (HD) de Síndrome de Treacher Collins, ambos com variantes patogênicas em TCOF1, um com HD de síndrome de CHARGE, com variante em CHD7, dois com HD de Síndrome Branquio-oto-renal, um deles com deleção terminal em 4p16, e outro com variante em EYA1, um com HD de síndrome de Waardenburg (OMIM 148820), com variante explicativa em PAX3, entre nove indivíduos com HD de Microssomia Craniofacial foram detectadas variantes causativas em três, nos genes CHD7, FOXI3 e EFTUD2. Para os indivíduos sem conclusão etiológica, os dados de WES serão posteriormente investigados na busca de variantes em novos genes candidatos. A estratégia do PCFB permite acesso à investigação laboratorial, assim como reconhecer características genômicas da população brasileira com DOM.

Trabalho Científico - Original

Área: Tecnologias Ômicas

173 - IN SILICO ANALYSIS OF MICRORNAS GENE REGULATORY NETWORK IN COMPLEX CHROMOSOMAL REARRANGEMENTS

BIBIANA RUPPENTHAL DA SILVA (CASA DOS RAROS), NATASHA MALGAREZI DE MORAES (CASA DOS RAROS), PAULO RICARDO GAZZOLA ZEN (UFCSPA), MARCELA RODRIGUES NUNES (CASA DOS RAROS), MILENE MEROLA (UFCSPA), KENDI NISHINO MIYAMOTO (UNISINOS), IGOR ARAUJO VIEIRA (UNISINOS), MARILUCE RIEGEL (CASA DOS RAROS)

The non-coding regions (NCRs) of the genome remain largely unexplored. Most genetic tests primarily focus on analyzing protein-coding genes in chromosomal alterations, such as deletions, duplications, or complex chromosomal rearrangements (CCRs). In this context, it is essential to investigate non-coding RNAs, particularly microRNAs (miRNAs), which are key regulators of gene expression, to elucidate and close the gap between genotype-phenotype correlations, ultimately improving diagnostic accuracy in cases involving CCRs.The present study aims to analyse through a systems biology approach miRNAs present in an unbalanced translocation resulting in a partial trisomy of chromosome 1, and a microdeletion of chromosome 8, inherited from a balanced maternal translocation between chromosomes 1,8.The breakpoint regions involved in the CCR were investigated by SNP-arrays and Optical Genome Mapping assay. The first step was to identify the miRNAs located within the CCR-associated region using the DECIPHER genome browser v.11.3. A total of 13 miRNAs were identified in the NCR of chromosome 1. Additionally, 27 miRNA genes were initially identified in chromosome 8. Next, using the miRNet v2.0 platform and retrieving only experimentally validated miRNA-target gene interactions from miRTarBase v9.0 and TarBase v9.0, comprehensive interaction networks were created for chromosome 1 and 8 individually, as well as for the translocated region between both chromosomes.In total, 39 miRNAs were analyzed, and the most frequently targeted genes were ZZZ3 (regulated by 9/3 miRNA) in chromosome 1, and CALR, NACC1, NUFIP2, and CELF1 (regulated by 11/26 miRNA) in chromosome 8, which stood out in the overall network.Our findings demonstrated that our in silico approach could be a useful tool for improving the understanding of genotype to phenotype relationship in patients with CCRs, emphasizing the value of bioinformatics pipelines and the importance of further studies analyzing NCRs.

Trabalho Científico - Original

Área: Pré-natal e Reprodução Humana

235 - CLINICAL APPLICATION OF PGT-M FOR HLA-TYPING IN BRAZIL AND ARGENTINA

DANIELA LORENZI (IGENOMIX PART OF VITROLIFE GROUP), SUSANA JOYA (IGENOMIX PART OF VITROLIFE GROUP), MARTINA DI BASTIANO (IGENOMIX PART OF VITROLIFE GROUP), LARISSA ANTUNES (IGENOMIX PART OF VITROLIFE GROUP), VIRGINIA REGLA (IGENOMIX PART OF VITROLIFE GROUP), GISELE AQUILINO (IGENOMIX PART OF VITROLIFE GROUP), PAULA QUEIROZ ESTRADA (IGENOMIX PART OF VITROLIFE GROUP), CAMILA DANTAS (IGENOMIX PART OF VITROLIFE GROUP), SEBASTIAN SALINAS (IGENOMIX PART OF VITROLIFE GROUP), JOSÉ ANTONIO MARTINEZ-CONEJERO (IGENOMIX PART OF VITROLIFE GROUP), TACCYANNA MIKULSKI ALI (IGENOMIX PART OF VITROLIFE GROUP), ANA CERVERO (IGENOMIX PART OF VITROLIFE GROUP), CARMEN RUBIO (IGENOMIX PART OF VITROLIFE GROUP)

Preimplantation genetic testing for a monogenic disease (PGT-M) for Human Leukocyte Antigen (HLA)-typing enables the selection of healthy and HLA-compatible embryos with affected siblings. This approach supports life-saving procedures like hematopoietic stem cell transplantation, offering a unique therapeutic option. This study aimed to review all HLA-typing cases from Brazil and Argentina, focusing on clinical success concerning the number of embryos available for transfer.This retrospective study included PGT-M/HLA-typing cases performed between the years 2017 and 2024, that were referred to the same genetic laboratory. PGT-M was performed only for HLA-typing or combined with the exclusion of a monogenic disease. HLA haplotyping was performed with an indirect approach (by STR markers). PGT for chromosomal abnormalities (PGT-A) was also added. A total of 1150 PGT-M cases were performed. From Brazil, 66 PGT-M for HLA-typing cases from a total of 815 PGT-M cases (8,1%). From Argentina, 2 from 129 PGT-M cases (1,6%). Considering the cases from Brazil and Argentina, a total of 44 couples performed 68 PGT-M/HLA-typing cycles with PGT-A (469 blastocysts). Main maternal age was 34.9 years. For only HLA-typing procedures there were only 6 PGT-M cycles, mainly for Leukemia. Regarding HLA-typing cases with the exclusion of monogenic diseases, cases were performed mainly for autosomal recessive diseases (94% for HBB gene). Overall, the mean of embryos analyzed per couple was 10.6, and 53 embryos (11,3%) were available for transfer: 30 couples (68,2%) had at least one embryo for transfer, and 14 couples (31,8%) did not achieve an embryo transfer, and gave up treatment or assisted reproduction. PGT-M is an effective tool that can be used to increase the chances of achieving a pregnancy with an HLA-compatible embryo, proving beneficial for more than half of the couples. The data presented in this study are relevant, as they provide a realistic estimate of PGT-M success rates in the context of HLA-typing. This information may be essential to support genetic counseling, contributing to informed decision-making by couples and helping to align expectations regarding the treatment.

Trabalho Científico - Original

Área: Dismorfologia e Displasias Esqueléticas

242 - INTEGRAÇÃO DE BASES DE DADOS PARA ESTIMAR A PREVALÊNCIA DE HIPOSPÁDIAS E O ACESSO AO TRATAMENTO NO RIO GRANDE DO SUL

RICARDO ROHWEDER (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), MÁRCIA HELENA BARBIAN (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), LAVÍNIA SCHULER-FACCINI (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL)

A hipospádia é uma anomalia congênita caracterizada pela abertura do meato uretral na face ventral do pênis. Trata-se de uma condição de etiologia multifatorial, cujo desenvolvimento é regulado hormonalmente, o que motiva investigações sobre sua possível associação com a exposição pré-natal a substâncias desreguladoras endócrinas. O Rio Grande do Sul (RS) é o terceiro estado brasileiro com maior consumo de agrotóxicos e também apresenta uma das mais altas prevalências de hipospádia do país. No entanto, a prevalência observada no RS é inferior à de países com sistemas robustos de vigilância de anomalias congênitas, os quais geralmente integram múltiplas fontes de dados. A hipospádia pode ser corrigida cirurgicamente, sendo recomendado que o procedimento ocorra entre seis e dezoito meses de vida. Assim, registros de cirurgia podem constituir fontes adicionais para rastreamento de casos.Estimar o número de casos de hipospádia em nascidos vivos no RS entre 2010 e 2023, avaliar a subnotificação dessa condição no nascimento e analisar o acesso ao tratamento cirúrgico oportuno.Foi desenvolvida uma estratégia de linkage probabilístico entre os dados do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC) e do Sistema de Informações Hospitalares (SIH), utilizando o pacote fastLink (v. 0.6.1), restringindo-se a nascidos no período de estudo. As variáveis de pareamento incluíram data de nascimento e município de residência. Casos de hipospádia ao nascimento foram identificados pelo código Q54 da CID-10, e os procedimentos cirúrgicos pelos códigos 04.09.05.003-2 (primeiro tempo cirúrgico) e 04.09.05.004-0 (segundo tempo cirúrgico). Realizaram-se análises de captura-recaptura com modelos log-lineares, por meio do pacote shinyrecap (v. 0.1.0). Todas as análises foram realizadas em ambiente R (v. 4.4.0). Este trabalho analisou dados secundários, anonimizados, publicamente disponíveis pelo Datasus.Entre 2010 e 2023, foram registrados 833 casos de hipospádia no SINASC, em um total de 1.776.670 nascidos vivos (prevalência de 4,7/10.000). Os registros cirúrgicos identificaram 1.050 indivíduos submetidos à primeira etapa da correção cirúrgica e 199 à segunda. A análise de captura-recaptura estimou um total de 5.305 casos de hipospádia (IC95%: 4.318 – 6.660) no período (prevalência de 29,9/10.000), o que corresponde a cerca de 380 casos por ano. No mesmo intervalo, foram realizados em média 140 procedimentos cirúrgicos anuais.O número de casos notificados ao nascimento é cerca de seis vezes inferior ao estimado. Conhecer a real magnitude de casos de hipospádia é essencial para assegurar o tratamento oportuno aos indivíduos.

Trabalho Científico - Original

Área: Cardiogenética

277 - UNCOVERING THE HIDDEN: ACMG SECONDARY FINDINGS IN 3,865 BRAZILIAN PATIENTS UNDERGOING CARDIOGENETIC TESTING

ATMIS MEDEIROS HAIDAR (INSTITUTO DO CORAÇÃO DO HOSPITAL DA CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), BIANCA DOMIT LINNENKAMP (INSTITUTO DO CORAÇÃO DO HOSPITAL DA CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), BRUNO DE OLIVEIRA STEPHAN (INSTITUTO DO CORAÇÃO DO HOSPITAL DA CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), EDER ALENCAR MOURA (INSTITUTO DO CORAÇÃO DO HOSPITAL DA CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), GIOVANNA NAPOLITANO (INSTITUTO DO CORAÇÃO DO HOSPITAL DA CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), LUCAS VIEIRA LACERDA PIRES (INSTITUTO DO CORAÇÃO DO HOSPITAL DA CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), LAYARA FERNANDA VICENTE PEREIRA LIPARI (INSTITUTO DO CORAÇÃO DO HOSPITAL DA CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), PAULA DE MENDONÇA SENRA (INSTITUTO DO CORAÇÃO DO HOSPITAL DA CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), MARIANA PERES LOMBARDI DE CARVALHO (INSTITUTO DO CORAÇÃO DO HOSPITAL DA CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), SILAS RAMOS FURQUIM (INSTITUTO DO CORAÇÃO DO HOSPITAL DA CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), FERNANDA ALMEIDA ANDRADE (INSTITUTO DO CORAÇÃO DO HOSPITAL DA CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), JOSÉ EDUARDO KRIEGER (INSTITUTO DO CORAÇÃO DO HOSPITAL DA CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), PESQUISADORES MAPA GENOMA BRASIL (INSTITUTO DO CORAÇÃO DO HOSPITAL DA CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO)

Secondary findings (SF) are pathogenic or likely pathogenic variants in genes unrelated to the primary clinical indication for genetic testing. The American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) currently recommends reporting SF in 81 genes associated with conditions for which early diagnosis and intervention may significantly alter outcomes. Considering Brazil´s highly admixed population and its underrepresentation in genomic studies, assessing the prevalence of such findings is essential for precision medicine initiatives.To determine the prevalence and distribution of ACMG-recommended SF in a cohort of 3,865 individuals undergoing next-generation sequencing (NGS) for cardiovascular indications as part of the MAPA Genoma Brasil multicenter initiative.This is a multicenter, prospective study involving patients with suspected genetic cardiovascular diseases, such as cardiomyopathies, arrhythmias, dyslipidemias, thoracic aortic disease, and congenital heart defects, recruited between Jan-2021 and Dec-2024. Whole-exome sequencing (WES) or whole-genome sequencing (WGS) was performed using the Illumina platform. Variant calling was executed with GATK HaplotypeCaller, and annotation and prioritization were conducted using the Franklin by QIAGEN platform. Pre- and post-test genetic counseling was provided, and cascade testing was offered to at-risk relatives. Only SF listed in the ACMG guidelines (excluding HFE polymorphisms) were considered. Patients provided informed consent regarding the disclosure of such findings.Of the 3,865 patients sequenced (3,170 WES, 695 WGS), 225 declined the disclosure of SF. Among those 3,640 who consented, 149 (4.1%) had SF across 32 different genes. 3 individuals had more than one SF. 63.75% variants were missense, 22.82% frameshift, 9.4% intronic, and 4.02% nonsense. Genes most frequently involved included: TTR (14.9%), with p.(Val142Ile) present in 20 cases (one homozygous), PMS2 (13.6%), with p.(Leu729Glnfs*6) in 11 individuals, LDLR (11%), BRCA2 and RYR1 (7.8% each). In RYR1, 3 variants were recurrent: p.(Arg530His), p.(Val4849Ile), and p.(Arg2234Cys). SF were classified into: Hereditary cancer predisposition (39.6%), cardiovascular disease-related (35.6%) and Metabolic disorders including dyslipidemias (14.7%).These results highlight the relevance of structured reporting of SF and the unique genetic architecture of the Brazilian population in precision medicine efforts.

Trabalho Científico - Original

Área: Dismorfologia e Displasias Esqueléticas

354 - INVESTIGAÇÃO DE VARIANTES ESTRUTURAIS POR MAPEAMENTO ÓPTICO DO GENOMA EM INDIVÍDUOS COM DOENÇAS RARAS SEM CONCLUSÃO DIAGNÓSTICA APÓS SEQUENCIAMENTO GENÔMICO: RESULTADOS PRELIMINARES

CAROLINA GAMA NASCIMENTO (DEPTO DE GENÉTICA MÉDICA E MEDICINA GENÔMICA), CARLOS EDUARDO STEINER (FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP), DENISE PONTES CAVALCANTI (DEPTO DE GENÉTICA MÉDICA E MEDICINA GENÔMICA), VERA LÚCIA GIL-DA-SILVA-LOPES (FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP), TÁRSIS PAIVA VIEIRA (DEPTO DE GENÉTICA MÉDICA E MEDICINA GENÔMICA)

Mesmo após a realização do sequenciamento completo do genoma (WGS – Whole Genome Sequencing), a maioria dos indivíduos com doenças raras permanece sem diagnóstico etiológico. As variantes estruturais (SVs – Structural Variants) são definidas como qualquer rearranjo resultado de quebra e junção da dupla fita de DNA envolvendo mais de 50 pares de bases do DNA, e têm sido identificadas como importante causa de doenças raras. Recentemente, o mapeamento óptico do genoma (OGM – Optical Genome Mapping) tem se destacado como um método de alta resolução para identificação e caracterização de SVs no genoma humano. Investigar SVs em indivíduos com doenças raras sem conclusão diagnóstica após sequenciamento genômico. Até o momento, foram investigados cinco indivíduos com diagnóstico clínico de doenças raras com genes conhecidos, sem variantes causativas identificadas por WGS. O OGM foi realizado utilizando a plataforma Saphyr (Bionano®) no Laboratório Uniscience Molecular e analisado com o software Bionano Access (Bionano®).Foram encontradas SVs raras e relevantes em dois indivíduos. No indivíduo 1, do sexo feminino com diagnóstico clínico de incontinência pigmentar ligada ao X, foi identificada uma deleção de 20 kb em Xq28, incluindo os éxons 4 a 10 do gene IKBKG que foi classificada como patogênica e causativa do fenótipo. A deleção não foi identificada previamente pelo WGS devido à baixa qualidade de mapeamento das reads na região Xq28. No indivíduo 2, do sexo masculino com diagnóstico clínico de síndrome de Treacher Collins, não foram identificadas alterações nos genes associados a essa condição, mas foi identificada uma duplicação de 224 kb da região 4q25 inserida em Xq27.1. Análise complementar por WGS confirmou a inserção no paciente e revelou que ela foi herdada da mãe, não afetada. Não há genes claramente associados ao fenótipo na região Xq27.1, mas será realizada a análise de expressão em genes candidatos na região. Nos outros três indivíduos, não foram encontradas SVs nos genes associados aos fenótipos ou SVs raras em outras regiões genômicas. Em dois de cinco indivíduos com WGS negativo, o OGM contribui na identificação de SVs como causa de doenças raras, ressaltando a necessidade do uso de mais de um teste genético para a elucidação diagnóstica de algumas doenças raras.

Trabalho Científico - Original

Área: Dismorfologia e Displasias Esqueléticas

425 - REVISITANDO AS BRAQUIDACTILIAS EM PACIENTES COM DISPLASIAS ACROMÉLICAS OU ACROMESOMÉLICAS COM PORTADORES DE OUTRAS DISPLASIAS ESQUELÉTICAS, NAS QUAIS ESSE ACHADO NÃO É UM SINAL MAJOR

FELÍCIO DE FREITAS NETTO (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS), DENISE PONTES CAVALCANTI (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS)

As braquidactilias podem estar presentes em um número expressivo de displasias esqueléticas (DEsq), porém como sinal major nos grupos das DEsq acromélicas e acromesomélicas e, como sinal coadjuvante, nas demais DEsq. Apresentar uma coorte de pacientes com displasias acromélicas e acromoesomélicas com ênfase nas características clínico-radiológicas das braquidactilias e comparar àquelas observadas em pacientes com outras DEsq de modo a auxiliar no diagnóstico diferencial. Foram selecionados 26 pacientes registrados no Grupo de Displasias Esqueléticas da Unicamp (GDEsq-Unicamp), todos com confirmação molecular. Oito apresentavam DEsq do grupo acro/acromesomélico e 18 pertenciam a outros grupos diagnósticos. Procedeu-se à revisão sistemática dos registros clínicos e iconográficos desses pacientes, com ênfase na caracterização clínica e radiológica das braquidactilias. Foram revisados seis pacientes com D. acromélica (osteodistrofia hereditária de Albright [2], d. acromícrica [1], acrodisostose [1] e braquidactilia tipo A1 [1], e dois pacientes com D. acromesomélica (d. acromesomélica tipo Maroteaux [1] e d. de Grebe [2]). As principais características nesses dois grupos são: a braquidactilia é um sinal major por definição e, portanto, é evidente ao nascimento e o encurtamento é generalizado e simétrico envolvendo palmas e dedos e assim permanece com o passar do tempo, exceto a osteodistrofia de Albright que costuma apresentar assimetrias dos dedos com a evolução e a D. Grebe na qual os dedos se assemelham a pequenos apêndices. Do ponto de vista radiológico e, exceto nessas duas últimas, o encurtamento é generalizado compreendendo falanges e metacarpos e chama a atenção as epífises em cone na acrodisostose, manifestação que também pode ser observada na osteodistrofia de Albright. O grupo das outras DEsq, nas quais a braquidactilia é um sinal coadjuvante, foram revisados 18 pacientes com os seguintes diagnósticos: ciliopatias (5) – incluindo uma ciliopatia tipo- KIAA0753, duas s. de EVC e uma s. de Jeune, CDP-braquiteleflângica (1), D. Espondiloperiferia (1), Pseudo-ACH (4), Cartilage-hair hypoplasia [CHH] (3) e picnodisostose (5). Nesses pacientes, exceto os pacientes do grupo das ciliopatias e aqueles com CHH, a baquidactilia é de manifestação mais tardia, por volta do 2º ano de vida. Radiologicamente, encontram-se características que as diferem bem das braquidactilias do grupo acro/acromesomélica. As braquidactilias são sinais característicos em várias DEsq, cuja análise detalhada permite diferenciá-las auxiliando no diagnóstico diferencial dos vários tipos específicos ou grupos de DEsq.

Trabalho Científico - Original

Área: Erros Inatos do Metabolismo e Triagem Neonatal

492 - DO RASTREAMENTO AO DIAGNÓSTICO DE PRECISÃO: GALACTOSEMIA NA TRIAGEM NEONATAL

CECILIA MICHELETTI (DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA EPM/UNIFESP E DLE/GRUPO FLEURY), THIAGO CAVOLE (DLE/GRUPO FLEURY), MATEUS OLIVEIRA TORRES (DLE/GRUPO FLEURY), ANA EDUARDA SARAIVA PEREIRA CAMPOS (DLE/GRUPO FLEURY), BETANIA LOURES (DLE/GRUPO FLEURY), MARTA FARIA (DLE/GRUPO FLEURY), REGINA MUNHOZ (DLE/GRUPO FLEURY), ALBERTINA DE FATIMA EUZEBIO DE B DIAS (DLE/GRUPO FLEURY), JACQUELINE FONSECA (DLE/GRUPO FLEURY), ARMANDO FONSECA (DLE/GRUPO FLEURY)

A galactosemia é um grupo de erros inatos do metabolismo da galactose, decorrente da deficiência de uma das quatro enzimas envolvidas: galactose-1-fosfato uridiltransferase (GALT), galactose-1-epimerase (GALE), galactose quinase (GALK) e galactose mutarotase (GALM). O diagnóstico precoce e a diferenciação entre os subtipos são essenciais para a instituição de dieta com restrição de lactose, prevenindo sequelas graves e óbito em casos mais críticos. A triagem neonatal, aliada a ferramentas moleculares, tem se mostrado uma estratégia eficaz para o diagnóstico precoce e manejo adequado dessas condiçõesDescrever os resultados de triagem neonatal para galactosemia e sua definição diagnóstica em um laboratório de referência. Estudo retrospectivo, descritivo, com análise de dados laboratoriais de triagem neonatal para galactosemia entre janeiro de 2023 e julho de 2025Foram analisadas 39.983 amostras de sangue coletadas em papel filtro, com dosagem de galactose total por método fluorimétrico. Destas, 36 amostras (0,09%) apresentaram valores acima do ponto de corte estabelecido (8805,9,0 mg/dL). Em casos não críticos (<20 mg/dL), foi solicitada recoleta após 60 minutos da ingestão de leite materno, fórmula ou leite de vaca, todos contendo lactose. Três amostras apresentaram valores críticos e, conforme protocolo, foram submetidas a nova dosagem de galactose total, GALT em coleta de sangue total, além de comunicação com o pediatra assistente para orietnação quanto a avaliação clínica e bioquímica hepática. Um desses casos foi posteriormente diagnosticado com shunt portossistêmico. Entre os 33 casos não críticos e assintomáticos, cinco mantiveram valores elevados na segunda amostra, um apresentou GALT normal sem outros dados , três foram confirmados como variante Duarte e um como deficiência de GALE pela analise molecular. A possibilidade de associação entre a triagem neonatal ampliada e a aplicação de painéis moleculares na mesma amostra de sangue seco pode representar um avanço relevante no cuidado neonatal. Essa integração permite diagnóstico precoce, intervenção oportuna e seguimento multidisciplinar adequado para pacientes com Doenças Metabólicas Hereditárias, contribuindo para a prevenção de desfechos graves e para a promoção de saúde na infância.

Trabalho Científico - Original

Área: Avaliação de Tecnologias em Saúde

539 - APLICATIVO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA PARA DOENÇAS RARAS

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 BETÂNIA PEREIRA TORALLES (DNA - CENTRO LABORATORIAL DE GENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR LTDA.)

As doenças genéticas raras afetam milhões de pessoas no Brasil e no mundo, mas continuam subdiagnosticadas, invisibilizadas nas estatísticas e subpriorizadas nas políticas públicas. No contexto nacional, marcado por desigualdades regionais e carência de dados consolidados, a vigilância epidemiológica é essencial para dimensionar a real magnitude dessas condições e subsidiar estratégias de saúde baseadas em evidências. Objetivos: Avaliar a eficácia do aplicativo HARU na vigilância de doenças genéticas raras, testar sua usabilidade e segurança.Avaliar a eficácia do aplicativo HARU na vigilância de doenças genéticas raras, testar sua usabilidade e segurança.Estudo exploratório e experimental realizado entre abril e junho de 2025 em instituições da Bahia. Os dados foram colhidos por meio do aplicativo HARU junto a pacientes com diagnóstico clínico ou genético confirmado. Foram analisadas variáveis sociodemográficas e clínicas. A análise estatística foi descritiva, com categorização segundo os eixos da PNAIPDR.A amostra foi composta por 162 indivíduos: 90 do sexo masculino (55,5%) e 72 do sexo feminino (44,4%). O estado da Bahia concentrou 105 pacientes (64,8%), sendo o mais prevalente, Alagoas teve apenas 1 caso. Na pesquisa 43 (26,5%) indivíduos não informaram o município. Salvador (n=26) e Souto Soares (n=14) foram os municípios baianos com maior número de registros. A faixa etária mais prevalente foi a de adultos entre 19 e 60 anos (n=36). O diagnóstico mais comum abrangeu Doença de Wilson, Síndrome de Down e Acondroplasia, com 3 casos cada. Oito pacientes ainda estão em investigação diagnóstica. A categorização segundo os eixos da PNAIPDR evidenciou 71 indivíduos (43,8%) com Deficiência Intelectual, 57 (35,1%) com Anomalias Congênitas ou de Manifestação Tardia e 34 (21,0%) com Erros Inatos do Metabolismo.O HARU demonstrou-se eficaz como instrumento de coleta epidemiológica, com potencial para transformar o cenário das doenças raras no Brasil. Ao gerar dados regionais qualificados, impulsiona a equidade no acesso à saúde genética e oferece suporte concreto à construção de políticas públicas sustentadas por evidências.

PÔSTERES

Trabalho Científico - Original

Área: Neurogenética e Transtornos do Neurodesenvolvimento

3 - CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS E DIFERENÇAS CLÍNICAS ENTRE GENÓTIPOS POR INDIVÍDUOS COM SÍNDROME DE ANGELMAN NO BRASIL

ANA LUÍSA KREMER FALLER (INSTITUTO DE NUTRIÇÃO JOSUÉ DE CASTRO), VICTORIA QUEIROZ DE ARAÚJO (INSTITUTO DE NUTRIÇÃO JOSUÉ DE CASTRO), ISABELLA KAROLINE PAIVA DA SÍLVA (INSTITUTO DE NUTRIÇÃO JOSUÉ DE CASTRO)

A Síndrome de Angelman (SA) é uma disfunção neurogenética rara causada por uma alteração no cromossomo 15 materno, no gene UBE3A. Caracteriza-se por atrasos no desenvolvimento neuropsicomotor, hipotonia, distúrbio do sono, refluxo, epilepsia e deficiência intelectual. Apesar da deleção ser o tipo genético mais comum encontrado, a relação genótipo-fenótipo ainda está sendo estudada. No Brasil é estimada a ocorrência de mais de 12.000 pessoas com SA, sendo fundamental a identificação de dados demográficos, genéticos, sociais, dentre outros, que possam fornecer um melhor cuidado ao paciente.Traçar um perfil sociodemográfico e identificar as principais características clínicas de pessoas com Síndrome de Angelman no Brasil.estudo observacional, transversal, realizado em parceria com a Associação Angelman Brasil (CEP nº 6.649.974). Entrevistas remotas com os cuidadores primários foram agendadas e os dados coletados por questionário próprio contendo quatro seções: 1) perfil do respondente e família, 2) características clínicas da pessoa com SA, 3) sinais e sintomas e 4) avaliação do consumo alimentar. Os dados foram inseridos na plataforma RedCap.Entre maio/24 e março/25 foram entrevistadas 45 famílias, maioria mães (93,3%), residentes no Sudeste, renda superior a R$10000,00 (57,8%) e contavam com plano de saúde suplementar (91,1%). Os indivíduos com SA foram categorizados de acordo com o fenótipo deleção (D) (66,7%) e não-deleção (ND) (UDP, mutação, imprinting). A idade média ao diagnóstico no grupo ND foi superior em relação ao grupo D (9,5 vs 6,4 anos), havendo maior uso de serviços privados de diagnóstico (93,3 vs 63,3%). Observou-se alta frequência de hospitalizações (>60%) em ambos os grupos, sendo o principal motivador infecções respiratórias. Os sintomas gastrointestinais mais relatados (>50,0%) foram refluxo e constipação para ambos os grupos. Foram observadas diferenças, no entanto, em relação ao desenvolvimento. Caminhar com autonomia foi mais frequente no ND comparado ao D (73,3 vs 43,3%) apesar das idades da conquista semelhantes (3,1 vs 3,9 anos). O sucesso no desfralde diurno foi relatado por 33,3% no ND enquanto só 13,3% no D. Houve maior frequência de relato de epilepsia no grupo D (86,6% vs 73,3%) e de uso de pelo menos dois anticonvulsivantes (61,5% vs 20,0%). Em relação à alimentação, foi relatado o não consumo de leite e derivados por 22,2% das famílias, sendo três com diagnóstico de APLV, sendo destes sete no grupo ND (70,0%).o estudo apresenta um primeiro perfil dos indivíduos com SA identificando possíveis diferenças no desenvolvimento relacionadas ao genótipo, sendo fundamental a ampliação da amostra e das demais regiões do Brasil.

Trabalho Científico - Original

Área: Neurogenética e Transtornos do Neurodesenvolvimento

4 - PERFIL ANTROPOMÉTRICO E NUTRICIONAL DE CRIANÇAS COM SÍNDROME DE ANGELMAN MENORES DE CINCO ANOS

VICTORIA QUEIROZ DE ARAÚJO (INSTITUTO DE NUTRIÇÃO JOSUÉ DE CASTRO), ISABELLA KAROLINE PAIVA DA SILVA (INSTITUTO DE NUTRIÇÃO JOSUÉ DE CASTRO), MARIA EDUARDA ROCHA VALENTE DA SILVA (INSTITUTO DE NUTRIÇÃO JOSUÉ DE CASTRO), ANA CAROLINA DA SILVA ROCHA (INSTITUTO DE NUTRIÇÃO JOSUÉ DE CASTRO), FERNANDA FREITAS MORAIS DA SILVA (INSTITUTO DE NUTRIÇÃO JOSUÉ DE CASTRO), ANA LUÍSA KREMER FALLER (INSTITUTO DE NUTRIÇÃO JOSUÉ DE CASTRO)

A Síndrome de Angelman (SA) é uma disfunção neurogenética rara causada por uma alteração no cromossomo 15 materno, afetando o gene ubiquitina ligase E3A (UBE3A). Clinicamente, caracteriza-se por atrasos no desenvolvimento neuropsicomotor, hipotonia, distúrbio do sono, refluxo, epilepsia e deficiência intelectual. Crianças e adultos com deficiência intelectual mostram tendência a padrões alimentares de menor qualidade e risco aumentado de insegurança alimentar (IA). Na SA estudos indicam maior frequência de seletividade alimentar, hiperfagia, menor estatura e maior índice de massa corporal (IMC).Avaliar a presença de insegurança alimentar, perfil antropométrico e nutricional de crianças com Síndrome de Angelman menores de cinco anos.trata-se de estudo observacional, transversal, realizado em parceria com a Associação Angelman Brasil (CEP nº 6.649.974). Entrevistas remotas com os cuidadores primários foram agendadas e os dados coletados por questionário próprio na plataforma RedCap. A presença de insegurança alimentar foi avaliada pela Escala Brasileira de Insegurança Alimentar (EBIA) curto. O perfil antropométrico foi analisado com base no peso e estatura atuais relatado pelo responsável e analisado no software Anthro (OMS). Parâmetros de diversidade alimentar e presença de alimentos ultraprocessados (AUP) foi avaliado com base nos marcadores de consumo do Estudo Nacional de Alimentação e Nutrição Infantil (ENANI).Entre maio/24 e março/25 45 famílias foram entrevistadas, sendo 24 com crianças menores de cinco anos, com mais da metade residente da região sudeste (56,5%). Das crianças, maioria tinha genótipo de deleção (69,6%), eram do sexo masculino (56,5%) e idade média de 2,5 (±0,9) anos. Seis famílias (26,1%) apresentaram algum grau de insegurança alimentar, sendo uma IA grave. Em relação ao perfil antropométrico, foi observada uma tendência de déficit estatural, com 33,3% das crianças classificadas no indicador de estatura/ idade <-3SD, impactando no IMC/ idade com 57,1% >+1SD. Avaliando os marcadores de consumo, 95,7% apresentou diversidade alimentar, mas também prevalência relevante de AUP na amostra (87,0%).Apesar da amostra ainda reduzida e concentrada em região de maior poder socioeconômico, observou-se a presença de insegurança alimentar, podendo estar relacionada com a frequência de AUP e alterações no padrão estatural e de IMC dessas crianças, sendo importante o acompanhamento nutricional minimizando o impacto no desenvolvimento futuro.

Trabalho Científico - Relato de Caso

Área: Oftalmogenética

6 - GENOTYPE–PHENOTYPE CORRELATIONS OF NANCE–HORAN SYNDROME IN MALE AND FEMALE CARRIERS OF A NOVEL VARIANT

OLIVIA ARAUJO ZIN (INSTITUTO BRASILEIRO DE OFTALMOLOGIA), LUIZA M. NEVES (INSTITUTO NACIONAL DE SAÚDE DA MULHER), FABIANA L. MOTTA (DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE FERNANDES FIGUEIRA-FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ), DALTRO C. JUNIOR (INSTITUTO DE GENÉTICA OCULAR), DANIELA P. CUNHA (INSTITUTO NACIONAL DE SAÚDE DA MULHER), BRUNA N. S. AGONIGI (DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE FERNANDES FIGUEIRA-FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ), JOCIELI MALACARNE (INSTITUTO NACIONAL DE SAÚDE DA MULHER), ANA PAULA S. RODRIGUES (DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE FERNANDES FIGUEIRA-FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ), GABRIELA D. RODRIGUES (INSTITUTO NACIONAL DE SAÚDE DA MULHER), MARIA LUISA C. TINOCO (DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE FERNANDES FIGUEIRA-FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ), DAFNE D. G. HOROVITZ (INSTITUTO NACIONAL DE SAÚDE DA MULHER), ADRIANA B. CARVALHO (DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE FERNANDES FIGUEIRA-FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ), ANDREA A. ZIN (OPHTHALMOLOGY DEPARTMENT), ZILTON F. M. VASCONCELOS (FEDERAL UNIVERSITY OF SÃO PAULO), JULIANA M. FERRAZ SALLUM (OPHTHALMOLOGY DEPARTMENT)

Nance–Horan syndrome (NHS) (OMIM: 302350) is a rare X-linked disease characterized by ocular features, dental anomalies, and facial dysmorphisms. Its diagnosis can present a challenge since cataracts, the earliest finding, have many causes in infants. NHS is rare, and the only other South American patients reported are of Mexican ancestry. The purpose of this report is to describe a novel nonsense frameshift variant causing NHS in a Brazilian family, examining genotype–phenotype correlations in males and females.Proband was 15 years old and had congenital cataracts with no corneal abnormalities. His 18-year-old brother also had congenital cataracts. He had a clear right cornea with a punctiform pupil, while the left cornea was opaque, with calcium deposits, making the anterior chamber unidentifiable. Mother, aged 45 years, had congenital cataracts with opaque corneas and an unidentifiable anterior chamber. There is limited information regarding the phenotypes of cataracts in these individuals, as they had already undergone surgery and previous medical records were unavailable. Father and daughter showed no ophthalmic abnormalities. All five evaluated family members denied systemic conditions. Next generation sequencing (NGS) revealed in all five examined members, except in the father, the novel likely pathogenic variant c.3333del (p.Phe1111Leufs*9). Following this result, clinical review revealed typical dental features, as well as evidence of mild intellectual disability in the affected children.

Trabalho Científico - Original

Área: Dismorfologia e Displasias Esqueléticas

7 - ESTUDO DESCRITIVO DE UMA COORTE DE PACIENTES COM ACONDROPLASIA EM USO DA VOSORITIDA

HENRIQUE CORDEIRO DE MELO BOTTI (FACULDADE DE MEDICINA DE PETRÓPOLIS PIBIC (FIOCRUZ - RJ)), TATIANA DE SÁ PACHECO CARNEIRO DE MAGALHÃES (INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA (FIOCRUZ - RJ)), ANA PAULA NEVES BORDALLO (UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO), PAULO FERREZ COLLETT-SOLBERG (UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO), JUAN LLERENA JR. (INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA (FIOCRUZ - RJ) FACULDADE DE MEDICINA DE PETRÓPOLIS - RJ)

As displasias esqueléticas (DE) constituem um grupo de doenças do esqueleto clínica e geneticamente heterogêneas, multisistêmicas com diferentes complicações clínicas ao longo da sua história natural. Cerca de 30% delas são consideradas letais. A acondroplasia (AC)

é considerada a DE não-letal de origem genética mais comum em recém-nascidos vivos com uma prevalência de 1:25.000 nascidos. . Classificada dentro do grupo das doenças raras (DR), teve recentemente aprovada uma intervenção medicamentosa utilizando o peptídeo recombinante natriurético tipo C (Vosoritida) na modulação da via celular Ras/Mapk, ativada pelo ganho de função da variante patogênica do gene FGFR3. Realizar uma análise do tipo observacional e retrospectiva para descrever as características clínicas e antropométricas em uma coorte de pacientes com AC tratados com o medicamento Vosoritida. Pacientes com diagnóstico clínico, radiológico e genético de AC medicados com Vosoritide na dose de 15mcg/kg por injeção subcutânea diária em rodízio com mais de 06 meses de tratamento foram recrutados a participar do estudo. Doze (12) pacientes foram selecionados para análise, compreendendo 06 meninos e 06 meninas com idades de 02-05 anos (3) e 06-12 anos (9). A velocidade de crescimento anual, o Z-score de velocidade de crescimento e o Z-score da estatura dos pacientes com AC foram avaliados comparados com a população pediátrica sem AC.A média do Z-score de velocidade de crescimento aumentou de -2,30 (DP: ±0,88) para -0,80 (DP: ±1,57) com um aumento da média do Z-score da estatura pré-tratamento comparada a pós-tratamento de -4,54 (DP: ±0,77) para -4,48 (DP: ±0,78) em 12 semanas de uso e -4,44 (DP: ±0,84) em 24 semanas. Os efeitos adversos da medicação relatados pelas famílias incluíram reação no local da injeção (dor e eritema) e vômitos. Um achado secundário não mencionado nos estudos pivotais foi a presença de hipertricose em 71,4% dos pacientes de nossa casuística (Clinton JL et al - Med Case Rep. 2025 Apr 22,19(1):185. doi: 10.1186/s13256-025-05231-0). Em nenhum paciente foi relatada hipotensão após a aplicação do medicamento. O presente trabalho de vida real de pacientes com AC em uso de Vosoritida confirmou os achados de estudos pivotais fase 3 mostrando tratar-se de um tratamento seguro. Os ganhos antropométricos foram registrados através dos Z-scores demonstrando a efetividade do tratamento. Estudos de qualidade de vida prospectivos serão essenciais para avaliar acessibilidade, independência, mobilidade e dor.

Trabalho Científico - Original

Área: Erros Inatos do Metabolismo e Triagem Neonatal

8 - ONE-YEAR EFFICACY OF OLIPUDASE ALFA IN PATIENTS WITH ACID SPHINGOMYELINASE DEFICIENCY: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

BRENO BOPP ANTONELLO (UNIVERSIDADE FRANCISCANA), GIOVANNA GIOVACCHINI (FACULDADE DE MEDICINA DO ABC), ANNA LUIZA BRAGA ALBUQUERQUE (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS), CAINÃ GONÇALVES RODRIGUES (UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ), LAURA GRESPAN DILL (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA), MARIA INEZ DACOREGIO (UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), PAULO VICTOR ZATTAR RIBEIRO (UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO)

Acid sphingomyelinase deficiency (ASMD) is a rare autosomal recessive lysosomal storage disorder caused by mutations in the SMPD1 gene, leading to sphingomyelin accumulation in multiple organs. Clinically, ASMD ranges from a severe neurovisceral form (type A) to a chronic visceral form (type B). Until 2022, treatment options were limited to supportive care. The approval of Olipudase alfa, the first enzyme replacement therapy (ERT) for ASMD, marked a significant therapeutic advance.To evaluate the clinical efficacy and safety of Olipudase alfa in patients with ASMD through a systematic review and meta-analysis of the currently available literature.A systematic search was conducted in PubMed, Embase, and Cochrane databases to identify randomized controlled trials and cohort studies that evaluated Olipudase alfa in ambulatory patients with ASMD types B and A/B. Primary outcomes included mean percentage changes in DLco (diffusing capacity of the lung for carbon monoxide), liver volume, and spleen volume. Secondary outcomes were also assessed. The review followed PRISMA guidelines and data analysis was performed using R software. The study protocol was registered in PROSPERO (CRD420251032281).Three studies, including one randomized controlled trial, were included, totaling 46 patients. Follow-up periods ranged from 1 to 6.5 years. All patients received Olipudase alfa, only one study included a placebo group. After one year of treatment, pooled data showed: that DLco increased by a mean of 24.52% (95% CI: 20.64 to 28.38), Liver volume decreased by 32.29% (95% CI: 8722,38.06 to 8722,26.52), Spleen volume decreased by 39.23% (95% CI: 8722,44.63 to 8722,33.84).Olipudase alfa appears to be an effective treatment option for patients with ASMD, particularly types B, and A/B, by improving lung function and reducing liver and spleen volumes. Continued research with larger cohorts and longer follow-ups is needed to confirm these promising outcomes.

Trabalho Científico - Original

Área: Neurogenética e Transtornos do Neurodesenvolvimento

9 - DESFECHOS DE 1 ANO DO USO DE DELANDISTROGENE MOXEPARVOVEC EM PACIENTES PEDIÁTRICOS COM DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE

BRENO BOPP ANTONELLO (UNIVERSIDADE FRANCISCANA), ANNA LUIZA BRAGA ALBUQUERQUE (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS), GIOVANNA GIOVACCHINI DOS SANTOS (FACULDADE DE MEDICINA DO ABC), LAURA GRESPAN DILL (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA), SARA HADJ SADOK (HOSPITAL UNIVERSITARI JOAN XXIII), FÁBIO CARGNELUTTI FONTOURA (UNIVERSIDADE FRANCISCANA), PAULO VICTOR ZATTAR RIBEIRO (UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO)

A Distrofia muscular de Duchenne (DMD) é uma doença neuromuscular progressiva causada por mutações no gene DMD, que levam à deficiência de distrofina, degeneração muscular, perda da deambulação, insuficiência respiratória e redução da expectativa de vida. Os tratamentos atuais, como o uso de corticosteroides e cuidados de suporte, oferecem benefícios limitados a longo prazo. O Delandistrogene Moxeparvovec é uma terapia gênica promissora desenvolvida para restaurar a expressão de distrofina e fornecer microdistrofina aos músculos esqueléticos e cardíacos. Avaliar a eficácia clínica do Delandistrogene Moxeparvovec em crianças do sexo masculino com DMD, ambulatoriais, e com idades entre 4 e 8 anos, por meio de uma revisão sistemática e meta-análise de estudos controlados.Foi realizada uma busca sistemática nas bases Cochrane, PubMed e Embase para identificar ensaios clínicos randomizados (RCTs) e estudos de coorte que investigaram o uso do Delandistrogene Moxeparvovec em meninos ambulatoriais com DMD (8805,4 a <8 anos). Os desfechos primários incluíram alterações no escore da NSAA (North Star Ambulatory Assessment), teste de caminhada/corrida de 10 metros (10MWR), tempo para levantar-se do chão (TTR) e expressão de distrofina muscular. A seleção dos estudos seguiu as diretrizes PRISMA, e as análises estatísticas foram conduzidas no software R. O estudo foi registrado no PROSPERO (CRD42025635605).Foram incluídos 302 pacientes de quatro estudos (dois RCTs). O tempo de seguimento variou de 48 semanas a 5 anos. O Delandistrogene Moxeparvovec ($1,33 \times 10^{1}8308$, vg/kg) foi administrado a 107 pacientes, enquanto 195 compuseram o grupo controle. A terapia mostrou melhora significativa no escore NSAA (diferença média [DM] = 2,48, p = 0,04) e no TTR (DM = 8722,0,85, p < 0,01). A análise de sensibilidade mostrou melhora no 10MWR (DM = 8722,0,71, p = 0,02). O conteúdo muscular de distrofina aumentou significativamente (DM = 28,39, p < 0,01).O Delandistrogene Moxeparvovec demonstrou eficácia em melhorar desfechos funcionais em pacientes pediátricos ambulatoriais com DMD. Estudos randomizados com maior número de participantes e acompanhamento prolongado são necessários para confirmar a segurança e a eficácia a longo prazo da terapia.

Trabalho Científico - Original

Área: Oncogenética

10 - ESTUDO DE VARIANTES GERMINATIVAS NOS GENES TP53 E XAF1 EM PACIENTES COM TUMORES PEDIÁTRICOS

GABRIEL LANES CYPRIANO (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER), SIMA ESTHER FERMAN (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER), MARILIA FORNACIARI GRABOIS (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER), ARISSA IKEDA SUZUKI (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER), ANNA CLÁUDIA EVANGELISTA DOS SANTOS (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER)

A síndrome de Li-Fraumeni (SLF) é causada por uma variante patogênica germinativa (VPG) no gene TP53, aumentando o risco de tumores. No Brasil, a VPG TP53 p.Arg337His é predominante devido a um efeito fundador. Esta pode eventualmente se relacionar com a mutação XAF1 p.Glu134Ter, que se postula modular as manifestações clínicas da doença.Este estudo investigou por sequenciamento a mutação TP53 p.Arg337His e a co-ocorrência de XAF1 p.Glu134Ter em três coortes de tumores pediátricos do RJ. A amostra incluiu 211 pacientes prospectivos com câncer (0–19 anos) atendidos no Instituto Nacional de Câncer (2022–2024) e duas coortes retrospectivas com 3 pacientes pediátricos portadores de TP53 p.Arg337His e 3 portadores de VPGs em TP53 (1999 a 2020). Os dados clínicos e familiares foram coletados por anamnese e prontuários. Amostras de pacientes prospectivos foram submetidas ao sequenciamento de Sanger do éxon 10 de TP53 e quando negativas a TP53 p.Arg337His foram submetidas ao sequenciamento massivo paralelo (SMP) dos demais éxons de TP53. As variantes foram classificadas seguindo diretrizes do ClinGen. Casos positivos a mutação fundadora ou demais variantes patogênicas foram sequenciados por Sanger para o éxon 4 de XAF1. Foram feitas comparações estatísticas entre casos com variantes patogênicas das coortes retrospectivas, prospectiva e com casos provenientes do TP53-database.Nas coortes retrospectivas, todos os pacientes com TP53 p.Arg337His também tinham XAF1 p.Glu134Ter e dois apresentaram também outras variantes no éxon 4 de XAF1. Além disso, um dos pacientes retrospectivos com outra VPG em TP53 também apresentou variante no éxon 4 de XAF1. Na coorte prospectiva 3 amostras têm TP53 p.Arg337His, todas associadas a variante XAF1 p.Glu134Ter. As 208 amostras sem a variante passaram por SMP das demais regiões de TP53 nas quais foram identificadas 11 variantes: duas de significado incerto, três possivelmente benignas e seis benignas. Nos comparativos o critério clínico de Chompret e os tumores carcinoma de plexo coroide e Wilms foram significativamente associados a variante de efeito fundador em comparação às demais variantes de TP53 do TP53-database.Este estudo reforça a importância de estabelecer correlações genótipo-fenótipo no contexto da variante TP53 p.Arg337His e sua contribuição para a gênese de tumores pediátricos.

Trabalho Científico - Original

Área: Oncogenética

11 - IDENTIFICAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE PACIENTES COM CÂNCER COLORRETAL HEREDITÁRIO EM HOSPITAIS PÚBLICOS DE REFERÊNCIA NO BRASIL

JÚLIA PASSARELLI PEREIRA (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER), REBECA SILVEIRA GRASEL (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER), KERCY FRAM DE JESUS DE SENA PEREIRA (HOSPITAL DE AMOR DE BARRETOS), BIANCA CATARINA AZEREDO (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER), KAREN MIRANDA (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER), FELIPE ANTÔNIO GARCIA (HOSPITAL DE AMOR DE BARRETOS), RENAN GOMES (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER), EDILENE SANTOS DE ANDRADE (HOSPITAL DE AMOR DE BARRETOS), NATÁLIA CAMPACCI (HOSPITAL DE AMOR DE BARRETOS), RUI MANUEL REIS (HOSPITAL DE AMOR DE BARRETOS), HENRIQUE DE CAMPOS REIS GALVÃO (HOSPITAL DE AMOR DE BARRETOS), ARIANE STÉFANI PEREIRA (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER), EDENIR INEZ PALMERO (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER)

Cerca de 20-30% dos casos de câncer colorretal (CCR) possuem componente hereditário, com variantes germinativas patogênicas (VPs) em genes que predispõem a síndromes hereditárias, como os genes envolvidos no reparo de danos ao DNA por mismatch repair (MMR). No entanto, uma parcela significativa dos casos com fator de risco para câncer hereditário (como idade jovem ao diagnóstico) possui causa genética desconhecida. Diante disso, o objetivo do trabalho é identificar as causas genéticas envolvidas no desenvolvimento do CCR. Para isso, 108 indivíduos diagnosticados com CCR foram submetidos a um painel genético ou ao sequenciamento do exoma germinativo, em dois centros de referência do país: Instituto Nacional de Câncer e Hospital de Câncer de Barretos. Dentre os 108 participantes do estudo, 54 foram diagnosticados com câncer de colon, 37 de reto, 7 de ceco, 8 de junção retossigmóide e 2 não especificados. A média de idade ao diagnóstico foi de 45,35 anos (16 – 87, SD 18,2), com 59,25% dos participantes diagnosticados até os 40 anos. A maioria foi diagnosticada em estadio TNM III (36,11%) e grau histopatológico 2 (69,64%). Até o momento, 59 participantes tiveram sua história familiar (HF) de câncer coletadas, destes, 71,2% reportaram HF para câncer, sendo CCR o tipo tumoral mais frequente (33 casos), seguido de mama (11 casos) e gástrico (6 casos). Após a exclusão de variantes consideradas benignas, foram identificadas 322 variantes únicas, sendo que 46 (14,3%) foram classificadas como VPs e 277 (85,7%) consideradas variantes de significado clínico incerto (VUS). Ao todo 20 variantes estavam presentes em mais de um indivíduo. Entre as VPs identificadas, 18 estavam presentes em genes do MMR, MSH2 (10 – 9 variantes diferentes), MLH1 (5), MSH6 (2) e PMS2 (1). As demais VPs foram identificadas nos genes ATM (7), BARD1 (3), POLD1 (3), POLE (3), RAD51D (2), ATR, BRIP1, CDH23, G6PC1, NIN, NTHL1, PALB2, RAD51C, TPO e SUSD2. Os resultados obtidos podem auxiliar no seguimento de famílias que não seriam indicadas para teste genético. Além disso, podem sugerir novos genes envolvidos no desenvolvimento do CCR e, até mesmo, a possibilidade de alvos terapêuticos.

Trabalho Científico - Original

Área: Genética Comunitária e Saúde Pública

12 - ESTUDO FAMILIAL DE PACIENTES COM ANEMIA DE FANCONI NA BAHIA: IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO PRECOCE.

CAUAN CARVALHO (UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA), LARA FREITAS (UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA), ACÁCIA CARVALHO (UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA), IVANA LEITE (UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA), DIEGO MIGUEL (ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA), MARIANNA MASSA (ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA)

A Anemia de Fanconi (AF) é uma doença autossômica recessiva rara, caracterizada por insuficiência da medula óssea, malformações congênitas e uma maior predisposição ao câncer. A etiopatogenia da AF resulta da inativação de pelo menos um dos 23 genes conhecidos como FANC. Características físicas e de desenvolvimento podem incluir manchas café com leite, baixa estatura, malformações dos membros, anomalias esqueléticas, doenças cardíacas, dificuldades gastrointestinais e hipogonadismo. No entanto, nem sempre as anormalidades físicas estão presentes podendo retardar a suspeita clínica. Realizar o follow-up clínico de pacientes com AF no estado da Bahia. Foi realizada uma busca retrospectiva, abrangendo os últimos cinco anos, em duas instituições especializadas da Bahia, visando identificar casos de Anemia de Fanconi (AF) acompanhados por hematologistas pediátricos. Foi possível contactar 3 famílias, nas quais foram coletadas dados clínicos e familiares dos pacientes através de consultas com geneticistas, além da realização de exames hematológicos e genéticos, como o Teste de Instabilidade Cromossômica (IC) e Sequenciamento de genes FANC. A análise retrospectiva identificou quatro pacientes com AF na Bahia, todos já submetidos ao transplante de medula óssea. Dois deles evoluíram para óbito após o procedimento. O estudo das famílias permitiu identificar um quinto paciente com AF ainda assintomático, porém com mutação no gene FANC confirmada. A avaliação clínica dos pacientes demonstrou heterogeneidade clínica e genética. O principal sinal clínico que levou ao diagnóstico dos pacientes foi a pancitopenia. Observou-se predominância do sexo masculino (4:1), com idade ao diagnóstico variando entre 2 e 7 anos.A caracterização clínica amplia o conhecimento acerca da variabilidade fenotípica da AF o que pode facilitar o diagnóstico precoce em outros pacientes. Se a AF for descoberta antes da insuficiência de medula óssea, que é o principal sintoma da doença, o manejo e cuidado precoce nos primeiros indícios clínicos podem aumentar a expectativa de vida dos pacientes, evitando-se um tratamento farmacológico agressivo, possibilitando assim, a melhora da qualidade de vida dos indivíduos.

Trabalho Científico - Relato de Caso

Área: Dismorfologia e Displasias Esqueléticas

13 - ASSOCIAÇÃO RARA DE NEUROFIBROMATOSE TIPO 1 E ESCLEROSE TUBEROSA COM CONFIRMAÇÃO MOLECULAR

PATRICIA SOUZA MARIMON (IPPMG-UFRJ), LETÍCIA ALBUQUERQUE COSSICH (IPPMG-UFRJ), GLEYSON DA CRUZ PINTO (IPPMG-UFRJ), NATHALIA CORREIA KRAUSE DOS SANTOS (IPPMG-UFRJ), GUSTAVO HENRIQUE TORRACA LARANGEIRA (IPPMG-UFRJ), MARCIA GONÇALVES RIBEIRO (IPPMG-UFRJ)

A neurofibromatose tipo 1 (NF1) e a esclerose tuberosa (ET) são distúrbios neurocutâneos multissistêmicos. A NF1 apresenta-se clinicamente por manchas café com leite, efélides, neurofibromas cutâneos e/ou plexiformes, nódulos de Lisch, glioma óptica, alterações ósseas e distúrbios neurocomportamentais. A ET é caracterizada por alterações cutâneas, renais, pulmonares, cardíacas e principalmente por manifestações neuropsiquiátricas. Relatamos a ocorrência simultânea com confirmação molecular das duas condições em uma escolar, fato incomum na literatura médica, o que representa um desafio para o acompanhamento ambulatorial da paciente.Feminino, 10 anos, filha de pais não consanguíneos. Mãe e irmão, o qual cometeu suicídio, foram diagnosticados clinicamente com NF1. Iniciou crises convulsivas aos 2 meses com bom controle após uso de anticonvulsivantes. Apresentou marcos do desenvolvimento adequados para a idade, contudo evoluiu com dificuldade de aprendizado, deficiência intelectual leve e transtorno ansioso. Ao exame: angiofibromas faciais, efélides axilares e inguinais, inúmeras manchas hipocrômicas e café com leite. Fundoscopia: nódulos de Lisch. Ressonância magnética de crânio: túberes corticais. Ultrassonografia de abdome: angiomiolipomas bilaterais. Sequenciamento completo do exoma: variante patogênica em heterozigose no gene TSC2 e variante provavelmente patogênica em heterozigose no gene NF1. Não foi possível testar os demais familiares.

Trabalho Científico - Original

Área: Oncogenética

16 - PERFIL DAS VARIANTES DO GENE ATM EM UMA POPULAÇÃO DE PACIENTES ONCOLÓGICOS DO NORDESTE BRASILEIRO

JULIANA CÔRTES DE FREITAS (DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS DA VIDA - UNEB), THAMARA CLAUDIA DE MELO FERREIRA (LABIMUNO_INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE - UFBA, PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PROCESSOS INTERATIVOS EM ÓRGÃOS E SISTEMAS - UFBA), THAIS FERREIRA BOMFIM-PALMA (LABIMUNO_INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE - UFBA), JULIANA LIMA GOMES RODRIGUES (LABIMUNO_INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE - UFBA, PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MULTICÊNTRICO EM BIOQUÍMICA E BIOLOGIA MOLECULAR - UFBA), IVANA LUCIA DE OLIVEIRA NASCIMENTO (LABIMUNO_INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE - UFBA), ROBERTO JOSÉ MEYER NASCIMENTO (LABIMUNO_INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE - UFBA), TAISA MANUELA BONFIM MACHADO-LOPES (LABIMUNO_INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE - UFBA), MARIA BETÂNIA PEREIRA TORALLES (LABIMUNO_INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE - UFBA)

As síndromes hereditárias de câncer de mama e ovário associadas a BRCA1 e BRCA2 estão entre as síndromes de câncer hereditário mais conhecidas e extensivamente estudadas. Contudo, variantes patogênicas em outros genes, conhecidos por terem penetrância moderada, como PALB2, CHEK2 e ATM, também aumentam o risco de câncer de mama em 3 a 5% das mulheres com avaliação de risco hereditário de câncer de mama ou ovário. O papel do gene ATM na predisposição ao câncer tem sido investigado e a ocorrência de mutações em heterozigose são mais comuns entre indivíduos com câncer de mama do que na população em geral.Investigar o panorama mutacional de variantes germinativas no gene ATM relacionadas ao câncer de mama, em uma população de pacientes encaminhadas a um serviço de referência do sistema público de saúde no estado da Bahia.Estudo descritivo com análise de pacientes submetidas à avaliação oncogenética num serviço público de referência, entre 07/2007 a 06/2024, através da análise de resultados de sequenciamento de nova geração (NGS). Foram identificadas 15 variantes patogênicas ou provavelmente patogênicas no gene ATM e 31 variantes de significado incerto em 874 pacientes avaliadas para síndromes de predisposição ao câncer hereditário. Dentre as pacientes com variantes patogênicas, 12 eram portadoras de câncer de mama. Duas variantes patogênicas encontradas, não foram reportadas anteriormente em bancos de dados populacionais. Variantes deletérias do tipo nonsense e frameshift, foram a maioria das variantes encontradas e justificaram a base molecular para o desenvolvimento do câncer. Nota-se o papel de ATM como gene de moderada penetrância, mais frequente na população estudada, acometendo mulheres jovens, predominantemente afrodescendentes, com alta variabilidade de mutações e expressões fenotípicas que permitem ampliar o conhecimento sobre o impacto de variantes de risco moderado em pacientes oncológicos, aprimorando as estimativas de risco e garantindo mudanças nas recomendações de triagem e prevenção.

Trabalho Científico - Relato de Caso

Área: Dismorfologia e Displasias Esqueléticas

17 - BATROCEFALIA E FÍBULA EM SERPENTINA COMO ACHADOS INCOMUNS NA OSTEOGÊNESE IMPERFEITA TIPO I

FELÍCIO DE FREITAS NETTO (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS), RUY PIRES DE OLIVEIRA-SOBRINHO (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS), THE BRAZILIAN RARE GENOMES PROJECT CONSORTIUM (HOSPITAL ALBERT EINSTEIN), CARLOS EDUARDO STEINER (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS)

A osteogênese imperfeita (OI) é um grupo heterogêneo de displasias esqueléticas hereditárias, caracterizadas por fragilidade óssea, baixa densidade mineral e suscetibilidade a fraturas. As formas clássicas na classificação de Sillence, tipos I a IV, estão predominantemente associadas a variantes nos genes COL1A1 e COL1A2. A apresentação clínica varia amplamente e a confirmação diagnóstica deve ser feita por análise molecular, especialmente nos casos com apresentações fenotípicas atípicas. Objetiva-se descrever uma série de casos de OI tipo I confirmados por sequenciamento completo do genoma (WGS), com destaque para um subtipo clínico incomum em uma família. Estudo descritivo retrospectivo baseado na revisão de prontuários de seis pacientes atendidos em um serviço de referência em doenças raras. Dados clínicos, laboratoriais, radiológicos e genéticos foram analisados. O WGS foi realizado em plataforma Illumina, com análise bioinformática de acordo com diretrizes internacionais. A interpretação das variantes seguiu os critérios do American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Todos os indivíduos foram clinicamente compatíveis com OI tipo I devido a escleras azuladas e osteopenia, a maioria com número reduzido de fraturas. Quatro apresentavam baixa estatura, dois perda auditiva e um dentinogênese imperfeita. A análise genômica identificou, em todos os casos, variantes patogênicas ou provavelmente patogênicas em heterozigose no gene COL1A1, sendo duas missenses, duas frameshifts, uma nonsense e uma variante de splicing em sítio canônico. Em uma família, duas pacientes (mãe e filha) apresentaram fenótipo grave e atípico para OI tipo I, com estatura extremamente baixa (Z-score < -6), batrocefalia, cifoescoliose toracolombar, encurvamento dos ossos longos, platiespondilia com vértebras bicôncavas e fíbulas em serpentina. Foi identificada a variante c.859G>A (p.Gly287Ser) no gene COL1A1, previamente registrada no ClinVar, mas sem descrição fenotípica detalhada. A filha também apresentava sindactilia cutânea bilateral dos 3º e 4º quirodáctilos.

Trabalho Científico - Original

Área: Genética Comunitária e Saúde Pública

19 - TRAJETÓRIAS DIAGNÓSTICAS E PERFIL SOCIODEMOGRÁFICO DE PACIENTES COM DOENÇAS RARAS ATENDIDOS EM UM SERVIÇO DA REGIÃO SUDESTE INTEGRANTE DA REDE NACIONAL DE DOENÇAS RARAS

JULYA FUMAGALLI SANTOS (DISCIPLINA DE GENÉTICA - DEPARTAMENTO DE MORFOLOGIA E GENÉTICA - ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA - UNIFESP), GABRIELLY COSTA RIBEIRO (DISCIPLINA DE GENÉTICA - DEPARTAMENTO DE MORFOLOGIA E GENÉTICA - ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA - UNIFESP), GIOVANNA RAJEVSKI ALVES (CURSO DE MEDICINA - UNIVERSIDADE ANHEMBI MORUMBI), NATHALIA IZABELLE ALVES DA SILVA (CURSO DE MEDICINA - UNIVERSIDADE ANHEMBI MORUMBI), RODRIGO FOCK (DISCIPLINA DE GENÉTICA - DEPARTAMENTO DE MORFOLOGIA E GENÉTICA - ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA - UNIFESP), MARCELO YAMAMOTO (INSTITUTO DE GENÉTICA E ERROS INATOS DO METABOLISMO – UNIFESP), SANDRA OBIKAWA KYOSEN (DISCIPLINA DE PEDIATRIA GERAL E COMUNITÁRIA - DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA - ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA - INSTITUTO DE GENÉTICA E ERROS INATOS DO METABOLISMO – UNIFESP), TEMIS MARIA FELIX (SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA - HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE – UFRGS), ANA MARIA MARTINS (DISCIPLINA DE PEDIATRIA GERAL E COMUNITÁRIA - DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA - ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA - INSTITUTO DE GENÉTICA E ERROS INATOS DO METABOLISMO – UNIFESP), DÉBORA GUSMÃO MELO (DISCIPLINA DE GENÉTICA - DEPARTAMENTO DE MORFOLOGIA E GENÉTICA - ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA - UNIFESP)

No Brasil, doenças raras (DR) são aquelas que afetam até 65 pessoas por 100 mil habitantes. Devido à baixa prevalência e alta complexidade, as DR impõem desafios à atenção à saúde. Nesse contexto, em 2020, foi criada a Rede Nacional de Doenças Raras (RARAS), composta por 46 centros especializados, incluindo o Hospital São Paulo/Unifesp.Caracterizar o perfil sociodemográfico e clínico de pacientes atendidos no Centro de Referência em Genética e Erros Inatos do Metabolismo (CREIM) e no Centro de Genética Médica Prof. Decio Brunoni (CGM), pertencentes ao Hospital São Paulo/Unifesp e integrantes da RARAS.Estudo descritivo e retrospectivo, com dados coletados entre 2023 e 2025, em amostra de conveniência. As variáveis analisadas foram: idade do paciente, cidade de origem, classificação socioeconômica, método diagnóstico, tempo entre início dos sintomas e diagnóstico (odisseia diagnóstica). Para análise, foi utilizada estatística descritiva. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Unifesp (CAAE 33970820.0.3028.5505).Foram incluídos 258 pacientes, com idades entre 3 meses e 70 anos (média 17,96 anos, desvio-padrão 14,60, mediana 14,0). Quanto à classe socioeconômica, 5 (1,94%) pertenciam à A, 10 (3,88%) B1, 57 (22,09%) B2, 94 (36,43%) C1, 67 (25,97%) C2 e 24 (9,30%) D ou E. Cento e dezesseis (44,96%) residiam na cidade de São Paulo, 89 (34,50%) na região metropolitana, 40 (15,50%) no interior e 13 (5,04%) em outros estados. Dos 258 pacientes, 142 (55,04%) eram acompanhados no CREIM, enquanto 116 (44,96%) no CGM. Entre os 210 casos com diagnósticos confirmados, 140 (66,67%) seguiam no CREIM e 70 (33,33%) no CGM. O diagnóstico foi estabelecido por testes genéticos ou bioquímicos em 193 (91,90%) casos e clinicamente em 17 (8,10%). Entre as fontes pagadoras desses testes, destacaram-se: indústria farmacêutica (58, 30,05%), rede de apoio diagnóstico (37, 19,17%), saúde suplementar (37, 19,17%), SUS (21, 10,88%), pesquisa clínica (16, 8,29%), financiamento próprio (14, 7,25%) e judicialização (1, 0,52%). Excluindo-se 9 casos (4,28%) de diagnóstico pré-sintomático, o tempo médio de odisseia diagnóstica entre os 131 pacientes do CREIM foi de 6,49 anos (desvio-padrão 8,10, mediana 3,25) e entre os 70 pacientes do CGM foi de 6,15 anos (desvio-padrão 6,63, mediana 4,21).Fatores socioeconômicos e geográficos impactaram significativamente a atenção à saúde de pacientes com DR no SUS, reforçando a necessidade de fortalecimento das políticas públicas na área.

Trabalho Científico - Original

Área: Outra

21 - IMPACTO DO SEQUENCIAMENTO COMPLETO DO GENOMA NA JORNADA DIAGNÓSTICA DE PACIENTES COM DOENÇAS GENÉTICAS RARAS EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA BRASILEIRO

MARIA ISABEL RIESEMBERG (DISCIPLINA DE GENÉTICA - DEPARTAMENTO DE MORFOLOGIA E GENÉTICA - ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA - UNIFESP), DÉBORA GUSMÃO MELO (DISCIPLINA DE GENÉTICA - DEPARTAMENTO DE MORFOLOGIA E GENÉTICA - ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA - UNIFESP), EDUARDO PERRONE (DISCIPLINA DE GENÉTICA - DEPARTAMENTO DE MORFOLOGIA E GENÉTICA - ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA - UNIFESP E HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN-HIAE), CONSÓRCIO PROJETO GENOMAS RAROS (HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN-HIAE)

O sequenciamento completo do genoma (Whole Genome Sequencing, WGS) tem se consolidado como ferramenta diagnóstica de doenças genéticas raras, por detectar diferentes tipos de variações genômicas. No Brasil, o Projeto Genomas Raros (GRAR) é uma iniciativa público-privada que aplica o WGS em indivíduos atendidos em centros de referência, como o Centro de Genética Médica (CGM) da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).Caracterizar clínica e molecularmente indivíduos com suspeita de doenças genéticas raras atendidos no CGM/UNIFESP e submetidos ao WGS pelo GRAR.Estudo descritivo, baseado na análise de dados clínicos e laudos de WGS de 37 pacientes, utilizando estatística descritiva.Participaram 37 pacientes, com idades entre 5 e 39 anos (mediana 11), sendo 18 (48,64%) do sexo feminino. As indicações clínicas foram: transtornos do neurodesenvolvimento (TND) (n=21, 56,76%), síndromes microssômicas (n=3, 8,11%), rasopatias (n=3, 8,11%), síndromes macrossômicas (n=2, 5,41%), defeitos de membros (n=2, 5,41%), cranioestenose (n=1, 2,70%), ciliopatia (n=1, 2,70%), doença mitocondrial (n=1, 2,70%), displasia esquelética (n=1, 2,70%), associação VACTER-L (n=1, 2,70%) e cardiomiopatia (n=1, 2,70%). Achados primários foram identificados em 13 pacientes (35,14%), sendo 8 (61,54%) variantes de nucleotídeo único, com predomínio de missense (n=6, 75%), seguida por stop-gain (n=1, 12,5%) e frameshift (n=1,12,5%). Variantes estruturais representaram 38,46% (n=5) dos casos resolvidos, incluindo 2 deleções menores que três éxons, possivelmente não detectadas por outros métodos. Herança autossômica dominante foi predominante (n=11, 84,62%). Entre os 13 pacientes com resultado positivo no WGS, 7 tinham hipótese clínica prévia, confirmada em 6 casos (85,71%) e redirecionada em 1 (14,29%). Os outros 6 pacientes apresentavam TND sem hipótese diagnóstica específica e tiveram elucidação etiológica pelo WGS. Houve, portanto, mudança no status diagnóstico em 7 dos 13 (53,85%) pacientes com resultado positivo. Resultados inconclusivos corresponderam a 16 casos (43,24%) e 8 (21,62%) foram negativos. Nenhum achado secundário foi identificado.O WGS mostrou-se eficaz na investigação de doenças genéticas raras, com impacto na definição diagnóstica. A capacidade de detectar múltiplos tipos de variantes reforça seu potencial na prática clínica para reduzir a jornada diagnóstica no sistema de saúde.

Trabalho Científico - Original

Área: Outra

25 - BUSCA DE MELHORES SEQUÊNCIAS DE SINGLE GUIDE RNA (SGRNA) PARA EDIÇÃO DO GENE COL1A1: UMA ABORDAGEM IN SILICO QUE VISA VIABILIZAR A CRIAÇÃO DE UM MODELO DE CULTURA CELULAR DE OSTEOGÊNESE IMPERFEITA

DANIEL MOREIRA MELO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO), SABRINA RODRIGUES SARQUIS (UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO), YASMIN ALMEIDA BARBOSA (UNIVERSIDADE DE VILA VELHA), MAIRA TRANCOZO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO), GIULIA BRANDÃO MARTINS (UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO), PAOLLA MANZOLI LUZ (UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO), RAPHAEL CÉSAR BARCELLOS BEVITORI (UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO), FERNANDA ARAÚJO SILVA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO), FLAVIA IMBROISI VALLE ERRERA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO), ELDAMÁRIA VARGAS WOLFGRAMM DOS SANTOS (UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO), CARLOS MAGNO DA COSTA MARANDUBA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA), ROGER FROSSARD PAGOTTO (HOSPITAL INFANTIL ESTADUAL NOSSA SENHORA DA GLÓRIA), FLAVIA PAULA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO)

A Osteogênese Imperfeita (OI) é uma doença genética rara que apresentam ampla heterogeneidade clínica e genética, caracterizada por fragilidade óssea, fraturas recorrentes, baixa estatura e deformidades esqueléticas. A classificação atual de OI se baseia em dados clínicos, radiológicos e genéticos. A maioria das mutações que causa OI ocorre nos genes que codificam a cadeia de colágeno tipo I. Mutações em outros genes relacionados com o processamento, modificações pós-traducionais, dobramento e cross-linking do colágeno, mineralização óssea e diferenciação osteoblástica também foram descritos. Melhorar nossa compreensão sobre os aspectos moleculares da OI poderá auxiliar na elaboração de novas estratégias de tratamento. Organismos modelos são preciosas fontes de estudo de genes e vias relacionados a doenças. Na última década, com o desenvolvimento da técnica de Repetições Palindrômicas Curtas Interespaçadas Regularmente Agrupadas (CRISPR/Cas9), foi possível planejar edições no DNA que podem auxiliar na criação de modelos de cultura celular de doenças genéticas. Um dos fatores críticos que influenciam o sucesso desta técnica é o planejamento da sequência de Single Guide RNA (sgRNA) necessária para direcionar a região alvo da edição gênica.Este estudo teve como objetivo realizar levantamento in silico das melhores sequências de sgRNA para edição do gene COL1A1. Os resultados desta pesquisa poderão ser utilizados para criar modelos de cultura de células tronco mesenquimais de OI no futuro.A análise de bioinformática foi realizada por meio das plataformas CHOPCHOP e Invitrogen™ TrueDesign™ Genome Editor com base em critérios de eficiência de clivagem e baixa probabilidade de efeitos off-target. Foram selecionadas três sequências de sgRNAs: 5´-ACAGCAGGGTACTTACGGCGGGG-3´, 5´-GATACTTACGACAGCCAGGGG-3´ e 5´-CGTCTCGGTCATGGTACCTGAGG-3´, localizadas nos exons 44, 26 e 2 do gene COL1A1, respectivamente. Estas regiões apresentaram scores entre 81,67% e 94,01% quanto a eficiência de clivagem, tinham, no máximo, cinco regiões de potencial clivagem inespecífica e possuíam baixas chances de mismatches, indicando elevada especificidade. Concluímos que o planejamento in silico de sgRNAs representa uma etapa estratégica e viável para o avanço na criação de modelos celulares de OI por meio de edição gênica. O desenvolvimento de modelos de cultura celular de OI forneceria uma fonte importante de células viável para realização de experimentos terapêuticos in vitro.

Trabalho Científico - Relato de Caso

Área: Dismorfologia e Displasias Esqueléticas

26 - RELATO FAMILIAR DE SÍNDROME DE OPITZ G/BBB LIGADA AO X: DA VARIABILIDADE FENOTÍPICA À CONFIRMAÇÃO GENÉTICA

HELOISA GRIESE LUCIANO DOS SANTOS (IFF/FIOCRUZ), JUAN CLINTON LLERENA JR (IFF/FIOCRUZ), PATRICIA SANTANA CORREIA (IFF/FIOCRUZ), ANNELIESE BARTH (IFF/FIOCRUZ), DALTRO CASTELAR DE ALMEIDA JUNIOR (IFF/FIOCRUZ), PAULA BERGAMO DE ALMEIDA SILVA (IFF/FIOCRUZ), LUCAS GALIZA CERDEIRA GONZALEZ (IFF/FIOCRUZ), SANDRA VITÓRIA THULER PIMENTEL (IFF/FIOCRUZ), RUTH ELISA SUED PAULINO (IFF/FIOCRUZ), ANA LAURA DA COSTA MEDEIROS (IFF/FIOCRUZ), FERNANDA RIBA ROLEMBERG (IFF/FIOCRUZ), NATANA CHAVES RABELO (IFF/FIOCRUZ), BIANCA BARBOSA ABDALA (IFF/FIOCRUZ), SAYONARA GONZALEZ (IFF/FIOCRUZ), MARIA EDUARDA GOMES (IFF/FIOCRUZ)

A Síndrome de Opitz G/BBB (OMIM: 300000) é um distúrbio congênito raro que afeta as estruturas da linha média. As manifestações típicas incluem hipertelorismo ocular, hipospádia, fenda palatina, anomalias laríngeas e atraso no desenvolvimento. É causada por variantes patogênicas no gene MID1, localizado no cromossomo X, que codifica uma ligase E3 de ubiquitina associada aos microtúbulos, essencial para a morfogênese adequada da linha média. Relatamos o caso de dois primos de primeiro grau do sexo masculino com manifestações clínicas compatíveis com a Síndrome supracitada, ambos portadores da mesma variante no gene MID1. Este relato reforça a importância da correlação clínico-genética, da análise de segregação familiar e da revisão contínua da classificação de variantes em doenças genéticas raras.Descrevemos dois primos maternos do sexo masculino com características clínicas compatíveis com a Síndrome de Opitz G/BBB ligada ao X. O primeiro paciente, com 8 anos, apresentava hipertelorismo ocular (distância interpupilar – di de 6,5 cm), narinas antevertidas, filtro nasolabial proeminente, lábio superior fino, mancha café-com-leite em região dorsal, hipermobilidade articular, atraso em habilidades motoras finas, movimentos repetitivos, história prévia de malformação de Dandy-Walker e meningoencefalite na infância. O sequenciamento completo do exoma realizado pelo LBMMG/IFF/Fiocruz identificou a variante c.731T>C (p.Leu244Pro) em hemizigose, inicialmente classificada como de significado incerto (VUS) pelos critérios do American College of Medical Genetics and Genomics (PM 2 + PP3 + PP4) no éxon 3 do gene MID1. O segundo paciente, com 3 anos, apresentou hipertelorismo ocular (di de 5,5 cm), fenda labiopalatina bilateral, hipospádia perineal, alargamento da base nasal com ponta colapsada, orelhas pequenas, mamilos invertidos, marcha na ponta dos pés e atraso no desenvolvimento da fala com marcos motores globais preservados. O exame genético revelou a mesma variante no gene MID1 identificada previamente no primo, sendo classificada como provavelmente patogênica, baseado nos dados de segregação e fenótipo. Considerando esses dados, o laudo do primeiro paciente será atualizado. Embora as mães sejam consideradas portadoras obrigatórias, o teste genético ainda não foi realizado.

Trabalho Científico - Original

Área: Oncogenética

31 - ANÁLISE DE HAPLÓTIPOS EM PACIENTES COM A VARIANTES PATOGÊNICAS EM MLH1.

TASSILA ARAUJO (LABORATÓRIO DE IMUNOLOGIA E BIOLOGIA MOLECULAR DA UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA), JULIANA RODRIGUES (LABORATÓRIO DE IMUNOLOGIA E BIOLOGIA MOLECULAR DA UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA), THAIS BOMFIM (LABORATÓRIO DE IMUNOLOGIA E BIOLOGIA MOLECULAR DA UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA), JULIANA CORTES (UNIVERSIDADE DO ESTADO DA BAHIA), AIDIL GARCEZ (LABORATÓRIO DE IMUNOLOGIA E BIOLOGIA MOLECULAR DA UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA), SELMA SÃO BERNARDO (LABORATÓRIO DE IMUNOLOGIA E BIOLOGIA MOLECULAR DA UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA), THAMARA CLAUDIA FERREIRA (LABORATÓRIO DE IMUNOLOGIA E BIOLOGIA MOLECULAR DA UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA), MARIA BETÂNIA TORALLES (LABORATÓRIO DE IMUNOLOGIA E BIOLOGIA MOLECULAR DA UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA), IVANA LUCIA NASCIMENTO (LABORATÓRIO DE IMUNOLOGIA E BIOLOGIA MOLECULAR DA UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA), ROBERTO JOSÉ MEYER (LABORATÓRIO DE IMUNOLOGIA E BIOLOGIA MOLECULAR DA UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA), TAISA MANUELA MACHADO-LOPES (LABORATÓRIO DE IMUNOLOGIA E BIOLOGIA MOLECULAR DA UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA)

Estudos preliminares sugerem que certos haplótipos estão associados a mutações raras e patogênicas em genes relacionados à susceptibilidade ao câncer. A predisposição hereditária para neoplasias malignas é um tema de investigação há várias décadas. A identificação da relação entre genes de susceptibilidade e predisposição ao câncer representou um marco importante na compreensão do papel da genética na oncologia. Na população da Bahia observa-se a recorrência de mutações de relevância clínica. Esses achados levantam a hipótese de uma origem comum para essas variantes. A identificação dos haplótipos e a definição da origem dessas alterações podem proporcionar informações valiosas sobre a presença de mutações fundadoras na população estudada. Identificar haplótipos compartilhados em pacientes com mutação patogênica em MLH1 na população da Bahia. Foram selecionados 10 marcadores do tipo STR, genotipados por análise de fragmento, e 1 SNP, genotipado por sequenciamento, para a identificação de haplótipos nas amostras analisadas. A análise foi realizada em 6 pacientes portadores da variante c.588+5G>C e em 3 portadores da variante c.677G>A no gene MLH1.É possível identificar que 67% dos pacientes com a variante c.588+5G>C compartilham exatamente o haplótipo: D3S1612 (93), D3S1260 (263), D3S3564 (203), D3S3623 (217), D3S1611 (262), D3S1561 (232), D3S1298 (206), D3S1289 (208), D3S1266 (287) e rs1799977 (G). Para a mutação c.677G>A observa-se perfil diferente. A identificação, caracterização e análise clínica cuidadosa das mutações fundadoras podem levar ao aconselhamento específico e à melhoria do atendimento clínico. Essas descobertas têm implicações importantes para o aconselhamento genético e o diagnóstico molecular da síndrome de Lynch na população da Bahia.

Trabalho Científico - Original

Área: Avaliação de Tecnologias em Saúde

33 - A IMPORTÂNCIA DOS TESTES GENÉTICOS NO DIAGNÓSTICO DE PACIENTES ATENDIDOS EM UM SERVIÇO DE REFERÊNCIA DE DOENÇAS RARAS

ALINE ROCHA (SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR EDGARD SANTOS (HUPES)), IRLÂNIA SANTOS (GENÉTICA MÉDICA ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA (EBMSP)), PAULA CORREA (SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR EDGARD SANTOS (HUPES)), ANGELINA ACOSTA (DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA DA FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA (UFBA))

As doenças raras (DR) de origem genética frequentemente exigem testes genéticos para confirmação diagnóstica tendo em vista a complexidade etiológica.Avaliar a contribuição de testes genéticos no diagnóstico de pacientes com DR de origem genética atendidos no Serviço de Referência de Doenças Raras (SRDR) do HUPES/UFBA.Estudo observacional descritivo, transversal, com 355 pacientes atendidos entre março/2023 e agosto/2024, na etapa prospectiva do projeto “REDE NACIONAL DE DOENÇAS RARAS”, cujos dados foram obtidos da plataforma REDCap a partir dos prontuários eletrônicos.Dentre os 355 pacientes, 245 (69%) realizaram testes genéticos como parte da investigação e 110 (31%) tiveram o diagnóstico definido apenas por critérios clínicos e exames complementares. Houve uma diversidade de exames realizados, totalizando 355 exames, sendo 58,8% de testes moleculares e 41,2% de testes citogenômicos. Entre os pacientes que realizaram testes genéticos como parte da investigação, 63,7%, obtiveram o diagnóstico somente após o exame. Dentre esses, o diagnóstico foi confirmado por técnicas moleculares em 67,9% e por exames citogenômicos em 32,1%. A maioria desses pacientes (57,69%) realizou apenas um teste genético, sendo o cariótipo e o sequenciamento do genoma os mais frequentes. Os resultados confirmaram a hipótese clínica inicial em 42,3% dos casos, porém em 46,2%, houve reformulação diagnóstica e em 11,5% não havia hipótese inicial registrada.Embora algumas DR possam ser diagnosticadas por critérios clínicos e/ou exames complementares, a crescente incorporação de testes genéticos evidencia seu papel central na elucidação diagnóstica, tendo em vista a complexidade envolvida nesse processo. Desta forma, reforçamos o uso racional dos testes genéticos no diagnóstico das DR.

Trabalho Científico - Original

Área: Erros Inatos do Metabolismo e Triagem Neonatal

34 - PLATAFORMA LENTIVIRAL OTIMIZADA PARA PRODUÇÃO ESCALONÁVEL DE GCASE RECOMBINANTE E SINTÉTICA HUMANA: CLONES CELULARES PARA APLICAÇÃO EM TERAPIA ENZIMÁTICA E GÊNICA NA DOENÇA DE GAUCHER

ANA CAROLINA COELHO (FMRP-USP), FREDERICO G.F. LOBÃO RODRIGUES GOMES (FMRP-USP), CLAUDIA EMILIA VIEIRA WIEZEL (FMRP-USP), GABRIELLA MACEDO MASCARENHAS DINIZ (FMRP-USP), JESSICA LUANA SOUZA CARDOSO (FMRP-USP), VANIA D´ ALMEIDA (EPM-UNIFESP), VELIA SICILIANO (IIT), RON WEISS (MIT), STANTON GERSON (CWRU), APARECIDA MARIA FONTES (FMRP-USP)

A Doença de Gaucher (DG) é uma condição genética com padrão de herança autossómica recessiva causada por mutações no gene GBA1, levando à deficiência da enzima lisossomal 946,-glicocerebrosidase (GCase). A terapia de reposição enzimática (TRE) com GCase recombinante é o tratamento padrão, mas seu alto custo e dependência de importações comprometem a sustentatibilidade no tratamento no Brasil.Neste estudo, desenvolvemos uma plataforma lentiviral (LV) contendo GBA1 codon-otimizado sob promotor hEF1945,, com o objetivo de estabelecer linhagens celulares humanas 293FT produtoras de GCase recombinante (rGCase), visando aplicações em TRE e terapia gênica. O vetor lentiviral LV_EF1945,_GBA_Opt foi construído por biologia sintética com gBlocks e PCR overlap para montagem do cDNA otimizado (2.330 bp). A clonagem foi realizada via sistema Gateway, com cassete de resistência à puromicina, e validada por sequenciamento bidirecional. As partículas virais foram concentradas por ultracentrifugação e tituladas por qPCR (7,88 × 108312, partículas/mL). Células 293FT foram transduzidas em seis ciclos (MOI 30–50), com spinoculação e seleção em puromicina (2 956,g/mL, 10 dias), gerando a população heterogênea L17_293FT_GBA_OPT_HP. Esta foi clonada por plaqueamento, 11 clones foram isolados e expandidos. A atividade da GCase foi quantificada em lisados e sobrenadantes por ensaio fluorimétrico (4-MUG). A escalabilidade foi testada em “10-layer cell factory” (560 mL).A população L17_293FT_GBA_OPT_HP apresentou atividade enzimática secretada de 459,5 ± 24,82 nmol/mL/h, com aumento de 62,4 vezes em relação ao controle (7,04 ± 0,4 nmol/mL/h, $p < 0,0001$). A atividade intracelular foi de 307,5 ± 53,5 nmol/mg/h, superior à do controle (95,6 ± 16,5 nmol/mg/h, $p = 0,0026$. Os 11 clones revelaram ampla variação produtiva: três (27%) com alta produção (>400 nmol/mL/h), cinco (45%) moderada (200-400 nmol/mL/h), e três (28%) baixa produção (<200 nmol/mL/h). CL15 e CL16 destacaram-se como mais promissores: CL15 com 763,8 ± 135,1 nmol/mg/h (7,9 vezes o controle, $p < 0,01$), e CL16 com 752,0 ± 152,1 nmol/mg/h (7,8 vezes o controle, $p < 0,01$). Clone CL16 exibiu secreção de 683,9 nmol/mL/h - 97 vezes mais que o controle e 2,1 vezes superior à população parental. Normalizada por células, essa produção equivalia a 455,9 U/108310, células. Em cultivo de 560 mL, a produção total aumentou 963 vezes, mantendo 96,4% da eficiência observada em pequena escala. A plataforma desenvolvida combina codon optimization, expressão sob promotor hEF1945, e vetores lentivirais, resultando em clones com alta produtividade de GCase. Os resultados apoiam sua aplicação translacional em TRE e terapia gênica para a Doença de Gaucher.

Trabalho Científico - Relato de Caso

Área: Avaliação de Tecnologias em Saúde

38 - EXPERIÊNCIA BEM SUCEDIDA DE TERAPIA GÊNICA EM DUAS LACTENTES SERGIPANAS COM ATROFIA MUSCULAR ESPINHAL

KAMILA VALENÇA OLIVEIRA (UFS), ADYSON BARBOZA SANTOS (UFS), ALYCIA ALVES MATOS (UFS), DANIEL LOHAN COSTA DOS SANTOS (UFS), GABRIEL DO CARMO ARAÚJO (UFS), GESSICA LARISSA AZEVEDO DOS SANTOS (UFS), LUIZ FERNANDO LIMA SANTOS (UFS), MARLOS TÁCIO SILVA (UFS), SARA TAVARES CORREIA DA SILVA (UFS), EMERSON DE SANTANA SANTOS (UFS)

As atrofias musculares espinhais (AMEs) são doenças genéticas autossômicas recessivas que afetam os neurônios motores da medula espinhal, com ampla variabilidade genética e clínica. A forma mais comum é a AME 5q, causada por alterações nos genes SMN1 e SMN2, localizados no cromossomo 5 e representa a principal causa monogênica de morte infantil. Existem três tratamentos aprovados para a AME 5q, todos com impacto significativo em sua história natural, especialmente quando iniciados precocemente: Nusinersena, oligonucleotídeo antisense administrado por via intratecal, Onasemnogene abeparvovec, terapia gênica por vetor viral, intravenosa, e o Risdiplam modificador de splicing do SMN2, administrado por via oral. O presente trabalho visa descrever os dois primeiros casos sergipanos de Terapia Gênica, precedidos da terapia oral em duas lactentes, uma com diagnóstico de AME tipo I e outra com AME tipo II, ambas acompanhadas no ambulatório de Doenças Raras da Universidade Federal de Sergipe - UFS/Lagarto.RELATO DO CASO 1: Sexo feminino, apresentou aos 3 meses de vida hipotonia muscular generalizada e respiração paradoxal, possui antecedente familial de óbito do irmão mais velho aos 5 meses de vida, por insuficiência respiratória aguda e hipotonia muscular generalizada. O teste genético da paciente identificou deleção em homozigose dos éxon 7 e 8 do gene SMN1 e a presença de duas cópias do gene SMN2, confirmando diagnóstico de AME tipo I. Iniciou de imediato terapia oral com Risdiplam e, com 12 meses, foi submetida a terapia gênica. Encontra-se com excelente resposta clínica, já senta sem apoio, rola e engatinha, mantém acompanhamento regular com a fisioterapia motora e respiratória. RELATO DO CASO 2: Sexo feminino, filha única de casal hígido e não-consanguíneo, encaminhada para avaliação genética devido à hipotonia e falha em atingir marcos do desenvolvimento neuropsicomotor, sentando sem apoio aos 7-8 meses, mas não ficando em pé sozinha aos 12. Teve diagnóstico de AME tipo II aos 16 meses evidenciado por deleção em homozigose dos éxon 7 e 8 do gene SMN1 e a presença de 3 cópias do gene SMN2. Iniciou terapia oral aos 18 meses e aos 24 meses foi submetida à terapia gênica. Apresenta boa evolução motora, anda com apoio de órteses e andador, faz regularmente acompanhamento com a fisioterapia motora e respiratória.

Trabalho Científico - Original

Área: Erros Inatos do Metabolismo e Triagem Neonatal

39 - CLINICAL OUTCOMES FOR PATIENTS ENROLLED IN THE MUCOPOLYSACCHARIDOSIS TYPE VII (MPS VII) DISEASE MONITORING PROGRAM (DMP)

ROBERTO GIUGLIANI (UFRGS HCPA DASA CASA DOS RAROS), RAYMOND WANG (CHILDREN'S HOSPITAL OF ORANGE COUNTY), ANTONIO GONZALEZ-MENESES (HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DEL ROCIO), BARBARA BURTON (ANN ROBERT H. LURIE CHILDREN'S HOSPITAL OF CHICAGO), CHRISTINA GRANT (CHILDREN'S NATIONAL HOSPITAL), MAURIZIO SCARPA (UNIVERSITY HOSPITAL OF UDINE), MONICA PENON-PORTMANN (SEATTLE CHILDREN'S HOSPITAL), ANS VAN DER PLOEG (ERASMUS UNIVERSITY MEDICAL CENTER ROTTERDAM), ESMERALDA MARTINS (CENTRO HOSPITALAR DO PORTO), CONSUELO DURAND (LABORATORIO CHAMOLES), BRIGITTE CHABROL (CENTRE HOPITALIER UNIVERSITAIRE LA TIMOINE), JOEL HETZER (ULTRAGENYX PHARMACEUTICAL INC.), JEANNE COHEN (ULTRAGENYX PHARMACEUTICAL INC.), J. LAWRENCE MERRITT (ULTRAGENYX PHARMACEUTICAL INC.)

Mucopolysaccharidosis type VII (MPS VII) is an ultra-rare, autosomal recessive, debilitating, progressive lysosomal storage disease caused by deficiency in the beta-glucuronidase (GUSB) enzyme that is needed to break down glycosaminoglycans such as dermatan sulfate. Enzyme replacement therapy with vestronidase alfa (VA), a recombinant human GUS, is approved for MPS VII treatment.The disease monitoring program (DMP) is an ongoing, multicenter, observational study collecting standardized real-world data from patients with MPS VII treated with VA or any other management approach. Patient demographics, VA safety and efficacy, and clinical outcomes are collected. The PedsQL assesses general, sleep/rest, and cognitive fatigue. The MPS HAQ assesses mobility, self-care, and caregiver assistance. Patient demographics, VA safety and efficacy, and clinical outcomes are collected. The PedsQL assesses general, sleep/rest, and cognitive fatigue. The MPS HAQ assesses mobility, self-care, and caregiver assistance. The DMP includes 38 patients. Mean (SD) age at diagnosis was 4.3 (3.9) years. Mean (SD) age at enrollment was 13.4 (10.8) years. Intellectual disability was reported for 25 patients (74%): 5 with profound intellectual disability, 6 with severe intellectual disability, 4 with moderate intellectual disability, 7 with mild intellectual disability, and 3 with intellectual disability of unknown severity. Seventeen patients (45%) had a history of non-immune hydrops fetalis or similar neonatal presentations. Information on genetic variants in GUSB have been collected in 33 patients, and information on GUSB enzyme activity have been collected in 34 patients. Patients have been followed for up to 9 years, including patients in prior clinical trials. Mean (SD) age of initiation of VA was 8.3 (6.6) years. Patients have shown sustained reductions in dermatan sulfate of >80% compared to pre-treatment baseline levels. At DMP baseline, all patients showed a deficit on the 6-minute walk test, percent predicted values ranged from 8-87% (n=21, 8805,5 years old). The PedsQL total fatigue scores (n=25, 8805,2 years old) ranged from 44-97/100 across domains, with high scores representing less fatigue. Mean (SD) Peds QL values for healthy individuals are 72 (15). Baseline MPS HAQ mobility and self-care scores (n=22, 8805,5 years old) ranged from 0 (no difficulty or independent) to 10 (unable to perform or extremely difficult). Caregiver assistance scores ranged from 1 (minimal assistance required) to 39 (complete assistance required). The DMP is a significant study to further advance understanding of the complex clinical heterogeneity of MPS VII. The benefit-risk profile of VA continues to be favorable for use in children and adults with MPS VII. Enrollment in the DMP is ongoing, and patients continue to be assessed.

Trabalho Científico - Original

Área: Aconselhamento Genético, Ética e Educação

40 - MAPA GENOMA BRASIL - SAÚDE DE PRECISÃO: A QUALIFICAÇÃO DE PROFISSIONAIS DE SAÚDE EM GENÉTICA E GENÔMICA.

AMANDA NOBREGA (HOSPITAL BENEFICÊNCIA PORTUGUESA), PABLO DE NICOLA (HOSPITAL BENEFICÊNCIA PORTUGUESA)

As Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT) representam 72% dos óbitos no Brasil, sendo as cardiovasculares e oncológicas as mais prevalentes. Fatores genéticos são determinantes na predisposição a essas doenças, exigindo uma nova abordagem na saúde. O avanço da genômica, impulsionado pelo Projeto Genomas Brasil, permite identificar indivíduos de risco, favorecendo estratégias de prevenção e diagnóstico precoce. Nesse contexto, a capacitação dos profissionais de saúde em genética e genômica é essencial para integrar a Medicina de Precisão ao SUS, promovendo um cuidado mais personalizado, eficiente e equânime. Qualificar profissionais desde a Atenção Primária fortalece a identificação de riscos genéticos, melhora os encaminhamentos e garante ações preventivas mais eficazes, contribuindo para a redução de custos e ampliando o acesso à saúde de qualidade para toda a população. Qualificar as equipes da Atenção Básica e Especializada do Sistema Único de Saúde (SUS) para a identificação precoce e o encaminhamento adequado de indivíduos com risco genético para câncer e doenças cardiovasculares. Atualizar continuamente um repositório digital de conteúdos educativos em genômica e saúde de precisão, favorecendo a disseminação de conhecimento técnico e científico entre os profissionais de saúde. Serão promovidos treinamentos imersivos em aconselhamento genético.Desenvolvimento e a oferta de cursos voltados à saúde de precisão, com a meta de emissão de 1.200 certificados. Serão realizados 3 workshops de qualificação profissional, além da produção de um podcast temático. Também está prevista a criação e implementação de um repositório digital de informações em saúde de precisão, a produção de conteúdos educativos e informativos para divulgação nas redes sociais.Foram desenvolvidos seis cursos sobre genética e genômica aplicadas à saúde, com foco em oncologia, cardiologia, bioinformática, aconselhamento genético e pesquisa clínica. As formações contaram com 2.444 inscritos e 387 certificados (21% da meta), com alcance nacional em 26 estados. Foram produzidos seis episódios do podcast Café Genômico, abordando a importância da genética nas linhas de cuidado do SUS. Foram elaborados 26 livros didáticos, 16 conteúdos curados e mais de 100 publicações nas redes sociais do projeto. Como planejamento temos a execução de 3 workshops, atualização da trilha de desenvolvimento profissional. Recomenda-se sua continuidade e expansão, articulada a políticas públicas, fortalecendo a integração entre ciência, sociedade e o sistema público de saúde.

Trabalho Científico - Relato de Caso

Área: Neurogenética e Transtornos do Neurodesenvolvimento

44 - WHITE-SUTTON SYNDROME: A CASE REPORT

MARIA CAROLINA DA SILVA CAMPOS (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO GAFFRÉE E GUINLE), FERNANDA SINGH VIEIRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO - UNIRIO), MARIANA TAVARES DE SOUZA MONTEIRO BIZARRO (LABORATÓRIO DE CITOGENÉTICA DO DGBM-IB-UNIRIO), LUCIANO SANTANA DE OLIVEIRA (LABORATÓRIO DE CITOGENÉTICA DO DGBM-IB-UNIRIO), SUELY RODRIGUES DOS SANTOS (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO GAFFRÉE E GUINLE)

White-Sutton syndrome (WSS) is a neurodevelopmental disorder characterized by a large spectrum of cognitive dysfunction, motor delay, speech and language acquisition, hypotonia, autism spectrum disorder (ASD), and other behavioral problems. The diagnosis is confirmed when a pathogenic variant in the POGZ gene is found in gene sequencing. Phenotype is shared with other syndromes such as intellectual disability (ID) and ASD, therefore, clinically, WSS is not usually identified. The patient was referred to the genetics outpatients of Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (HUGG) at the age of 11. He is the first child of a non-young and non-consanguineous couple. Uneventful pregnancy. He was born by caesarean section (full term), with 3435 g(p50-p90) and 49.5 cm (p10-p50), and OFC: 34 cm (p10-p50), without perinatal complications except neonatal jaundice, no phototherapy. He evolved with developmental delay (DD), especially speech (he was nonverbal until the age of 3), learning disabilities, obesity, and micropenis. On examination: weight: 70.95 kg (>p97), height: 150 cm (p85), OFC: 53 cm (~p50). In addition to centripetal obesity, ocular and nipple hypertelorism, hypogenitalism (micropenis), and flat feet. Normal EEG, abdominal ultrasound and cranial MRI. Karyotype, fragile X PCR and CGh array were normal but Whole Exome Sequencing (WES) detected a mutation in the POGZ gene, in heterozygosity, a probably pathogenic variant, associated with WSS.

Trabalho Científico - Original

Área: Outra

45 - PREVALÊNCIA DE VARIANTES GERMINATIVAS IDENTIFICADAS POR NGS (PAINEL PARA OSTEOGENÊSE IMPERFEITA) EM LABORATÓRIO DE GRANDE PORTE

FLÁVIA HARUMI MATSUOKA MORAIS DE OLIVEIRA (DBMOLECULAR), KRISTINY TOMI IGARI (DBMOLECULAR), PATRICIA YOSHIE NISHIMURA (DBMOLECULAR), PALOMA LUIZA DUARTE DA SILVA (DBMOLECULAR), ANDRÉA ALFIERI GOMES (DBMOLECULAR), LUIZ MÁRIO JANINI (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO)

Osteogênese imperfeita (OI) é uma doença do tecido conjuntivo caracterizada por fragilidade, baixa densidade óssea, deformidades, dor, mobilidade reduzida, resultante de alterações na produção do colágeno. Aproximadamente 85–90% dos casos decorrem de mutações nos genes COL1A1 e COL1A2, responsáveis pela síntese das cadeias de colágeno, embora outros genes também estejam envolvidos, tornando a classificação da doença complexa. Neste estudo observacional, analisamos dados de 2020 a 2025 referentes aos resultados de painel NGS em um laboratório de grande porte em São Paulo.O objetivo deste estudo é avaliar prevalência de variantes germinativas, em laboratório de grande porte. Entre fevereiro de 2020 e fevereiro de 2025, foram analisados 30 pacientes com indicação clínica para OI. As amostras passaram por NGS para os genes COL1A1, COL1A2, CRTAP, IFITM5, P3H1 e PPIB, sem correlação com outros exames. Variantes foram classificadas segundo diretrizes ACMG, bancos ClinVar de apoio à classificação e gnomAD (frequência populacional).Dos 30 pacientes, 7 (23,4%) apresentaram variantes patogênicas, dos quais 4(57,1%) no gene COL1A1, 1(14,3%) no gene IFITM5 e 2 (28,6%) no gene P3H1.

Foram identificadas quatro variantes patogênicas no gene COL1A1:

- c.1299+1G>T, afeta splicing e pode alterar produção de colágeno.
- c.3808A>T (p.Lys1270Ter), causa parada prematura na proteína tornando não funcional, associada a formas graves de OI.
- c.1354-12G>A, intrônica, afeta splicing do RNA, prejudicando produção de colágeno.
- c.4391T>C (p.Leu1464Pro), troca de aminoácido leucina por prolina, podendo afetar estrutura do colágeno tipo I.

A variante c.-14C>T no gene IFITM5 ocorre na região não codificante (5´ UTR), afetando regulação do gene. No gene P3H1, foram identificadas duas variantes: c.1080+1G>T, que afeta splicing, levando a uma proteína não funcional, e c.1881_1882del, deleção que causa mudança de aminoácido e um frameshift, resultando em proteína truncada e não funcional. Cinco probandos (17%) apresentaram variantes classificadas como de Significado Incerto: quatro em COL1A1 e uma em CRTAP. Essa classificação considera ausência de evidências de relação com doença, pois ocorrem em populações saudáveis ou não estão associadas a um fenótipo patológico. Além disso, apresentam baixa ou nenhuma frequência em bancos de dados populacionais, sugerindo ausência de relação com doenças conhecidas. Esses dados ressaltam o valor do sequenciamento no diagnóstico molecular da OI no Brasil, contribuindo para melhor compreensão da prevalência e distribuição genética, e auxiliando na classificação clínica, aconselhamento genético e manejo terapêutico.

Trabalho Científico - Relato de Caso

Área: Neurogenética e Transtornos do Neurodesenvolvimento

47 - SÍNDROME DE MARDEN-WALKER ASSOCIADA AO GENE PIEZO2: RELATO DE CASO E CONTRIBUIÇÕES PARA A CORRELAÇÃO GENÓTIPO-FENÓTIPO

GUILHERME SOTTO BATTISTON DE SOUZA (UNIFESP), CAROLINA DE SOUZA ARAUJO (UNIFESP), FERNANDA ARAUJO ROMERA (UNIFESP), ANDRÉ LUIS FERREIRA (UNIFESP), ÉRICA TROVISCO MARTINS (UNIFESP), DANIELA TESTONI COSTA-NOBRE (UNIFESP), ANA CLAUDIA YOSHIKUMI PRESTES (UNIFESP), ALLAN CHIARATTI DE OLIVEIRA (UNIFESP), EDUARDO PERRONE (UNIFESP), DÉBORA GUSMÃO MELO (UNIFESP), CONSÓRCIO PROJETO GENOMAS RAROS (HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN)

A Síndrome de Marden-Walker (OMIM 248700), descrita em 1966, é associada a variantes patogênicas no gene PIEZO2 (18p11.22-p11.21). Este gene codifica canais de cálcio mecanossensíveis, expressos principalmente em neurônios sensitivos especializados na propriocepção, como os presentes no fuso muscular e no órgão tendinoso de Golgi. Trata-se de uma condição ultrarrara, com cerca de 20 casos descritos na literatura, e cuja correlação genótipo-fenótipo permanece pouco estabelecida. Acredita-se que o fenótipo da síndrome de Marden-Walker seja parte do espectro clínico do gene PIEZO2, junto com as síndromes de artrogripose distal tipo 3 e 5.Lactente do sexo feminino, filha de pais não consanguíneos, nascida em hospital quaternário após identificação pré-natal de macrocrania, malformação de Dandy-Walker, ventriculomegalia e suspeita de displasia bulbopontina. Mãe primigesta, com hipotireoidismo não tratado na gestação, sem outras intercorrências. Paciente nasceu pré-termo tardio, de parto cesárea de difícil extração, com APGAR 7/9 e peso adequado para idade gestacional. Foi encaminhada para UTI neonatal em uso de CPAP. No exame dismorfológico apresentava macrocrania, fronte ampla, orelhas baixo implantadas, blefarofimose, hipertelorismo ocular, narinas antevertidas, retromicrognatia, palato fendido, pescoço curto, hipertelorismo mamário, restrição articular em punhos e cotovelos, prega palmar única à esquerda e de transição à direita, aracnodactilia, dimple em joelhos e pé torto bilateral. Evoluiu com hipertensão intracraniana, tendo sido submetida a punção ventricular no quinto dia de vida e posterior derivação ventriculoperitoneal. Apresentou convulsões, controladas com fenobarbital e levetiracetam. Aos dois meses, mantém-se clinicamente estável, em ar ambiente, recebendo dieta e medicações por sonda orogástrica, em programação de alta hospitalar. Ressonância magnética de encéfalo confirmou malformação de Dandy-Walker, com hipoplasia do vermis cerebelar, dilatação cística do quarto ventrículo com insinuação no forame magno, comprimindo o tronco encefálico e a medula ao nível de C2, além de micrognatia. Cariótipo 46,XX. Sequenciamento completo do genoma identificou variante patogênica em heterozigose no gene PIEZO2 (NM_001378183.1) c.8396G>A (p.Arg2799His).

Trabalho Científico - Relato de Caso

Área: Dismorfologia e Displasias Esqueléticas

48 - NOVA VARIANTE NO GENE EFTUD2 RELACIONADA À DISOSTOSE MANDIBULOFACIAL TIPO GUION-ALMEIDA: RELATO DE CASO DESTACANDO A SOBREPOSIÇÃO COM A SÍNDROME DE SAY

SANDRA VITÓRIA THULER PIMENTEL (INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA (IFF)– FIOCRUZ), MARIA EDUARDA GOMES (INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA (IFF)– FIOCRUZ), FERNANDA ROLEMBERG (INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA (IFF)– FIOCRUZ), BIANCA BARBOSA ABDALA (INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA (IFF)– FIOCRUZ), SAYONARA GONZALEZ (INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA (IFF)– FIOCRUZ), JUAN LLERENA JUNIOR (INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA (IFF)– FIOCRUZ), RAQUEL GERMER TOJA COUTO (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ANTÔNIO PEDRO (HUAP) - UFF/EBSERH)

A disostose mandibulofacial tipo Guion-Almeida (DMFGA) é uma síndrome rara de herança autossômica dominante, causada por variantes de perda de função no gene EFTUD2, que codifica uma proteína do spliceossomo, essencial para o processamento do RNA mensageiro. Essa condição decorre de alterações no desenvolvimento de estruturas derivadas do primeiro e segundo arcos branquiais e caracteriza-se por atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, deficiência intelectual, baixa estatura, microcefalia, trigonocefalia, hipoplasia do arco zigomático, fenda palatina, micrognatia e orelhas displásicas. O paciente descrito neste relato inicialmente recebeu um diagnóstico clínico de síndrome de Say, condição ultra rara sem etiologia genética definida, caracterizada por fenda palatina, microcefalia, grandes orelhas e baixa estatura. O objetivo deste relato é apresentar uma nova variante relacionada no gene EFTUD2 e discutir a sobreposição fenotípica entre a síndrome de Say e DMFGA.Paciente do sexo masculino, 22 anos, nascido a termo por cesárea (apresentação pélvica) com perímetro cefálico de 31 cm (menor que percentil 3), peso adequado para a idade gestacional e Apgar 8/9. Pais não consanguíneos, sem história familiar semelhante. Aos 10 meses identificou-se baixa estatura (percentil 5), fenda de palato duro e orelhas de baixa implantação. Aos 15 meses, observado clinodactilia do 5º pododáctilo bilateral, assimetria de pregas poplíteas, micrognatia, epicanto inverso bilateral, trigonocefalia, protuberância parietal, orelhas largas e de abano. Apresentou atraso de fala , com melhora aos 3 anos após fonoterapia. Aos 4 anos, iniciou episódios de agitação e agressividade, controlados atualmente com medicação. Aos 5 anos, foi diagnosticada perda auditiva moderada bilateral. A tomografia de crânio e o cariótipo foram normais. O sequenciamento do exoma completo identificou a variante nova c.469del, em heterozigose, no gene EFTUD2. Esta alteração foi classificada como patogênica segundo critérios do ACMG, pois trata-se de variante nula em gene com perda de função como mecanismo conhecido de doença, ausente em banco populacional (gnomAD), considerada de novo após análise parental, embora sem confirmação de paternidade (PVS1, PM2, PM6).

Trabalho Científico - Original

Área: Genética Comunitária e Saúde Pública

49 - MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DESAFIOS ASSISTENCIAIS DE PACIENTES DE UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO INTEGRANTE DA REDE NACIONAL DE DOENÇAS RARAS (RARAS)

NATHALIA IZABELLE ALVES DA SILVA (UNIVERSIDADE ANHEMBI MORUMBI), GIOVANNA RAJEVSKI ALVES (UNIVERSIDADE ANHEMBI MORUMBI), SANDRA OBIKAWA KYOSEN (DISCIPLINA DE PEDIATRIA GERAL E COMUNITÁRIA - DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA - ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA - UNIFESP), GABRIELLY COSTA RIBEIRO (DISCIPLINA DE GENÉTICA - DEPARTAMENTO DE MORFOLOGIA E GENÉTICA - ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA - UNIFESP), JULYA FUMAGALLI SANTOS (DISCIPLINA DE GENÉTICA - DEPARTAMENTO DE MORFOLOGIA E GENÉTICA - ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA - UNIFESP), MARCELO YAMAMOTO (INSTITUTO DE GENÉTICA E ERROS INATOS DO METABOLISMO), TÊMIS MARIA FÉLIX (SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA - HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), DÉBORA GUSMÃO MELO (DISCIPLINA DE GENÉTICA - DEPARTAMENTO DE MORFOLOGIA E GENÉTICA - ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA - UNIFESP), ANA MARIA MARTINS (DISCIPLINA DE PEDIATRIA GERAL E COMUNITÁRIA - DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA - ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA - UNIFESP)

Pacientes com doenças raras (DR) enfrentam uma longa e complexa jornada até o diagnóstico definitivo, passando por diversos profissionais e serviços de saúde. As manifestações clínicas das DR são altamente heterogêneas, podendo variar quanto à idade de início, gravidade e órgãos afetados. Além disso, muitas DR compartilham sintomas com condições mais prevalentes, o que dificulta o diagnóstico precoce.Descrever sinais e sintomas apresentados por pacientes atendidos no Centro de Referência em Genética e Erros Inatos do Metabolismo (CREIM) e no Centro de Genética Médica Prof. Décio Brunoni (CGM), ambos do Hospital São Paulo/Unifesp e integrantes da Rede Nacional de Doenças Raras (RARAS).Estudo descritivo, retrospectivo, com dados coletados entre 07/2023 e 05/2025, utilizando amostra de conveniência. Foram analisados até cinco sinais e sintomas por paciente, codificados conforme a Human Phenotype Ontology (HPO). O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Unifesp (CAAE 33970820.0.3028.5505).Foram avaliados 244 pacientes com DR de origem genética (114 mulheres e 130 homens), com média de idade de 18 anos (variação de 4 meses a 70 anos). No momento da inclusão, 51,6% relataram cinco sintomas, 23,3% quatro, 11,4% três, 11,4% dois e 2% apenas um, com média de 4,1 HPOs por paciente. No CGM, 112 pacientes apresentavam 73 diferentes diagnósticos, enquanto no CREIM, 132 pacientes tinham 36 diferentes erros inatos do metabolismo (EIM), com predominância do grupo 3 (68,2%). No CGM, foram identificados 227 diferentes HPOs, sendo os dismorfismos os mais frequentes (40,1%), seguidos por alterações neurológicas (11%) e musculoesqueléticas (8,4%). Entre os pacientes com EIM, foram descritos 236 HPOs, com maior frequência de manifestações neurológicas (22,5%), seguidas pelas musculoesqueléticas (10,6%). Excluindo os dismorfismos, as manifestações neurológicas predominaram em ambos os grupos. Contudo, apenas 25 pacientes (10,2%) acompanhavam com neurologista.Este estudo reforça a diversidade clínica dos pacientes com DR, evidenciando a necessidade de maior integração de especialidades, especialmente neurologia, e de políticas públicas que ampliem o acesso a diagnóstico precoce e cuidado integral.

Trabalho Científico - Original

Área: Erros Inatos do Metabolismo e Triagem Neonatal

52 - TOWARD LC-FAOD GENETIC DIAGNOSES: INSIGHTS FROM A RHABDOMYOLYSIS GENE PANEL

TATIELE NALIN (ULTRAGENYX PHARMACEUTICAL INC), OMAR RIEMERSMA (ULTRAGENYX PHARMACEUTICAL INC), ANDREA SCHENONE (ULTRAGENYX PHARMACEUTICAL INC), DANIELA VISCONTI (ULTRAGENYX PHARMACEUTICAL INC), CARLA JUDICE (ULTRAGENYX PHARMACEUTICAL INC), HERACLIO GUTIERREZ (ULTRAGENYX PHARMACEUTICAL INC), OMID K. JAPALAGHI (ULTRAGENYX PHARMACEUTICAL INC), VANESSA RANGEL MILLER (ULTRAGENYX PHARMACEUTICAL INC)

Long-chain Fatty Acid Oxidation Disorders (LC-FAOD) commonly present with muscular symptoms such as muscle weakness and recurrent rhabdomyolysis.Newborn screening is not universally available, and therefore, these disorders are often misdiagnosed as metabolic, inflammatory, or mitochondrial myopathies, making biochemical and genetic testing essential for accurate diagnosis.Patients with suspected muscular symptoms of LC-FAOD and a history of rhabdomyolysis are eligible for this no-charge genetic testing program. Comprehensive gene sequencing panels were used that include either six LC-FAOD genes plus 127 additional genes or four LC-FAOD genes plus 47 rhabdomyolysis-related genes. Diagnosis is classified as positive (8805,2 pathogenic/likely pathogenic variants) or potential positive (including Variants of Uncertain Significance)As of January 31, 2025, 166 patients were tested. Six patients had a positive or potential positive genetic diagnosis for LC-FAOD (all CPT2 variants), while 28 had a positive or potential positive diagnosis for other genes (16 genes in total, being the most prevalent 6 RYR1, 3 DMD and 3 PYGM). Seven patients had genetic findings not consistent with a molecular diagnosis. Of the 6 patients with CPTII deficiency, five are from Argentina and one from Guatemala. All are compound heterozygotes genotypes, and the most frequent variant was p.Ser113Leu present in five alleles (five patients). The age at LC-FAOD diagnoses were observed as 1 age 1-12 years, 4 age 13-20 years, and 1 age 21-40 years. The rate of molecular diagnoses to all genes varied with age: 2/2 (<1 year), 6/29 (1–12 years), 8/40 (13–20 years), 14/57 (21–40 years), and 4/38 (8805,40 years).The study reveals a diverse genetic landscape of myopathies diagnosed across ages, emphasizing the importance of a timely and accurate diagnosis, especially given the lack of universal newborn screening for LC-FAOD.

Trabalho Científico - Original

Área: Tecnologias Ômicas

54 - EVALUATION BETWEEN MTR 2756A>G POLYMORPHISM AND TYPE 2 DIABETES RISK: AN INTEGRATED APPROACH WITH MACHINE LEARNING

JOÃO PEDRO COSTA RORIZ (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS), DIOLINA GONÇALVES DA SILVA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS), NAYANE SOARES DE LIMA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS), STELA SILVA NOLÊTO LEITE DE CARVALHO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS), LEANDRO DO PRADO ASSUNÇÃO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS), RODRIGO DA SILVA SANTOS (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS), ANGELA ADAMSKI DA SILVA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS)

Type 2 diabetes (T2D) and the folate cycle are linked through vital biochemical processes in cellular metabolism. Methionine synthase (MTR) plays a central role by converting homocysteine into methionine with the help of folate and vitamin B12, reducing its accumulation and decreasing metabolic risks. Folate also influences DNA methylation, affecting insulin resistance. Disruptions in the folate cycle may impair metabolism, contributing to T2D development.This study analyzed the association between the MTR 2756A>G (rs1805087) polymorphism and T2D susceptibility.A case-control study included 219 participants (100 patients and 119 controls). Genotyping was performed using PCR-RFLP, and frequencies were compared via chi-square tests. Logistic regression assessed inheritance models, while odds ratios measured genotype-risk associations. Additionally, machine learning (ML) models were employed to detect genetic risk patterns and predict T2D associations using metrics such as accuracy, precision, and recall.The results indicated no association between the rs1805087 polymorphism and the risk of T2D under any of the inheritance models analyzed (codominant, dominant, recessive, and overdominant). Additionally, permutation tests revealed that Random Forest (RF), K-Nearest Neighbors (KNN), and Support Vector Machine (SVM) models identified age, sex, rs1805087 polymorphism, smoking, and alcohol consumption as the main predictors of T2D. The RF model demonstrated high accuracy, precision, and recall, validated by the ROC curve, confirming its excellent predictive power (0.99).In conclusion, the findings suggest the rs1805087 polymorphism alone is not a determining factor for T2D in the studied population. On the other hand, ML proved to be a robust approach for identifying predictors of T2D, emphasizing the importance of considering genetic variants like rs1805087 and environmental influences in understanding disease susceptibility.

Trabalho Científico - Original

Área: Oncogenética

61 - WHEN RARE GETS COMMON: LEIOMYOSARCOMAS IN THE BRAZILIAN LI-FRAUMENI SYNDROME VARIANT

GIOVANNA NAPOLITANO PEREIRA RIBEIRO (INSTITUTO DE ENSINO E PESQUISA DO HOSPITAL SÍRIO-LIBANÊS), RODRIGO RAMELLA MUNHOZ (HOSPITAL SÍRIO-LIBANÊS), MARIA ISABEL ACHATZ (HOSPITAL SÍRIO-LIBANÊS)

Leiomyosarcomas (LMS) are tumors that can originate from smooth muscle cells or their precursors, and can be diagnosed in various organs and systems, accounting for 5–10% of soft tissue sarcomas (STS). These tumors are part of the cancer spectrum associated with Li-Fraumeni Syndrome (LFS), a hereditary cancer predisposition condition caused by pathogenic (PV) or likely pathogenic germline variants (LPV) in the TP53 gene. In Brazil, there is a notably high prevalence of the founder variant TP53:c.1010G>A (p.Arg337His), also known as the Brazilian variant. Among adult carriers of this variant, LMS is the most prevalent type of sarcoma. To evaluate the clinical and histopathological characteristics of LMS in patients with the germline variant in the TP53 gene TP53:c.1010G>A:p.Arg337His. It is a cross-sectional, observational, and descriptive study that evaluated individuals over 18 years old with histopathologically confirmed LMS and a molecular diagnosis of LFS, registered in the Brazilian Li-Fraumeni Syndrome Study (BLISS) database at Hospital Sírio-Libanês. Until may of 2024, the BLISS cohort included 532 patients with a molecular diagnosis of LFS, of whom 84.1% carry the R337H variant. The most frequently diagnosed cancer in the cohort was breast cancer (n=132), followed by sarcomas (n=61). Among the sarcomas, LMS was the most prevalent (59%). 33 LMS were diagnosed in 26 individuals, 18 of whom were carriers of the Brazilian variant, accounting for 21 LMS cases in this subgroup. The mean age at LMS diagnosis in the overall sample was 51.2 years, with no cases observed in individuals under 25 or over 79 years of age. RP-LMS were the most frequently diagnosed, followed by extremity tumors in non-Brazilian variants and trunk tumors in the R337H subgroup. These findings are essential for developing diagnostic strategies, clinical management, and future research and even targeted therapies for LMS in LFS patients. The study reinforces the importance of surveillance through screening exams and multidisciplinary follow-up of individuals with LFS, with particular attention to the lifelong risk of developing LMS.

Trabalho Científico - Original

Área: Genética Comunitária e Saúde Pública

62 - ACESSO, TEMPO DIAGNÓSTICO E INIQUIDADES NA ATENÇÃO EM GENÉTICA MÉDICA NO BRASIL: ESTUDO MULTICÊNTRICO DA REDE NACIONAL DE DOENÇAS RARAS

GABRIELLY COSTA RIBEIRO (DISCIPLINA DE GENÉTICA - DEPARTAMENTO DE MORFOLOGIA E GENÉTICA - ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA – UNIFESP), ALINE PEIXOTO DE MENEZES (CURSO DE ENGENHARIA DE INSTRUMENTAÇÃO - AUTOMAÇÃO E ROBÓTICA - UNIVERSIDADE FEDERAL DO ABC (UFABC)), BEATRIZ DE CARVALHO NUNES (DISCIPLINA DE GENÉTICA - DEPARTAMENTO DE MORFOLOGIA E GENÉTICA - ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA – UNIFESP), BIANCA PEREIRA FAVILLA (DISCIPLINA DE GENÉTICA - DEPARTAMENTO DE MORFOLOGIA E GENÉTICA - ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA – UNIFESP), FILIPE ANDRADE BERNARDI (DEPARTAMENTO DE MEDICINA DA COMUNIDADE E INFORMAÇÃO E DECISÃO EM SAÚDE - FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DO PORTO), RODRIGO FOCK (DISCIPLINA DE GENÉTICA - DEPARTAMENTO DE MORFOLOGIA E GENÉTICA - ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA – UNIFESP), MARCELO YAMAMOTO (INSTITUTO DE GENÉTICA E ERROS INATOS DO METABOLISMO - UNIFESP), SANDRA OBIKAWA KYOSEN (INSTITUTO DE GENÉTICA E ERROS INATOS DO METABOLISMO - UNIFESP), DOMINGOS ALVES (DEPARTAMENTO DE MEDICINA SOCIAL - FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO - UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), ANA MARIA MARTINS (INSTITUTO DE GENÉTICA E ERROS INATOS DO METABOLISMO - UNIFESP), TEMIS MARIA FELIX (SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA - HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE - UFRGS), DÉBORA GUSMÃO MELO (DISCIPLINA DE GENÉTICA - DEPARTAMENTO DE MORFOLOGIA E GENÉTICA - ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA – UNIFESP), GRUPO RARAS (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE)

Doenças raras afetam 50-65:100.000 indivíduos, sendo cerca de 80% de origem genética. Sua baixa prevalência e diagnóstico tardio impõem desafios à saúde e impactos socioeconômicos, que fundamentaram a criação da Rede Nacional de Doenças Raras (RARAS).Caracterizar o perfil socioeconômico e demográfico de famílias com pessoas com doenças genéticas raras atendidas em centros vinculados à RARAS.Estudo descritivo e retrospectivo, com amostra de conveniência coletada entre 2022-2024 em 25 centros da RARAS. As variáveis analisadas foram: idade, sexo, raça/cor da pele, status diagnóstico, região de residência, classe socioeconômica, acesso a benefício social, participação em associações, origem do encaminhamento, tempo entre sintomas e diagnóstico (anos) e distância entre residência e centro (km, por rotas rodoviárias). Utilizou-se estatística descritiva, testes de Mann-Whitney/Kruskal-Wallis e correlação de Spearman ($p<0,05$). Estudo aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CAAE 33970820.0.1001.5327).Dos 2130 pacientes incluídos (0–83 anos, 21,1±17,6, mediana 16), a maioria tinha diagnóstico confirmado (N=1633, 76,7%) e era do sexo feminino (N=1180, 55,4%), 45,7% se identificavam como pardos e 44,8%, como brancos. Quanto à residência, 43,7% viviam no Nordeste, 36,8% no Sudeste e 15,2% no Sul. Predominaram famílias das classes C1, C2 e D/E (81,3%), com baixa participação em associações (9,4%) e recebimento de benefícios sociais (19,4%). A distância média entre residência e centro foi 150,6 km (±258,5, mediana 59,5), sendo maior no Nordeste (214,7±319,8, mediana 115,6, $p<0,001$) e nas classes D/E (199,5±222,4, mediana 121,5, $p<0,001$). O tempo médio de odisseia diagnóstica em 1473 casos foi 7,5 anos (±9,6, mediana 4). Esse tempo foi menor no Nordeste (N=648, 6,2±8,4, mediana 3) que no Sudeste (N=533, 9,0±10,5, mediana 5, $p<0,001$) e Sul (N=241, 8,3±10,9, mediana 4, $p=0,008$), em pardos (N=693, 6,2±8,3, mediana 3) que brancos (N=656, 8,7±10,8, mediana 5, $p<0,001$) e pretos (N=114, 8,2±9,6, mediana 5, $p=0,002$), e quando o encaminhamento foi por emergência (N=27, 3,8±6,9, mediana 0,4) ou internação (N=106, 3,5±6,1, mediana 1), comparado à UBS (N=213, 7,4±9,8, mediana 4, p-emergência=0,002 e p-internação<0,001) ou ambulatórios (N=959, 7,4±9,3, mediana 4, p-emergência<0,001 e p-internação<0,001). Outras vias de encaminhamento tiveram maior tempo diagnóstico (N=160, 11,2±12,5, mediana 6, p-emergência<0,001, p-internação<0,001, p-UBS=0,003, p-ambulatórios<0,001). Não houve associação entre odisseia e classe social, nem correlação com distância até os centros.É necessário fortalecer a atenção primária, aprimorar fluxos de encaminhamento e reduzir iniquidades no diagnóstico.

Trabalho Científico - Original

Área: Erros Inatos do Metabolismo e Triagem Neonatal

63 - DIAGNÓSTICO DE HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA EM CRIANÇAS DA ETNIA WAIMIRI ATROARI POR TRIAGEM NEONATAL NO AMAZONAS (2018–2025)

EVELLYN KARINE CRUZ DA SILVA (UNIVERSIDADE DO ESTADO DO AMAZONAS), VANIA MESQUITA GADELHA PRAZERES (SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DO AMAZONAS), DENISE CORRÊA BENZAQUEM (UNIVERSIDADE DO ESTADO DO AMAZONAS), CLEITON FANTIN (UNIVERSIDADE DO ESTADO DO AMAZONAS), CRISTIANO CASTANHEIRAS CÂNDIDO DA SILVA (SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DO AMAZONAS)

A Hiperplasia Adrenal Congênita (HAC), principalmente causada pela deficiência da enzima 21-hidroxilase, é uma condição autossômica recessiva que compromete a síntese de cortisol e, nas formas graves, de aldosterona. A forma clássica perdedora de sal pode causar crise adrenal nas primeiras semanas de vida. A triagem neonatal possibilita o diagnóstico precoce e início oportuno do tratamento. A inclusão de populações indígenas na triagem neonatal é fundamental para garantir o diagnóstico em contextos epidemiológicos e culturais específicos.Relatar a experiência da Policlínica Codajás, em Manaus-AM, no diagnóstico e manejo clínico de HAC em recém-nascidos da etnia Waimiri Atroari triados entre 2018 e 2025.Estudo descritivo retrospectivo. Foram analisados dados de nove recém-nascidos indígenas com triagem neonatal alterada para HAC, acompanhados na Policlínica Codajás. A confirmação foi clínica e laboratorial, com dosagem de 17-hidroxiprogesterona (17-OHP), androstenediona, testosterona total, sódio, potássio e renina plasmática. Não houve confirmação genética. Avaliaram-se forma clínica, manifestações iniciais, conduta terapêutica e logística de acesso.Dos nove casos identificados, todos apresentaram formas clássicas virilizantes de HAC: dois foram classificados como forma perdedora de sal e sete como forma não perdedora. Todos apresentaram níveis elevados de 17-OHP e sinais clínicos de virilização. Os dois casos perdedores de sal exibiram também hiponatremia, hiperpotassemia, elevação de renina e sinais de crise adrenal, sendo tratados com hidrocortisona e fludrocortisona. Os demais apresentaram aumento de androstenediona e testosterona total e foram tratados com glicocorticoides.Foram identificados nove casos de HAC em crianças da etnia Waimiri Atroari, dois com a forma perdedora de sal e sete com a forma não perdedora. O tratamento precoce foi iniciado em todos os casos, com boa resposta clínica. A experiência reforça a importância de estratégias integradas de triagem neonatal, especialmente em populações tradicionalmente subdiagnosticadas.

Trabalho Científico - Original

Área: Genética Comunitária e Saúde Pública

64 - MESMAS DOENÇAS, DIFERENTES PAÍSES: A SÍNDROME DA DELEÇÃO 22Q11.2 NO BRASIL E EM PORTUGAL.

ISABELA MAYÁ WAYHS SILVA (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS - UNICAMP), JORGE M SARAIVA (CENTRO HOSPITALAR E UNIVERSITÁRIO DE COIMBRA - CHUC), DÉBORAH DOMENEGHETTI DE FRANCISCO (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS - UNICAMP), CARLOS EDUARDO STEINER (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS - UNICAMP), VERA LÚCIA GIL-DA-SILVA-LOPES (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS - UNICAMP)

A Síndrome da Deleção 22q11.2 é uma doença genética rara. Suas manifestações podem incluir alterações craniofaciais, cardíacas, neuropsicológicas e hematológicas/imunológicas, que requerem diagnóstico precoce e manejo multiprofissional. No Brasil, 71,5% da população tem o SUS (Sistema Único de Saúde) como única fonte de assistência em saúde. A Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras (PNAIPDR), criada em 2014, organiza os níveis de assistências para doenças raras e enfrenta desafios para sua implementação. Em Portugal, o Serviço Nacional de Saúde oferece acesso à assistência primária e hospitalar. Porém, cerca de 1/3 dos portugueses possuem seguro de saúde. As doenças raras destacam-se no país europeu em 2009 com as recomendações da União Europeia e as primeiras entradas no ORPHANET.Comparar o acesso à saúde de indivíduos com Síndrome de Deleção 22q11.2 no Brasil e em Portugal.Utilização de questionários online com 68 questões, via Google Forms, enviados por meio de canais de comunicação digital. No Brasil, utilizou-se grupo de pais e as páginas @cienciaesaude.sd22q11.2 nas redes sociais para divulgação, e em Portugal telefonemas para pacientes de uma Unidade de Genética Médica. Dados brasileiros já publicados foram comparados a dados portugueses coletados entre maio e junho de 2023. Houve aprovação por comitês de ética em pesquisa em ambos os países (Unicamp CAAE: 2477419.1.0000.5404 e Coimbra OBS.SF.147-2022).Dos 65 brasileiros, 24 (37%) eram do sexo feminino e 41 (63%) do sexo masculino. Os 14 portugueses se dividiam igualmente entre sexo masculino e feminino. A média de idade entre os portugueses foi de 16,31 (DP=12,27) anos e entre os brasileiros foi de 7,2 (DP=7,1). A média de idade de diagnóstico foi de 3,2 (DP=5,1) anos entre brasileiros e 5,8 (DP=2,4) entre os portugueses (p-valor=1). A primeira consulta com geneticista foi em média com 2,8 (DP=5,1) anos entre os brasileiros e 7,7 (DP=3,6) anos em Portugal (p-valor=0,001). Entre os 12 especialistas recomendados, os brasileiros conseguiram acessar em média 9,3 (DP=1,7), enquanto os portugueses acessaram em média 8,7 (DP=0,6) profissionais.Os dois países apresentam dificuldades a serem superadas, relacionadas com um manejo multifacetado intrínseco da doença. O estudo explora diferenças regionais e destaca semelhanças que norteiam as principais reivindicações dessa população, ressaltando a necessidade de um protocolo de atendimento em ambos os países.

Trabalho Científico - Original

Área: Oncogenética

66 - EVOLUÇÃO CLÍNICA E CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS EM PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA HEREDITÁRIO

ANNA CLÁUDIA EVANGELISTA DOS SANTOS (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER), EDENIR INEZ PALMERO (INCA), MIGUEL ANGELO MARTINS MOREIRA (INCA), CLÁUDIA DOMINGUES GUIMARÃES (INCA), KARINY DE ARAUJO TELES (INCA)

O câncer de mama é a neoplasia mais comum entre mulheres no mundo, com projeção de mais de 2,7 milhões de novos casos entre 2020 e 2030. Embora a sobrevida esteja aumentando, desigualdades sociais e raciais impactam o acesso ao diagnóstico precoce e aos tratamentos, especialmente entre indivíduos com predisposição hereditária. No Brasil, o SUS é responsável pelo atendimento de cerca de 80% da população, o que torna crucial a análise de fatores clínicos e sociodemográficos no manejo oncológico.Descrever características clínicas, histopatológicas e genéticas de pacientes com alto risco hereditário para câncer de mama atendidas no INCA, avaliar a ocorrência de metástases e segundos tumores primários, investigar a influência da cor da pele e do Índice de Desenvolvimento Social (IDS) nos desfechos clínicos, e analisar disparidades no acesso ao diagnóstico molecular e tratamento.Estudo observacional incluindo pacientes atendidas entre 2015 e 2024 no ambulatório de genética do INCA, com histórico pessoal/familiar sugestivo de câncer hereditário. Foram incluídas apenas pacientes do município do Rio de Janeiro, considerando a validação do IDS. Foram coletadas variáveis clínicas, sociodemográficas e moleculares a partir de prontuários e questionários. As análises estatísticas incluíram Kaplan-Meier, regressão de Cox e regressão logística multinomial.Foram analisados 250 pacientes com alto risco hereditário. Pacientes de áreas com baixo Índice de Desenvolvimento Social (IDS) apresentaram mais subtipos luminal B (SLB) (61%, p=0,04) e triplo negativo (TN) (19%, p=0,004). O IDS não se associou à sobrevida. Mulheres negras/pardas apresentaram: maior frequência de SLB (62%) e TN (22%), mais estadiamentos regionais em relação aos locais, comparadas às brancas (p=0,02), o dobro de chance de diagnóstico em estadiamento regional e risco 47% maior de óbito (HR=1,47, IC95% 1,06–2,04, p=0,020). Mulheres negras apresentaram pior prognóstico e maior frequência de tumores agressivos e estadiamentos avançados, evidenciando desigualdades estruturais em saúde. O nível socioeconômico, embora associado ao subtipo tumoral, não impactou diretamente a sobrevida. Intervenções específicas, como rastreamento adaptado, garantia de acesso ao tratamento e políticas públicas equitativas, são fundamentais para reduzir essas disparidades e promover a equidade em saúde para populações vulneráveis.

Trabalho Científico - Original

Área: Neurogenética e Transtornos do Neurodesenvolvimento

70 - IS THE ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME (ACE1) I/D POLYMORPHISM INVOLVED IN ALS RISK? A PRELIMINARY ANALYSIS

DHIOGO DA CRUZ PEREIRA BENTO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS - UFG), JULIA BISPO CAMPOS (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS - UFG), DIOLINA GONÇALVES DA SILVA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS - UFG), STELA SILVA NOLÊTO LEITE DE CARVALHO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS - UFG), LEANDRO DO PRADO ASSUNÇÃO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS - UFG), RODRIGO DA SILVA SANTOS (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS - UFG), ANGELA ADAMSKI DA SILVA REIS (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS - UFG)

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a rare neurodegenerative disease marked by the progressive loss of upper and lower motor neurons, leading to muscle weakness, atrophy, and paralysis. Its causes are not fully understood, but genetic factors may be associated. Angiotensin-Converting Enzyme (ACE), part of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System (RAAS is present in brain tissue. ACE produces Angiotensin II activates inflammatory pathways through the ATR1 receptor. A specific genetic variant in the ACE gene (insertion/deletion) influences genic expression, where the D allele is linked to higher enzyme levels and increased neuroinflammation, potentially contributing to ALS development.This case-control study aimed to evaluate the impact of the insertion/deletion (I/D) polymorphism in the ACE gene on the risk of developing ALS.The study involved 115 individuals with ALS and 123 healthy controls. DNA was extracted from peripheral blood samples, and genotyping was performed using real-time PCR (QuantStudio 6 Pro) by SYBR Green. The inheritance models dominant, recessive, codominant, and overdominant were used to predict disease risk, with a significance threshold of $p < 0.05$.The codominant, dominant, and recessive models did not show any association with ALS risk. However, the overdominant model suggested a borderline association with ALS ($p = 0.09$), exhibited a 2.25-fold increased for ALS risk. Allele frequencies did not differ significantly between the case and control groups.Although no significant associations were observed in the codominant, dominant, and recessive models, the overdominant model revealed a borderline association between the ACE I/D polymorphism and ALS risk. These preliminary findings suggest that heterozygous individuals may have increased susceptibility to ALS, supporting the need for further investigation. Functional studies are essential to clarify ACE´s potential role in ALS pathogenesis and to explore its relevance as a biomarker or therapeutic target.

Trabalho Científico - Original

Área: Neurogenética e Transtornos do Neurodesenvolvimento

71 - COMPARATIVE ANALYSIS OF THREE PATIENTS WITH PRKN-ASSOCIATED PARKINSON´S DISEASE FROM A BRAZILIAN COHORT

JULIANA CORDOVIL COTRIN (DEPARTAMENTO DE GENÉTICA), JOAO SANTOS PEREIRA (INSTITUTO DE BIOLOGIA ROBERTO ALCANTARA GOMES), MARIANA SPITZ (UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO), CÍNTIA CÍNTIA BARROS SANTOS-REBOUÇAS (SERVIÇO DE NEUROLOGIA)

Parkinson´s disease (PD) is a progressive neurodegenerative disorder that primarily affects individuals over the age of 60. However, a subset of patients presents with early-onset PD (EOPD), characterized by symptom onset before the age of 50. In contrast to late-onset PD, in which environmental and multifactorial contributions predominate, EOPD exhibits a stronger association with monogenic causes. Among these, pathogenic variants in the PRKN gene, which encodes the E3 ubiquitin ligase parkin, are the most frequently reported, especially in autosomal recessive familial and sporadic cases.To investigate the genetic basis of early-onset PD in a Brazilian cohort using whole-exome sequencing (WES), and to describe the genotype-phenotype correlations among individuals with biallelic PRKN variants.We performed WES in 10 unrelated Brazilian individuals diagnosed with EOPD (onset <40 years). Genetic variants were filtered based on pathogenicity criteria (ACMG/AMP 2015), population frequency (gnomAD/ABraOM), and relevance to PD-associated genes. Variants were confirmed by Sanger sequencing and classified accordingly.Biallelic pathogenic PRKN variants (ACMG: PVS1, PM2, PP5) were identified in three patients. Two carried the same homozygous frameshift variant in exon 2 (c.155delA, p.Asn52Metfs29, rs754809877*), previously reported in multiple EOPD cases. The third patient had a distinct homozygous splice-site variant in exon 8 (c.872-1G>C, rs772074730), which is extremely rare and has only been described once. Clinical onset occurred at 8, 29, and 38 years, respectively. Despite shared genotypes in two cases, clinical progression and phenotypic expression varied significantly, with differences in motor symptoms, disease course, and response to therapy. One patient underwent bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation due to severe progression and poor pharmacological response. A heterozygous variant of uncertain significance (VUS) in SYNJ1, another gene implicated in EOPD and epilepsy, was also identified in this patient.Our findings emphasize the phenotypic variability in PRKN-related EOPD and the importance of comprehensive genetic analysis in early-onset cases. Such approaches enable more accurate diagnosis, inform prognosis, support family counseling, and may guide therapeutic decision-making.

Trabalho Científico - Original

Área: Tecnologias Ômicas

74 - METABOLIC SIGNATURES IN PLASMA, URINE AND SALIVA IN ALZHEIMER´S DISEASE: SYSTEMIC INSIGHTS AND GENE INTEGRATION

ANDRÉ SIMÕES CADAXO (DEPARTAMENTO DE GENÉTICA), JULIANA CORDOVIL COTRIN (INSTITUTO DE BIOLOGIA ROBERTO ALCANTARA GOMES), LIZANDRA ABREU DE OLIVEIRA (UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO), ANA PAULA VALENTE (DEPARTAMENTO DE GENÉTICA), FLÁVIA GOMES LOPES (INSTITUTO DE BIOLOGIA ROBERTO ALCANTARA GOMES), RENATO PEIXOTO VERA (UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO), RAQUEL QUIMAS MOLINA A COSTA (DEPARTAMENTO DE GENÉTICA), GILSON COSTA DOS SANTOS JUNIOR (INSTITUTO DE BIOLOGIA ROBERTO ALCANTARA GOMES), CINTIA BARROS SANTOS-REBOUÇAS (UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO)

Alzheimer´s disease (AD) is one of the most prevalent causes of dementia and remains a diagnostic challenge, particularly due to its gradual onset and the current lack of accessible early biomarkers. This study aimed to compare AD patients and healthy controls by identifying metabolic alterations in plasma, urine, and saliva using Nuclear Magnetic Resonance (NMR), and to explore related biological pathways and gene associations through KEGG enrichment and GWAS data.Biofluid samples (plasma, urine, and saliva) were analyzed by NMR. Multivariate analyses (PCA and PLS-DA), along with Mann-Whitney test, revealed clear metabolic distinctions between AD patients and controls across all biofluids. KEGG-based pathway enrichment and GWAS database were integrated to explore related metabolic pathways and gene associations, respectivelyIn plasma, significant altered metabolites included lipoproteins, pyruvate, asparagine, creatine, creatinine, choline, phenylalanine, glucose, and guanine. These changes were linked to enriched pathways involving glycolysis/gluconeogenesis, amino acid metabolism, purine degradation, and lipid transport. Notably, 25 AD-associated genes were connected to these metabolites, including SLC2A4RG, RHOA, KRAS, AGT, CKM, SRC, and SORD. In urine, altered levels of alanine, proline, and lactic acid, were related to non-essential amino acid metabolism, the pyruvate cycle, and amino acid transport. DA-associated genes (SLC38A1, SLC6A15, AARS2, ABAT, ALDH4A1) are known to play roles in synaptic regulation, inflammatory response, and mitochondrial metabolism, mechanisms commonly disrupted in AD. In saliva, histidine, silo-inositol, creatinine, glycerol, and glycolic acid showed significant alterations between groups. Enriched pathways included histidine metabolism, glycerolipid metabolism, beta-alanine metabolism, and galactose metabolism. Of particular interest, AQP4, a gene involved in maintaining blood–brain barrier integrity and facilitating beta-amyloid clearance, was linked to the altered salivary metabolic profile.The signatures detected in easily accessible fluids hold strong potential as non-invasive biomarkers for early diagnosis and personalized treatment monitoring in AD.

Trabalho Científico - Original

Área: Oncogenética

77 - CLINICALLY RELEVANT VARIANTS FOR PROGNOSIS AND THERAPY GUIDANCE OF CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA PATIENTS MANAGED BY WATCHFUL WAITING

MARIA LUCIA FERRAZ DE CARVALHO (INSTITUTO MÁRIO PENNA DE ENSINO PESQUISA E INOVAÇÃO - LABORATÓRIO DE PESQUISA TRANSLACIONAL EM ONCOLOGIA/PÓS-GRADUAÇÃO EM GENÉTICA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS), FÁBIO RIBEIRO QUEIROZ (INSTITUTO MÁRIO PENNA DE ENSINO PESQUISA E INOVAÇÃO - LABORATÓRIO DE PESQUISA TRANSLACIONAL EM ONCOLOGIA), JÚLIA FERNANDES DO CARMO LAS CASAS (HOSPITAL LUXEMBURGO INSTITUTO MÁRIO PENNA), PEDRO HENRIQUE FERNANDES DO CARMO LAS CASAS (HOSPITAL LUXEMBURGO INSTITUTO MÁRIO PENNA), FREDERICO LISBOA NOGUEIRA (HOSPITAL LUXEMBURGO INSTITUTO MÁRIO PENNA), CAROLINA PEREIRA DE SOUZA MELO (INSTITUTO MÁRIO PENNA DE ENSINO PESQUISA E INOVAÇÃO - LABORATÓRIO DE PESQUISA TRANSLACIONAL EM ONCOLOGIA), LETÍCIA CONCEIÇÃO BRAGA (INSTITUTO MÁRIO PENNA DE ENSINO PESQUISA E INOVAÇÃO - LABORATÓRIO DE PESQUISA TRANSLACIONAL EM ONCOLOGIA)

Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) is the most common leukemia in adults, characterized by the accumulation of B lymphocytes in the blood, bone marrow, and lymph nodes. Despite its clinical heterogeneity, therapeutic decisions are still often based on simple laboratory tests. Genetic alterations have been shown to be significant for prognosis, making genetic profiling crucial for accurate staging and personalized treatment.To evaluate the genetic profile of patients with CLL under Watchful Waiting (WW), identifying variants with prognostic and therapeutic relevance.Sixteen untreated CLL patients under WW, followed at Hospital Mário Penna, were analyzed. Peripheral blood samples were used for DNA extraction, followed by NGS sequencing using the MiniSeq platform and the CCLL_A_V3 panel. Bioinformatic analysis was performed using the SOPHiA DDM™ platform with OncoPortal support. Only variants with coverage and allele fraction higher than 30x and 4%, respectively, were considered. Variants in homopolymeric and off-target regions were excluded. The study was approved by the Ethics Committee (CAAE: 80150324.9.0000.5121). Heatmaps and bubble plots were generated in Google Colab.The patients median age was 65.2 years and 50% of them were female, 81.2% were in RAI stage 0, 50% had leukocytosis, and CD38 was negative in 5/16 patients. After filtering, 395 genetic variants were identified across 18/23 genes analyzed, with 84.81% classified as variants of uncertain significance, 8.10% as likely pathogenic, 3.04% as pathogenic, and 4.05% as benign or likely benign. Among clinically relevant pathogenic mutations, the patient LLC01 stood out with two inactivating mutations in ATM: p.Gly2765Val and p.Leu585Argfs4, LLC04 and LLC20 presented frameshift mutations in NOTCH1: p.Ser2513Valfs3 and p.Pro251Argfs4, respectively, and LLC14 and LLC19 had inactivating mutations in BIRC3: p.Arg555Serfs4 and p.Gln547Asnfs*21. Two likely pathogenic mutations in SF3B1 (p.Gly742Asp and p.Lys700Glu) were identified in LLC09 and LLC22, respectively, and one in XPO1 (p.Glu571Lys) in LLC09. In conclusion, integrating genetic and clinical data may improve risk stratification in CLL, even in clinically stable patients.

Trabalho Científico - Original

Área: Neurogenética e Transtornos do Neurodesenvolvimento

83 - ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO BRASILEIRO SOBRE A SÍNDROME DO X FRÁGIL: DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DE UM CHECKLIST PARA TRIAGEM DE CASOS SUSPEITOS.

LUZ MARÍA ROMERO (INSTITUTO BUKO KAESEMODEL), GABRIELA CRISTINA CARVALHO SANTOS (INSTITUTO BUKO KAESEMODEL), VANESSA SCHUBERT (INSTITUTO BUKO KAESEMODEL), EDSON EMÍLIO SCALABRIN (PONTIFICIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ (PUCPR)), ROBERTO HIROCHI HERAI (INSTITUTO BUKO KAESEMODEL, PONTIFICIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ (PUCPR))

A Síndrome do X Frágil (SXF) é a principal causa hereditária de deficiência intelectual (DI) e autismo sindrômico, resultante da expansão de repetições CGG no gene FMR1. A variabilidade fenotípica e o alto custo do teste genético dificultam o diagnóstico, sobretudo em países em desenvolvimento como o Brasil. Este estudo, o maior de coorte sobre SXF, analisou 419 indivíduos com mutação completa confirmada molecularmente (364 homens e 55 mulheres), visando mapear sintomas prevalentes e propor uma ferramenta de triagem eficaz.Identificar e comparar sintomas físicos, cognitivos e comportamentais entre homens e mulheres com SXF para desenvolver um checklist pontuado que auxilie no encaminhamento para testes genéticos.Analisaram-se dados de 419 indivíduos sintomáticos, com mutação completa ou mosaicismo, registrados no banco do Instituto Buko Kaesemodel. Os sintomas foram avaliados a partir de 12 itens clínicos. Utilizaram-se análises estatísticas (IC 95%, correlação de Pearson) e algoritmos de aprendizado de máquina (Random Forest, K-Means) para validar os sintomas mais discriminativos.Os sintomas mais frequentes foram: Dificuldades no aprendizado (86,87%), déficit de atenção (79,71%), demora para falar (73,27%), DI (72,79%), movimentos repetitivos (70,17%), traços faciais (65,39%). Destacou-se o macroorquidismo em homens (41,76%). Em mulheres, a prevalência de sintomas foi similar, porém com menor ocorrência de traços físicos. Houve diferenças significativas ($p<0,05$) entre os grupos com e sem SXF. A correlação de Pearson revelou associações moderadas, como entre DI e dificuldades de aprendizado ($r = 0,59$).Este estudo, pioneiro em escala e metodologia no Brasil, fornece o perfil mais abrangente de sintomas da SXF em população miscigenada. Trata-se de uma ferramenta prática e precisa, com potencial para orientar diagnósticos precoces e políticas públicas, reduzindo custos com testes genéticos desnecessários. Recomenda-se integrar o checklist a dados clínicos adicionais (histórico familiar, por exemplo).

Trabalho Científico - Relato de Caso

Área: Neurogenética e Transtornos do Neurodesenvolvimento

84 - HERANÇA ATÍPICA DA SÍNDROME DO X FRÁGIL: RELATO DE UM HOMEM COM MUTAÇÃO COMPLETA (>200 CGG) E TRANSMISSÃO PARA MÚLTIPLAS GERAÇÕES.

LUZ MARÍA ROMERO (INSTITUTO BUKO KAESEMODEL), GABRIELA CRISTINA CARVALHO SANTOS (INSTITUTO BUKO KAESEMODEL), ROBERTO HIROCHI HERAI (INSTITUTO BUKO KAESEMODEL)

A Síndrome do X Frágil (SXF) é a principal causa hereditária de deficiência intelectual na população humana, e é causada pela expansão de trinucleotídeos CGG (>200 repetições, mutação completa) no gene FMR1. Por se tratar de uma deficiência ligada ao cromossomo X, homens com SXF são quase na totalidade bastante comprometidos com os sintomas da síndrome, onde incluem-se atraso na fala, problemas de interação social, déficit de atenção e dificuldade de aprendizado. Portanto, relatos de homens com mutação completa que têm filhos são extremamente raros na literatura mundial. Este relato de caso extremamente raro descreve os membros de uma família com histórico de SXF, destacando as particularidades genéticas observadas, utilizando a técnica de PCR para detecção das repetições CGG no gene FMR1.A família é composta pelas seguintes pessoas: P1 é um homem com mutação completa (>200 CGG), neurotípico até os 57 anos de idade, com sintomas similares aos da Síndrome de Tremor e Ataxia associada ao X Frágil (FXTAS) após esse período, e casado com uma mulher P2 não consanguínea e com alelos normais (CGG: 30/30). O casal P1 e P2 teve 2 filhos, sendo um do sexo masculino P3 neurotípico com alelos normais (CGG:30/30) e uma do sexo feminino P4, a qual recebeu o cromossomo X com mutação completa do pai (CGG: 26/>200). A filha do casal, P4, casou-se com um homem não consanguíneo P5 com expansão normal (CGG: 26/26) e tiveram um filho do sexo masculino, o qual apresenta a expansão CGG herdada da mãe, porém na forma de mosaicismo, sendo um alelo pré-mutado e outro com mutação completa (CGG: 60/200).

Trabalho Científico - Original

Área: Aconselhamento Genético, Ética e Educação

85 - MAPA GENOMA BRASIL: SAÚDE DE PRECISÃO EM ONCOLOGIA E CARDIOLOGIA NO SUS.

MARIANA BERALDO (HOSPITAL BENEFICÊNCIA PORTUGUESA), PABLO DE NICOLA (HOSPITAL BENEFICÊNCIA PORTUGUESA), AMANDA NOBREGA (HOSPITAL BENEFICÊNCIA PORTUGUESA)

As Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT), especialmente as cardiovasculares e o câncer, são responsáveis por cerca de 70% das mortes no Brasil. A identificação de variantes genéticas e de indivíduos com risco aumentado permite o desenvolvimento de estratégias de prevenção primária e secundária, com potencial de reduzir sua incidência e mortalidade.Contribuir, por meio do PROADI-SUS, para a implementação de estratégias de gestão populacional em câncer e doenças cardiovasculares, através da disponibilização de um banco de dados com informações genotípicas e fenotípicas de pacientes do SUS e qualificação de profissionais de saúde em Medicina de Precisão. Quatro frentes de atuação em 23 centros nacionais: (1) Oncologia: estudo prospectivo unicêntrico com coparticipação e rastreamento familiar. Meta 1.900 casos-índice com câncer de mama, próstata ou colorretal, em dois grupos: Grupo 1 (n=1.700) WGS germinativo, Grupo 2 (n=200), em São Paulo/SP, com WGS germinativo pareado a WES somático. (2) Cardiopatias Genéticas: estudo prospectivo multicêntrico com coparticipação e rastreamento familiar, meta 4.000 casos-índice com cardiopatias, em dois grupos: Grupo 1 (n=3.000) WES germinativo, Grupo 2 (n=1.000), a WGS germinativo. (3) Cardiologia Populacional: estudo retrospectivo multicêntrico com até 11.700 WGS em participantes da coorte ELSA-Brasil, para desenvolvimento de escore de risco poligênico. (4) Qualificação: meta 1.200 certificados, focado no desenvolvimento e oferta de cursos em saúde de precisão e criação de um repositório educacional.Oncologia: 743 casos-índice (75% mulheres), com 66% câncer de mama, 15% próstata e 19% colorretal, 136 laudos, com 14% variantes patogênicas/provavelmente patogênicas (P/PP) e 43% VUS. Cardiopatias Genéticas: 1.719 casos-índice (55% homens), com 64% cardiomiopatia, 17% arritmias, 8% aortopatias/valvopatias, 8% congênitas, 7% hipercolesterolemia e 2% outros, 93 laudos (19% P/PP e 58% VUS), 682 familiares, com 268 laudos (42% P/PP e 24% VUS). Cardiologia Populacional: 7.483 WGS realizados (56% mulheres). Qualificação: 2.256 inscritos e 301 certificados (25%) emitidos. Os achados disponíveis reforçam a necessidade de expandir a triagem genética, fortalecer políticas de equidade na oncologia e integrar dados genômicos e sociais para uma abordagem mais abrangente.

Trabalho Científico - Original

Área: Oncogenética

86 - THE LONG NON-CODING RNAS LINC01405-210, CCDC26-315, AND TCL6-206 ASSOCIATED WITH A GENETIC SIGNATURE IN PRIMARY AND METASTATIC CERVICAL CANCER

BRUNA CUSTÓDIO DIAS DUARTE (LABORATÓRIO DE BIOINFORMÁTICA E ANÁLISES MOLECULARES UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA/ LABORATÓRIO DE PESQUISA TRANSLACIONAL EM ONCOLOGIA INSTITUTO MÁRIO PENNA), FÁBIO RIBEIRO QUEIROZ (LABORATÓRIO DE PESQUISA TRANSLACIONAL EM ONCOLOGIA INSTITUTO MÁRIO PENNA), ANGELO BORGES DE MELO NETO (LABORATÓRIO DE BIOINFORMÁTICA E ANÁLISES MOLECULARES UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA), LARISSA PAULA DE CARVALHO FERREIRA (LABORATÓRIO DE BIOINFORMÁTICA E ANÁLISES MOLECULARES UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA), WANDER DE JESUS JEREMIAS (LABORATÓRIO DE FARMACOLOGIA EXPERIMENTAL ESCOLA DE FARMÁCIA UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO), TELMA MARIA ROSSI DE FIGUEIREDO FRANCO (INSTITUTO MÁRIO PENNA HOSPITAL LUXEMBURGO), MATHEUS DE SOUZA GOMES (LABORATÓRIO DE BIOINFORMÁTICA E ANÁLISES MOLECULARES UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA), LETÍCIA DA CONCEIÇÃO BRAGA (LABORATÓRIO DE PESQUISA TRANSLACIONAL EM ONCOLOGIA INSTITUTO MÁRIO PENNA)

Cervical cancer (CC) has several effective treatment options, including surgery, chemotherapy, and radiotherapy. However, limitations in screening and treatment, particularly in low- and middle-income countries, make it the fourth most common cancer among women. In 2022, the World Health Organization estimated 660,000 new cases and 350,000 deaths, highlighting the need for more effective strategies. In this context, lncRNAs, detectable in body fluids and involved in regulating biological processes essential for cancer, are emerging as promising biomarkers. Analysis of differential expression between primary and metastatic tumors can identify genetic signatures and develop biomarkers for personalized medicine.Identify and characterize differentially expressed lncRNAs (DETs) in CC patients and evaluate their role in molecular processes such as epithelial-mesenchymal transition (EMT) and metastasis.Data from cervical tumor stem and non-stem cells of 24 CC patients, 13 metastatic (M) and 11 with primary tumor (P), previously selected by the research group, were submitted to next-generation sequencing (NGS). After quality filtering and removal of adapters with Trimmomatic, the transcriptome was constructed with STAR (--quantMode TranscriptomeSAM) and quantified with RSEM. Differential expression analyses were performed with DESeq2, selecting DETs with log2FoldChange 8805, 1 or 8804, -1 and padj < 0.05. DETs with a distinct expression profile were prioritized in at least 50% of patients in the metastatic and primary groups. Noncode, LNCipedia, AnnoLnc2, and DIANA Tools annotated and identified interactions.A total of 665 DETs were identified, 20 of which had opposite expression profiles between metastatic and primary tumors. Among them, 6 lncRNAs were selected: ENST00000776529, LINC01405-210, ENST00000555212, CCDC26-315, UBE2E1-AS1-201 and TCL6-206. A distinct signature between the two groups was observed. Three lncRNAs are involved in EMT and metastasis processes through expression and interaction with miRNAs. The lncRNAs LINC01405-210, CCDC26-315, and TCL6-206 were highlighted as potential biomarkers for diagnosing, prognosis, and monitoring CC. Functional studies and validations are needed to confirm their clinical role.

Trabalho Científico - Original

Área: Neurogenética e Transtornos do Neurodesenvolvimento

90 - EXPLORING THE IMPACT OF LXRA AND LXRB GENETIC VARIANTS ON AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS SUSCEPTIBILITY

JACQUELINE SOARES BARROS BITTAR (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS), NAYANE SOARES DE LIMA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS), CAROLINE CHRISTINE PINCELA DA COSTA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS), LEANDRO DO PRADO ASSUNÇÃO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS), ANGELA ADAMSKI DA SILVA REIS (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS), RODRIGO DA SILVA SANTOS (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS)

Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) is a chronic, fatal neurodegenerative disease that affects motor neurons and leads to premature death. In most cases, its etiology remains unknown. The LXRA and LXRB genes encode the LXR-alpha and LXR-beta proteins, respectively. These nuclear receptors function as key transcription factors involved in lipid metabolism and exert neuroprotective and anti-inflammatory effects in the central nervous system.To investigate the association between the genetic variants rs2279238 (LXRA) and rs2695121 (LXRB) and ALS phenotypes.This case-control study was conducted with ALS patients from the Brazilian Midwest between 2017 and 2024. A total of 115 patients with ALS and 228 controls were included in this study. The DNA was extracted from peripheral blood samples using PureLink Genomic DNA. The LXRA (rs2279238) and LXRB (rs2695121) variant was genotyped by TaqMan SNP Genotyping Assay. Single nucleotide variants (SNVs) were identified using real-time polymerase chain reaction (qPCR). The inheritance models were used to predict disease risk, with a significance threshold of $p < 0.05$. The LXRA variant rs2279238 showed similar genotypic frequencies in both the case and control groups, indicating no significant association with ALS risk. However, the LXRB variant rs2695121 showed a strong association with ALS phenotypes. In the codominant inheritance model, individuals with the C/T genotype had a 2.5-fold increased risk ($p = 0.002$), and those with the T/T genotype had a 3.7-fold increased risk ($p = 0.005$), compared to the C/C wild type. The dominant model (C/T + T/T vs. C/C) indicated a 2.7-fold higher risk ($p < 0.001$). In the overdominant model (C/T vs. C/C + T/T), heterozygotes had an odds ratio of 1.81 ($p = 0.025$), suggesting an independent association with disease risk. When analyzing gene-gene interactions, individuals with the heterozygous rs2279238 (LXRA) variant combined with the wild-type rs2695121 (LXRB) genotype exhibited a reduced risk of ALS, with a statistically significant association (OR = 0.31, $p = 0.049$). The rs2695121 variant in the LXRB gene is associated with ALS phenotypes. While the rs2279238 variant in LXRA was not directly associated with the disease, its presence in heterozygous form may confer a protective effect when combined with the wild-type LXRB genotype. Therefore, exploring potential gene-environment interactions and the functional impact of these genetic variants will be critical for understanding their relevance as biomarkers.

Trabalho Científico - Original

Área: Oncogenética

91 - IMPACTO DA EXISTÊNCIA DE ISOFORMAS NA AVALIAÇÃO DA CONSERVAÇÃO EVOLUTIVA DOS RESÍDUOS DE AMINOÁCIDOS DA PROTEÍNA RAD51C: IMPLICAÇÕES PARA A CLASSIFICAÇÃO DE VARIANTES GENÉTICAS QUANTO À PATOGENICIDADE

THAMIRIS MATIAS ALVES (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS), MARIA RAQUEL SANTOS CARVALHO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS)

A proteína RAD51C participa do reparo por recombinação homóloga do DNA. Mutações no RAD51C têm sido associadas a risco de câncer de mama e/ou ovário. A profundidade da conservação evolutiva do resíduo de aminoácido mutado é um critério importante na classificação evolutiva de variantes genéticas, mas esta estimativa poderia ser afetada pela existência de isoformas em humanos e em outras espécies.Avaliar o impacto da existência de isoformas da proteína RAD51C em humanos e ao longo da cadeia evolutiva sobre o processo de classificação de variantes genéticas quanto à patogenicidade.Análises in silico, utilizando bases de dados de genes e proteínas, como NCBI, Ensembl, Genome Browsers e UniProt, e utilizando softwares como BLAST, MultiAlign e PhyloP.Em humanos, foram identificadas sete isoformas da proteína RAD51C (UniProt). A isoforma canônica tem 376 resíduos. O alinhamento múltiplo das isoformas descritas em humanos (5 delas preditas) mostrou que elas foram geradas por iniciação, splicing ou terminação alternativos, perdendo domínios ou motifs envolvidos nas interações com os complexos proteicos dos quais a RAD51C faz parte. A fração dos resíduos altamente conservados dentre os 376 da isoforma canônica variou de acordo com o software usado: ConSurf (60), PhyloP/UCSC Genome Browser (176) e MEGA X (72). Já o alinhamento múltiplo, feito usando-se BLASTP da isoforma canônica da RAD51C (excluindo-se as sequências preditas, hipotéticas, sem nome e truncadas) seguido de alinhamento múltiplo, identifica-se que diversas espécies têm mais de uma isoforma. A análise de cluster das sequências homólogas à canônica humana com o software MMseqs2 identificou um cluster com 32 sequências, incluindo a humana. O alinhamento múltiplo dessas 32 sequências mostrou que os 9 primeiros aminoácidos surgem em primatas. A partir do resíduo 10 da isoforma canônica de humanos, todas as sequências de primatas identificadas neste cluster foram altamente conservadas. A existência de isoformas preditas em humanos prejudica a análise da conservação evolutiva dos resíduos da RAD51C. Da mesma forma, a existência de isoformas em outras espécies, prejudica a estimativa da profundidade de conservação evolutiva de diversos resíduos, consequentemente afetando a classificação das variantes genéticas em RAD51C quanto à patogenicidade.

Trabalho Científico - Original

Área: Oncogenética

92 - IMPACTS OF THE RECLASSIFICATION OF RAD51C AND RAD51D GERMLINE VARIANTS ON THE CLINICAL MANAGEMENT OF HEREDITARY BREAST AND OVARIAN CANCER PATIENTS

THALÍA RODRIGUES DE SOUZA ZÓZIMO (PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GENÉTICA DO DEPARTAMENTO DE GENÉTICA ECOLOGIA E EVOLUÇÃO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS E LABORATÓRIO DE PESQUISA TRANSLACIONAL DO INSTITUTO MÁRIO PENNA), ANISSE MARQUES CHAMI (SERVIÇO ESPECIAL DE GENÉTICA MÉDICA DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS), HENRIQUE REIS GALVÃO (DASA GENÔMICA), JULIANA GARCIA CARNEIRO (CLÍNICA PERSONAL - ONCOLOGIA DE PRECISÃO E PERSONALIZADA), MAIRA CRISTINA MENEZES FREIRE (ASTRAZENECA DIAGNÓSTICOS), THAMIRIS MATIAS ALVES (PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GENÉTICA DO DEPARTAMENTO DE GENÉTICA ECOLOGIA E EVOLUÇÃO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS E LABORATÓRIO DE PESQUISA TRANSLACIONAL DO INSTITUTO MÁRIO PENNA), AGNALDO LOPES DA SILVA FILHO (PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA MULHER), MARIA RAQUEL SANTOS CARVALHO (DEPARTAMENTO DE GENÉTICA ECOLOGIA E EVOLUÇÃO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS), LETÍCIA DA CONCEIÇÃO BRAGA (DEPARTAMENTO DE GENÉTICA ECOLOGIA E EVOLUÇÃO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS E LABORATÓRIO DE PESQUISA TRANSLACIONAL DO INSTITUTO MÁRIO PENNA)

Breast cancer, the second most common cancer worldwide, causes ~700,000 annual deaths. Although less frequent, ovarian cancer causes 140,000 annual deaths due to its late-stage diagnosis. About 10% of these cases are associated with hereditary predisposition, often linked to germline variants in homologous recombination repair genes, such as RAD51C and RAD51D. Accurate interpretation of the pathogenicity of these variants is critical for effective clinical management and risk assessment. In silico analysis of the impact of these variants on gene products is a valuable strategy for cascade screening and preventive diagnosis, aligning with public health policy priorities due to high mortality rates.This study aimed to classify germline variants in the RAD51C and RAD51D genes, primarily identified in patients with breast and/or ovarian cancer.Next-generation sequencing data from blood samples of 46 patients from Minas Gerais State, Brazil, were analyzed (CAAE: 01758418.0.0000.5149). The pathogenic potential of the variants was assessed using computational tools and international classification guidelines such as those from the American College of Medical Genetics and Genomics. Nineteen variants were identified in RAD51C and twenty in RAD51D. Of these, 14 were associated with a personal or family history of breast and/or ovarian cancer, with a mean age at diagnosis of 41.8 years. According to ClinVar, most variants were classified as variants of uncertain significance (VUS), with only one being previously unreported. Eleven variants were predicted to be deleterious by in silico algorithms, exhibiting destabilizing effects on protein structure or loss of functional motifs. Eight variants were found to impact splicing sites, generating novel donor or acceptor sites. Structural modeling using AlphaFold suggested that four variants could affect the three-dimensional conformation of the proteins, leading to the deletion of functional domains or interaction regions. RAD51C c.3G>A (p.Met1Ile) was classified as likely pathogenic due to its disruption of the canonical translation initiation site. RAD51D c.137C>G (p.Ser46Cys) exhibited multiple predicted damaging effects, including disruption of molecular interactions. Additionally, four other variants were reclassified as likely pathogenic based on criteria such as loss of function, low population frequency, and strong functional evidence: RAD51C c.656T>C (p.Leu219Ser), c.571+4A>G, c.904G>A (p.Gly302Arg), and RAD51D c.26G>C (p.Cys9Ser).The reclassification of VUS as likely pathogenic highlights the clinical value of genetic testing in oncology and hereditary risk assessment. Implementing effective strategies for the return of reinterpreted results is essential to advance cancer care and ensure tangible benefits for patients.

Trabalho Científico - Original

Área: Pré-natal e Reprodução Humana

95 - AVALIAÇÃO DE ACHADOS NO TESTE DE TRIAGEM PRÉ-NATAL NÃO INVASIVO (NIPT) NA ROTINA DE UM LABORATÓRIO DE GRANDE PORTE.

KRISTINY TOMI IGARI (DB MOLECULAR), FLÁVIA HARUMI MATSUOKA MORAIS DE OLIVEIRA (DB MOLECULAR), PATRICIA YOSHIE NISHIMURA (DB MOLECULAR), PALOMA LUIZA DUARTE DA SILVA (DB MOLECULAR), ANDREA ALFIERI GOMES DA SILVA (DB MOLECULAR), LUIZ MARIO JANINI (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO)

O teste pré-natal não invasivo (NIPT) analisa a fração fetal de DNA livre em sangue materno para rastrear alterações cromossômicas. Dentre as condições avaliadas estão aneuploidias como trissomia do 16,Síndrome de Patau (trissomia do 13), Síndrome de Down (trissomia do 21),Síndrome de Edwards (trissomia do 18), Síndrome de Jacobs (XYY), Klinefelter (XXY) e Turner (X). Sua aplicação pode ter implicações relevantes para o planejamento e decisões tomadas durante a gestação.Avaliar os achados no teste NIPT durante o período de 2020 a 2024 e correlacionar com a idade materna avançada.No estudo foram avaliados 760 resultados realizados entre 2020 e 2024 em um laboratório de grande porte. As amostras de sangue materno foram analisadas por sequenciamento de nova geração com algoritmo de análise próprio. Correlacionou-se os achados alterados e não alterados por faixa etária, além da fração fetal (FF).Dos 760 resultados, 648 (85,26%) foram negativos para aneuploidias e 112 (14,7%) apresentaram alterações genéticas. Entre os casos alterados, a distribuição foi: Trissomia do 21 (Síndrome de Down) com 69 casos (61,6%), Trissomia do 18 (Síndrome de Edwards) com 19 casos (16,96%), Síndrome de Turner 10 casos (8,93%), Trissomia do 13 (Síndrome de Patau): 7 casos (6,25%), Síndrome de Jacobs (XXY) 3 casos (2,68%), Outras aneuploidias: 2 casos (1,79%), Síndrome de Klinefelter e Trissomia do 16 com 1 caso cada (0,89%). A análise da distribuição por faixa etária materna evidenciou os padrões de gestantes com idade inferior a 25 anos: 6 resultados alterados em 44 amostras, entre 25-30 anos 17 alterados em 104 amostras, 30-35 anos 19 resultados alterados em 221 amostras,35-40 anos 40 resultados alterados em 260 amostras e gestantes com +45 anos temos 1 resultado alterado em 9 amostras avaliadas. A razão entre alterados e não alterados por faixa etária foi de: 0,158 (<25 anos), 0,195 (25-30 anos), 0,094 (30-35 anos), 0,182 (35-40 anos), 0,349 (40-45 anos) e 0,125 (+45 anos). A fração fetal (FF) nos resultados que apresentaram variação ficou em uma média de 13,1%, com valores que variaram entre 4% e 35%. Com as transformações sociais e o melhor planejamento da gestação, observa-se um aumento nas gestações em mulheres de 30 a 39 anos na última década. Nesse contexto, o aconselhamento genético aliado a estratégias de cuidados pré-natais como o NIPT auxilia no planejamento individualizado da gestação com maior segurança e eficácia na detecção precoce de aneuploidias fetais.

Trabalho Científico - Original

Área: Neurogenética e Transtornos do Neurodesenvolvimento

96 - GENETIC CLUES IN NEUROINFLAMMATION: EXPLORING NFKB1 AND CCL2 VARIANTS IN ALS

CAROLINE CHRISTINE PINCELA DA COSTA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS (UFG)), NAYANE SOARES DE LIMA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS (UFG)), ANGELA ADAMSKI DA SILVA REIS (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS (UFG)), RODRIGO DA SILVA SANTOS (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS (UFG))

Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) is a rare, progressive, and fatal neurodegenerative disease that affects motor neurons, leading to muscle weakness and atrophy. Although its etiology is not yet fully understood, factors such as glutamatergic excitotoxicity, genetic alterations, and neuroinflammatory processes have been implicated in its pathogenesis. Genes involved in the inflammatory response are being investigated for their potential contributions to the progression of neurotoxicity. This study aimed to evaluate the association of the rs3774959 (NFKB1) and rs4586 (CCL2) variants with susceptibility to ALS, considering their roles in the context of neuroinflammation.Peripheral blood samples were collected from 115 patients diagnosed with ALS and 115 control individuals with no history of neurodegenerative diseases. All participants provided informed consent, and the study was approved by the Research Ethics Committee (CAAE: 79593117.7.0000.5083). Genomic DNA was extracted, quantified, and diluted to 10 ng/µL. Genotyping was performed using real-time PCR with specific TaqMan probes. Statistical analyses were conducted on the SNPStats platform, applying logistic regression and genetic inheritance models with a 95% confidence interval.The results showed that the rs3774959 variant in the NFKB1 gene was not significantly associated with ALS under any of the inheritance models evaluated. In contrast, the rs4586 variant in the CCL2 gene, under the recessive model, demonstrated a potential protective effect of the T allele, suggesting that individuals with the T/T genotype may have a reduced risk of developing ALS (OR = 0.50, 95% CI = 0.27–0.94, p = 0.029).The results reinforce the relevance of the inflammatory pathway in ALS pathophysiology and highlight the potential of these variants as genetic markers in precision medicine strategies, contributing to the development of population-tailored genetic screening panels.

Trabalho Científico - Relato de Caso

Área: Aconselhamento Genético, Ética e Educação

97 - GALACTOSIALIDOSE DE INÍCIO PRECOCE: DOS DESAFIOS DO DIAGNÓSTICO AO ACOLHIMENTO E ACONSELHAMENTO GENÉTICO

FERNANDA ARAUJO ROMERA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO), CECÍLIA MICHELETTI (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO), CAROLINA DE SOUZA ARAUJO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO), CONSÓRCIO GENOMAS RAROS (HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN)

A Galactosialidose (GS) é uma doença de herança autossômica recessiva, de depósito lisossomal, causada pela deficiência da proteína protetora/catepsina A (PPCA), codificada pelo gene CTSA, que leva à deficiência das enzimas 946,-galactosidase 1 e 945,-neuraminidase 1. Pode apresentar 3 formas fenotípicas, sendo a forma infantil precoce (GSIP) mais rara e caracterizada por hidropisia fetal, fácies infiltradas, manchas vermelho-cereja, alterações vertebrais, células espumosas na medula óssea, linfócitos vacuolizados, visceromegalias, displasia esquelética de rápida evolução e óbito precoce. Há dificuldades ímpares no momento do diagnóstico e aconselhamento genético devido a gravidade e ausência de tratamento modificador da doença. Relatamos o caso de uma paciente com diagnóstico molecular de GSIP e os desafios do aconselhamento genético.Paciente do sexo feminino, filha de pais senegaleses e consanguíneos primos de segundo grau. Apresentou ao nascimento desconforto respiratório precoce e plaquetopenia. No 10º dia de vida evoluiu com importante ascite, piora progressiva mesmo após drenagem, sendo encaminhada a hospital universitário quaternário aos 2 meses de vida, onde realizou laparotomia exploradora com lise de bridas sub oclusivas e drenagem de cavidade. Foi solicitada interconsulta da equipe de genética médica. Ao exame físico apresentava fácies infiltradas, distensão abdominal e manchas mongólicas distribuídas pelo corpo. Apresentava no hemograma linfócitos vacuolizados. Levantada hipótese clínica diagnóstica de doença de depósito lisossômico. Durante a internação na UTI foi realizado genoma através do Projeto Genomas Raros que mostrou variante patogênica em homozigose no gene CTSA: c.990dup p.(Cys331LeufsTer56), confirmando o diagnóstico de GS. Permaneceu internada aos cuidados da UTI Pediátrica até o seu falecimento aos 4 meses de vida. Realizamos comunicação e aconselhamento genético após resultado. O pai era fluente em língua portuguesa, porém a mãe falava apenas o dialeto de sua tribo do Senegal, eram moradores de cidade distante e muçulmanos, tornando o aconselhamento desta família um desafio à equipe.

Trabalho Científico - Relato de Caso

Área: Oncogenética

99 - ENTRE O FENÓTIPO E O GENÓTIPO: RELATO DE CASO DE POLIPOSE GÁSTRICA EM PACIENTE ONCOLÓGICA E HISTÓRICO FAMILIAR DE CÂNCER E TESTE GENÉTICO NEGATIVO

ALBERTO DE LIMA XAVIER (CENTRO DE CIÊNCIAS MÉDICAS - UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO), CARLOS SABINO DE FRANÇA NETO (CENTRO DE CIÊNCIAS MÉDICAS - UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO), MARINA MARQUES NEVES (CENTRO DE CIÊNCIAS MÉDICAS - UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO), LUIZ JOSÉ DE BARROS BATISTA (SERVIÇO DE ONCOLOGIA CLÍNICA DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFPE (HC/UFPE)), MARINA KELNER SILVEIRA (SERVIÇO DE ONCOLOGIA CLÍNICA DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFPE (HC/UFPE)), MARCOS CERQUEIRA LIMA NOGUEIRA (SERVIÇO DE ONCOLOGIA CLÍNICA DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFPE (HC/UFPE)), CAROLINA CAVALCANTI GONÇALVES FERREIRA (SERVIÇO DE ONCOLOGIA CLÍNICA DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFPE (HC/UFPE)), MATEUS COUTO TAVARES FEITOSA (SERVIÇO DE ONCOLOGIA CLÍNICA DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFPE (HC/UFPE)), CAROLINA HILDEGARD ZITZLAFF (SERVIÇO DE ONCOLOGIA CLÍNICA DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFPE (HC/UFPE)), INACELLI QUEIROZ DE SOUZA CAIRES (SERVIÇO DE ONCOLOGIA CLÍNICA DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFPE (HC/UFPE))

O propósito do aconselhamento genético consiste em identificar pessoas com maior risco de câncer e oferecer-lhes um acompanhamento mais próximo em relação à população geral. Os achados dos testes genéticos auxiliam a conduta terapêutica e contribuem com esclarecimentos acerca dos Cânceres Hereditários. O gene APC (Adenomatous Polyposis Coli) tem um papel crucial na polipose gástrica, especialmente em relação à síndrome de adenocarcinoma gástrico e polipose proximal do estômago (GAPPS). A GAPPS é uma condição autossômica dominante caracterizada pela presença de múltiplos pólipos estomacais, com risco aumentado de adenocarcinoma gástrico. Mutações no promotor 1B do gene APC são a causa genética mais comum de GAPPS. Objetivo: Descrever um caso de polipose gástrica em paciente oncológica com forte histórico familiar de câncer, porém sem mutações identificadas ao teste genético. Paciente do sexo feminino, 71 anos, com diagnóstico de carcinoma lobular de mama direita, apresenta polipose predominantemente em corpo e fundo gástricos observados à endoscopia digestiva alta (EDA), e histórico familiar de diferentes neoplasias primárias - pai com câncer de cabeça e pescoço e leucemia, desconhecida a idade dos diagnósticos, e irmã com diagnóstico de melanoma aproximadamente aos 60 anos. A paciente foi encaminhada ao serviço de Oncogenética para acompanhamento do quadro de polipose gástrica. O resultado de colonoscopia solicitada não evidenciou fenótipo de polipose intestinal. Foi realizado painel genético germinativo contendo 101 genes de predisposição hereditária ao câncer por Next Generation Sequencing (NGS) com análise de variações do número de cópias (CNV), e não foram detectadas mutações patogênicas ao exame datado em 04 de novembro de 2024.

Trabalho Científico - Original

Área: Oftalmogenética

100 - ASSOCIATION OF GSTM1 AND GSTT1 DELETION POLYMORPHISMS WITH RETINAL COMPLICATIONS IN DIABETIC PATIENTS

STELA SILVA NOLÊTO LEITE DE CARVALHO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS), LAÍS LAURIA NEVES (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS), LEANDRO DO PRADO ASSUNÇÃO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS), RODRIGO DA SILVA SANTOS (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS), ANGELA ADAMSKI DA SILVA REIS (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS), DAVID LEONARDO CRUVINEL ISAAC (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS)

Diabetic retinopathy (DR) is a major microvascular complication of diabetes and a leading cause of adult blindness, driven by hyperglycemia-induced oxidative stress and early retinal neurodegeneration. Genes from the glutathione S-transferase (GST) family, which regulate redox balance, may play a critical role in modulating susceptibility to DR through their antioxidant function. The objective of this study was to investigate the association between the deletion polymorphism of glutathione S-transferase genes (GSTM1 and GSTT1) and type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients with DR.We included 100 individuals diagnosed with DR and 100 matched controls without the condition. For the determination of the polymorphism of GSTM1 and GSTT1, the null alleles were analyzed using a multiplex Real-Time PCR (SYBR Green) and melting curve analysis. Statistical analyses included odds ratio (OR), 95% confidence interval and loglinear analysis to assess the association polymorphisms with DR.The GSTT1-null deletion polymorphism was significantly associated with a 2.65-fold increased RD risk. Similarly, the GSTM1 deletion showed a significant association with DR risk ($p = 0.02$). Log-linear analysis revealed a synergistic interaction between these two polymorphisms. Individuals carrying null genotypes exhibited an even higher risk of DR (OR = 6.32, $p = 0.0025$). Moreover, the combined genotypes (GSTM1-null/GSTT1-present) was significantly associated with an elevated RD risk, conferring a 4.30-fold increase in disease indicating a synergistic effect on increasing disease risk. This genetic association study highlights the critical role of GSTM1 and GSTT1 deletion polymorphisms in increasing RD risk. The significant associations found reinforce the hypothesis that deletion polymorphisms disrupt cellular defense mechanisms, impairing the detoxification of oxidative stress by products in retinal cells and contributing to disease progression. These results support further investigation of deletion polymorphisms as biomarkers for risk stratification and personalized therapeutic approaches in diabetic retinopathy.

Trabalho Científico - Original

Área: Oftalmogenética

101 - RISK STRATIFICATION OF DIABETIC RETINOPATHY BASED ON ACE I/D POLYMORPHISM AND GENETIC INHERITANCE MODELS

ANGELA ADAMSKI DA SILVA REIS (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS), RODRIGO MACIOCA MORATO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS), STELA SILVA NOLÊTO LEITE DE CARVALHO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS), LEANDRO DO PRADO ASSUNÇÃO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS), RODRIGO DA SILVA SANTOS (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS), DAVID LEONARDO CRUVINEL ISAAC (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS)

Diabetic retinopathy (DR) is a leading microvascular complication of diabetes, affecting up to 80% of patients after 10 years of diabetes mellitus (DM). While glycemic control and diabetes duration are primary risk factors, genetic susceptibility significantly contributes to disease pathogenesis. The angiotensin-converting enzyme (ACE) gene has been implicated in DR, particularly its insertion/deletion (I/D) polymorphism, which may influence retinal microvasculature and inflammation. This study invetigated the association between ACE I/D polymorphism and DR in the Brazilian population using an exploratory analysis. A total of 100 DR patients were compared with a group of type 2 diabetes mellitus (DM2) patients without DR from the Centro de Referência em Oftalmologia (CEROF), Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Goiás (UFG), Goiânia, Brazil. All patient clinical data were extracted from medical records. ACE polymorphism was analyzed by qPCR Real-Time (SYBR Green) assay, targeting Insertion (73 pb) and Deletion (75 pb) alleles, with melting curve evaluation. The inheritance models dominant, recessive, codominant, and overdominant were used to predict disease risk, with a significance threshold of $p < 0.05$. Genotypic risk modeling demonstrated that individuals carrying the ID genotype exhibited a 2.09-fold increased risk of developing DR under a codominant model, and a 2.62-fold increased risk under an overdominant model. No significant association was observed between ACE I/D polymorphism and severe or proliferative DR. In terms of clinical characteristics, ID and DD genotypes were significantly associated with hypertension, vitrectomy, and laser treatment, suggesting a vascular effect on disease progression. This study highlights the importance of genetic predisposition in DR, emphasizing the ID genotype´s role in disease susceptibility and its vasculares implications, while also recognizing the necessity of future research to refine therapeutic strategies.

Trabalho Científico - Original

Área: Doenças Poligênicas e Epigenética

102 - DIAGNÓSTICO DA SÍNDROME DE PRADER-WILLI (SPW) E SÍNDROME DE ANGELMAN (SA) POR MS-MLPA: EXPERIÊNCIA EM LABORATÓRIO DE GENÉTICA

ALEXANDRE RICARDO DOS SANTOS FORNARI (GENESIS GENOMICS), BRUNO SPINETTI MODA (GENESIS GENOMICS), LUCIANA ALVES DE FATIMA (GENESIS GENOMICS), VIVIANE NAKANO (GENESIS GENOMICS), ANA MARIA FRAGA (GENESIS GENOMICS), PAULO ROBERTO XAVIER TOMAZ (GENESIS GENOMICS), ALINE SAMPAIO DE ARAUJO (GENESIS GENOMICS), GUSTAVO KENEDY SANTOS COSTA (GENESIS GENOMICS), MICHELLE LANDI JORGE (GENESIS GENOMICS), MARIA IZABEL ARISMENDI GONCALVES (GENESIS GENOMICS), CAROLINE MÔNACO MOREIRA (GENESIS GENOMICS), ELISA NAPOLITANO E FERREIRA (GENESIS GENOMICS), LARISSA SOUZA MARIO BUENO (GENESIS GENOMICS), WAGNER ANTONIO DA ROSA BARATELA (GENESIS GENOMICS)

A síndrome de Prader-Willi (SPW) e a síndrome de Angelman (SA) são distúrbios neurogenéticos distintos, geralmente causados por alterações no cromossomo 15q11-q13. As alterações podem envolver deleções cromossômicas ou dissomia uniparental (UPD), na qual ambos os cromossomos 15 são herdados de um único genitor, resultando em um perfil de expressão aberrante de loci gênicos que estão sujeitos a imprinting. A ausência do alelo paterno devido a deleção cromossômica ou a presença de duas cópias impressas devido à UPD materna resulta em SPW. A ausência da cópia materna da mesma região ou UPD paterna causa SA.Este estudo teve como objetivo analisar retrospectivamente o número de casos de SPW e SA identificados em exame de Metilação Específica e Amplificação de Sonda Dependente de Ligação Multiplex (MS-MLPA) realizados em laboratório de genética.O exame utiliza o ensaio MS-MLPA Probe mix ME028 (MRC-Holland) que avalia alteração no número de cópias na região 15q11 e presença de metilação nos genes SNRPN, MAGEL2 e UBE3A. As análises foram feitas em plataforma automatizada de eletroforese capilar e os dados interpretados por software específico (Coffalyzer). O levantamento feito compreendeu o período de Agosto/2024 a Maio/2025. Com essa metodologia é possível diagnosticar 98% dos casos de SPW e 75% dos de SA, os demais casos podem apresentar alterações de ponto e pequenas deleções, não avaliadas nesse trabalho. No período de 9 meses foram realizados 166 exames (81 sexo feminino e 85 sexo masculino), a média de idade dos pacientes foi de 7 anos (com variação de 2 dias a 45 anos, e mediana de 6 anos). O teste confirmou SPW em 14 pacientes (8,43%), sendo 12 do sexo feminino e 2 do sexo masculino. No caso de SA, 9 pacientes tiveram resultado positivo (5,42%), sendo 6 do sexo feminino e 3 do sexo masculino. Os pacientes diagnosticados com SPW e SA apresentaram idade média de 4 anos (variação de 4 dias a 14 anos, e mediana de 1 ano). Além disso, 3 pacientes (3,01%) apresentaram pequenas deleções ou duplicações que não se enquadram no diagnóstico das síndromes aqui avaliadas.Apesar de não haver cura, o diagnóstico molecular precoce para SPW e SA é importante para realização de manejo mais adequado do paciente. A abordagem multidisciplinar é indicada, envolvendo equipe de endocrinologistas, nutricionistas, fisioterapeutas, fonoaudiólogos e psicólogos. O teste também possibilita identificar a causa genética das síndromes, o que é essencial para definir riscos familiares e recorrência, fornecendo informações para melhor aconselhamento genético.

Trabalho Científico - Original

Área: Oncogenética

103 - ASSOCIATION OF THE FGFR4 P.GLY388ARG POLYMORPHISM WITH INCREASED OVERALL SURVIVAL IN HIGH GRADE SEROUS OVARIAN CARCINOMA

CAROLINA PEREIRA DE SOUZA MELO (INSTITUTO MÁRIO PENNA), THALIA RODRIGUES DE SOUZA ZÓZIMO (INSTITUTO MÁRIO PENNA), FÁBIO RIBEIRO QUEIROZ (INSTITUTO MÁRIO PENNA), JORGE GOMES GOULART FERREIRA (INSTITUTO MÁRIO PENNA), RAMON ALENCAR PEREIRA (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 diagnose. Rates of OC patients´ chemoresistance to conventional platinum-based chemotherapy are quite high, and the disease recurrence remains incurable. For this reason, clinically useful prognostics and predictive factors for better therapy stratification are urgently needed.This study aims to identify and evaluate somatic variants with the potential to become prognostic markers in high-grade serous subtype OC (HGSOC) patients.DNA from 23 HGSOC patients was extracted from formalin-fixed paraffin-embedded (FFPE) tumor samples, 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. Survival curve comparisons were performed using the Gehan-Breslow-Wilcoxon test in GraphPad Prism for Windows. Differences were considered significant when p-values were < 0.05.Five of 23 HGSOC patients were considered resistant to platinum. We identified 1186 somatic variants distributed in the 523 target genes sequenced. Approximately 26% of these variants were non-synonymous. In particular, we found a common single nucleotide polymorphism (SNP) within the fibroblast growth factor receptor 4 (FGFR4), the p.Gly388Arg (rs351855), present in 48% of patients (11/23). Interestingly, this polymorphism was associated with an increased overall survival when considering 36 months after diagnosis (p = 0.048), regardless of the patient´s platinum resistance.In this study, we report an association between the polymorphism FGFR4 p.Gly388Arg and an increased overall survival in HGSOC patients. The correlation of this polymorphism with cancer prognosis has been investigated previously, but the results are not unanimous. FGFR4 expression has been demonstrated to be independent of the FGFR4 genotype. Further studies are needed to unravel the biological mechanism by which this SNP affects patients´ prognosis and why its role in cancer seems to be cancer-dependent. Although limited by the small sample size, our results highlight the potential of the FGFR4 p.Gly388Arg as a prognostic marker in HGSOC.

Trabalho Científico - Original

Área: Dismorfologia e Displasias Esqueléticas

105 - DESCRIÇÃO CLÍNICA E INVESTIGAÇÃO ETIOLÓGICA DE 6 NOVOS CASOS BRASILEIROS COM SÍNDROME OCULOAURICULOFRONTONASAL

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), SIULAN VENDRAMINI-PITTOLI (HOSPITAL DE REABILITAÇÃO DE ANOMALIAS CRANIOFACIAIS DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), CRISTIANO TONELLO (HOSPITAL DE REABILITAÇÃO DE ANOMALIAS CRANIOFACIAIS DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), MARIA RITA PASSOS-BUENO (INSTITUTO DE BIOCIÊNCIAS DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), ROSELI MARIA ZECHI-CEIDE (HOSPITAL DE REABILITAÇÃO DE ANOMALIAS CRANIOFACIAIS DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO)

A síndrome oculoauriculofrontonasal (OAFN) é uma condição rara caracterizada por hipertelorismo ocular, dermoide epibulbar, nariz largo, hipoplasia mandibular e apêndices pré-auriculares. Até o momento, cerca de 100 casos foram descritos e sua etiologia permanece desconhecida.Descrever os achados clínicos de indivíduos brasileiros com a síndrome OAFN e contribuir com a definição de sua etiologia.Trata-se de um estudo prospectivo realizado no Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da Universidade de São Paulo (HRAC-USP), aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HRAC-USP. O critério de inclusão foi: assimetria facial, hipertelorismo ocular, alterações de linha média craniofacial, hipoplasia mandibular e anomalias de orelha. Extração de DNA foi realizada a partir de sangue periférico para realização do sequenciamento de exoma. Os dados do sequenciamento foram analisados utilizando-se a plataforma online Franklin.Seis indivíduos, 4 do sexo masculino e 2 do feminino, foram incluídos. Principais achados clínicos foram assimetria facial (100%), hipertelorismo ocular (100%), hipoplasia mandibular (100%), raiz nasal larga (83,3%), dermoide epibulbar (83,3%), apêndice pré-auricular (83,3%) e microtia (66,7%). Achados adicionais incluem fissura labiopalatina, fissuras raras da face, pólipo nasal, osso nasal ectópico, cardiopatia congênita e anomalias de coluna. Cariótipo não mostrou alterações nos indivíduos estudados. Análise por sequenciamento de exoma não identificou variantes raras associadas ao fenótipo ou genes candidatos.Os achados clínicos estão em concordância com os dados previamente descritos na literatura e evidenciam a variabilidade fenotípica entre os casos. O sequenciamento de exoma não se mostrou eficaz para identificar a causa genética da síndrome OAFN. Novas abordagens metodológicas, incluindo estudos multi-ômicos podem contribuir para a elucidação da etiologia.

Trabalho Científico - Original

Área: Tecnologias Ômicas

106 - MODELING AND MOLECULAR DYNAMICS OF GENETIC VARIANTS OF THE HUMAN NEK1 GENE IN AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS

DIOLINA GONÇALVES DA SILVA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS), NAYANE SOARES DE LIMA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS), RODRIGO DA SILVA SANTOS (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS), ANGELA ADAMSKI DA SILVA REIS (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS)

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a neurodegenerative disease characterized by the progressive loss of upper and lower motor neurons. NEK1 stands out among ALS-associated genes due to its roles in cell cycle control, cilia assembly, and apoptosis. To evaluate, through in silico analysis, the effects of NEK1 variants on the structure and function of its encoded protein. Functional impact was assessed using PolyPhen-2, SIFT, and PANTHER, which classified the variants as deleterious. NetSurP and Consurf identified K214R, R232H, and R261H as exposed and highly conserved. DynaMut indicated that all variants destabilize the protein and alter intramolecular interactions. Structural modeling via SWISS-MODEL and SAVES showed better stereochemical quality in models containing the kinase domain. SCooP analysis revealed reduced thermostability in all variants. HADDOCK docking showed decreased ATP binding affinity in C113R and K214R, while WebGro molecular dynamics simulations demonstrated reduced stability and flexibility in all isoforms.All platforms used to assess functional impact indicated that the NEKI variants are deleterious to protein function. NetSurP and Consurf classified the variants K214R, R232H, and R261H as exposed and highly conserved, suggesting critical functional roles. DynaMut analysis showed that all variants caused protein destabilization and altered intramolecular interactions between wild-type and mutant forms. Adittionally, model quality analysis descreibed that structures containing the kinase domain had better stereochemical quality. SCooP results indicated that the variants rendered the protein thermolabile, affecting its functional temperature range. On the hand, molecular docking revealed reduced ATP binding affinity in the C113R and K214R variants, while molecular dynamics simulations showed that all isoforms exhibited decreased stability and flexibility.Collectively, these findings suggest that NEKI variants may disrupt proteostasis, a key factor in ALS pathogenesis and other neurodegenerative disorders.

Trabalho Científico - Original

Área: Genética Comunitária e Saúde Pública

107 - BRAZILIAN COHORT-BASED STRUCTURAL VARIANT PROFILING: INSIGHTS FOR CLINICAL INTERPRETATION

GLEYSON FRANCISCO DA SILVA CARVALHO (DB MOLECULAR), CAREN DOS SANTOS OLIVEIRA (DB MOLECULAR), BRUNA DE SOUZA DAS NEVES (DB MOLECULAR), THAIS DA SILVA FALCÃO (DB MOLECULAR), ANTONIELLA FRANCISCO COBACHO GIORGIONE (DB MOLECULAR)

Structural variants (SVs), including deletions and duplications, contribute significantly to human phenotypic diversity and population variability. However, SVs remain less explored than single nucleotide variants, mainly due to their interpretative complexity and limited population studies.This study aimed to describe the frequency of clinically and non-clinically relevant SVs in a Brazilian admixed clinical population, highlighting the most frequent clinically significant SVs and the distribution of common polymorphisms.Following clinical evaluation, including prenatal, developmental, family history, and anthropometric data, microarray analyses were performed in 5,420 individuals to identify causative SVs.We identified the most common SV polymorphisms present in this Brazilian cohort, providing a detailed picture of their distribution and frequencies within this admixed population. For instance, at the region 6p21.32-p21.33 we have detected a variant allele frequency (VAF) for deletions events of 0.3101 vs. 0.3514 in dbVar and a VAF of 0.1145 vs. 0.2755 for duplications events. At 14q11.2, loss VAF was 0.1881 (vs. 0.095) and gain VAF 0.0953 (vs. 0.0994), 16p11.2 had a loss VAF of 0.1581 (vs. 0.0714) and gain VAF of 0.0673 (vs. 0.0414). In 1q31.3, loss VAF was 0.1225 (vs. 0.3289) and gain VAF 0.0090 (vs. 0.1822), 4q13.2-13.3 showed gain VAF 0.0538 (vs. 0.4177) and loss VAF 0.0527 (vs. 0.2566). The most commonly observed clinically significant SVs in our cohort included losses at 16p11.2 (0.39%), 7q11.23 (0.31%), 22q11.21 (0.31%), 1p36 (0.28%), and 15q11.2–q13 BP2–BP3 (0.22%).These differences underscore the importance of regional studies for refining variant interpretation and pathogenicity assessments.

Trabalho Científico - Original

Área: Oncogenética

108 - RELEVÂNCIA E CONTRIBUIÇÃO DA TRIAGEM DE GENÉTICA EM PACIENTES ONCOLÓGICOS

MONIQUE OLIVEIRA FREITAS (NEOCLÍNICA ONCOLOGIA E GENÉTICA), MARIA PAULA MISCOLI ESTEVAM (NEOCLÍNICA ONCOLOGIA E GENÉTICA), EDUARDA SILVA KINGMA FERNANDES (NEOCLÍNICA ONCOLOGIA E GENÉTICA), DÉBORA NOGUEIRA COELHO (NEOCLÍNICA ONCOLOGIA E GENÉTICA), LIVIA MARIA FERREIRA SOBRINHO (NEOCLÍNICA ONCOLOGIA E GENÉTICA), LEONARDO HANSEN LARANJA (NEOCLÍNICA ONCOLOGIA E GENÉTICA), MILTON PRUDENTE (NEOCLÍNICA ONCOLOGIA E GENÉTICA)

A avaliação genética de pacientes oncológicos permite inferir informações sobre o tumor, direcionar condutas terapêuticas, de monitoramento e prevenção da doença, além do aconselhamento familiar. Cerca de 10% a 15% dos pacientes apresenta síndrome de predisposição hereditária ao câncer e a identificação precoce de pacientes com risco genético elevado é fundamental para o planejamento terapêutico. Nesse contexto, a triagem genética realizada de maneira protocolar e padrão para todos os pacientes que iniciam tratamentos oncológicos pode ajudar a identificar os indivíduos de alto risco para predisposição hereditária ao câncer que necessitam de avaliação genética/ aconselhamento genético. Descrever resultados e impactos da inserção de triagem genética em clínica oncológica privada em Minas Gerais. Triagens genéticas utilizando questionário específico foram realizadas por bióloga geneticista entre Novembro de 2024 a Março de 2025 com pacientes em vigência de tratamento oncológico. Foram avaliados dados como tipo de câncer, idade de diagnóstico, história familiar de câncer, realização de teste genético e resultado deste para classificação de risco para síndrome de predisposição hereditária ao câncer. Dos 57 pacientes triados, 41 são do sexo feminino. 66% dos indivíduos desenvolveu câncer após os 50 anos sendo a média de idade de diagnóstico 56,5 anos. Entre os tipos de câncer estavam: câncer de mama (22), câncer colorretal (7), câncer de próstata (5), câncer renal (5), câncer de pulmão (3), entre outros. 41/57 pacientes triados foram classificados como alto risco devido ao tipo de câncer, idade de diagnóstico ou histórico familiar de câncer. Desses, 17 já tinham feito teste genético de predisposição ao câncer, sendo 10 negativos, 2 com mutação patogênica e 5 apresentaram VUS (variante de significado incerto) em genes associados com desenvolvimento de câncer. Dos demais classificados como alto risco (24), 9 realizaram teste genético após a triagem, sendo 4 com mutações patogênicas em genes associados à câncer e 1 aguardando resultado, e 8 receberam de seus médicos oncologistas, pedidos para realização de teste genético ou avaliação com médico geneticista. 66% dos pacientes alto risco, sem teste genético até a triagem, tinha sido diagnosticado a mais de 1 ano e meio. Dos que realizaram teste genético após a triagem, 55,5% receberam diagnóstico de câncer entre 2 a 10 anos atrás.Nesse contexto, a triagem genética se mostrou um aliado aos médicos, indicando pacientes nos quais a avaliação genética não foi realizada, contribuindo no desfecho clínico e sendo essencial para garantir um cuidado integral, humanizado e baseado em evidências.

Trabalho Científico - Original

Área: Oncogenética

109 - PERFIL MOLECULAR DE TUMORES GÁSTRICOS HEREDITÁRIOS ATENDIDOS EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA BRASILEIRO

ARIANE PEREIRA (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER), FELIPE GARCIA (HOSPITAL DE CÂNCER DE BARRETOS), EDILENE ANDRADE (HOSPITAL DE CÂNCER DE BARRETOS), THAIS LAUREANO (HOSPITAL DE CÂNCER DE BARRETOS), HENRIQUE GALVÃO (HOSPITAL DE CÂNCER DE BARRETOS), CRISTINA SÁBATO (HOSPITAL DE CÂNCER DE BARRETOS), NATÁLIA CAMPACCI (HOSPITAL DE CÂNCER DE BARRETOS), ANDRÉ DE PAULA (HOSPITAL DE CÂNCER DE BARRETOS), MATIAS MELENDEZ (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER), RUI REIS (HOSPITAL DE CÂNCER DE BARRETOS), EDENIR PALMERO (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER)

O câncer gástrico (CG) ocupa o quinto lugar em incidência e mortes por câncer no mundo e pode ser classificado em dois principais subtipos histológicos: câncer gástrico difuso (CGD) ou gástrico intestinal (CGI). Em relação aos fatores genéticos envolvidos na predisposição ao CG hereditário, encontramos apenas a associação de variantes patogênicas (VPs) nos genes CDH1 e CTNNA1, reforçando a falta de conhecimento sobre os mecanismos moleculares envolvidos na carcinogênese, especialmente para casos hereditários.Identificar variantes germinativas patogênicas em indivíduos diagnosticados com CG e potenciais genes de predisposição hereditária.Foi realizado o sequenciamento completo do exoma germinativo de 15 indivíduos com diagnóstico de CGI e 35 indivíduos com diagnóstico de CGD atendidos no Departamento de Oncogenética do Hospital de Câncer de Barretos. Todos os casos foram previamente testados para a presença de VP no gene CDH1 e nenhuma variante foi identificada. As variantes identificadas foram classificadas de acordo com os critérios da American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Os dados clínico-patológicos e de história pessoal e familiar foram coletados.A maioria dos participantes é do sexo feminino (64%), e a idade média ao diagnóstico foi de 35 anos (19-61, DP: 8.1) para os casos de CGD e 46 anos (27-67, DP: 14.4) para CGI. Para CGI a maioria dos tumores eram pouco (5%) ou moderadamente (5%) diferenciados, enquanto para CGD era de células em anel de sinete (94,3%). Em relação à história familiar (HF), 96% dos participantes relataram casos de câncer, sendo que 58,33% apresentavam pelo menos outro caso de CG (59 casos em 25 famílias). Na análise dos exomas, foram identificadas 114 variantes diferentes, sendo 21 (18,4%) classificadas como VPs e 93 (81,6%) como de significado clínico incerto (VUS). Dentre as VPs, podemos destacar uma presente nos gene CTNNA1, associado a tumores gástricos hereditários, e 6 VPs nos genes BRCA2, CHEK2, MUTYH, NTHL1 e TYK2, associados a outros tumores hereditários. Na análise de vias, dentre os processos biológicos avaliados, os genes envolvidos na resposta celular ao bisfenol A (>100x, p=0,03), resposta à radiação ionizante (34,59x, p=0,04) e reparo de danos ao DNA (13,89x, p=0,02) demonstraram enriquecimento positivo.Foram identificadas VPs em potenciais genes de predisposição ao CG, sendo 28,6% delas presentes em genes que predispõem outros tumores e/ou síndromes hereditárias. Além disso, observamos o enriquecimento de vias que podem ser importantes para a carcinogênese, representando potenciais alvos terapêuticos.

Trabalho Científico - Original

Área: Doenças Poligênicas e Epigenética

111 - MICRORNAS E SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS: UMA ANÁLISE MOLECULAR

MARIANGELA TORREGLOSA RUIZ CINTRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO TRIÂNGULO MINEIRO), ROBERTA DA SILVA CARNEIRO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO TRIÂNGULO MINEIRO), GABRIELA MAZUCHELLI ARANTES (UNIVERSIDADE FEDERAL DO TRIÂNGULO MINEIRO), ANNA LAURA DE SOUZA LUZ (UNIVERSIDADE FEDERAL DO TRIÂNGULO MINEIRO), NÍCOLLAS EMANUEL TOLENTINO MELO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO TRIÂNGULO MINEIRO), MARIANA KEFALAS DE OLIVEIRA GOMES (UNIVERSIDADE FEDERAL DO TRIÂNGULO MINEIRO), ALESSANDRA BERNADETE TROVÓ DE MARQUI (UNIVERSIDADE FEDERAL DO TRIÂNGULO MINEIRO)

A Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) é uma patologia endocrinometabólica, com etiologia poligênica e multifatorial, comum em mulheres em idade reprodutiva que está associada a várias enfermidades como risco aumentado para distúrbios metabólicos, incluindo síndrome metabólica, obesidade, diabetes mellitus, infertilidade, carcinoma de endométrio, complicações obstétricas e doenças cardiovasculares, como aterosclerose, doença vascular tromboembolítica e hipertensão arterial sistólica. Entre os fatores genéticos, os polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) em genes que codificam microRNAs, que podem estar envolvidos na etiologia da SOP. Essa alteração genética pode interferir consideravelmente nas funções celulares por ele mediada, interrompendo a regulação de diversos genes. Para tanto, esta pesquisa teve como objetivo investigar os polimorfismo pretende investigar o papel dos SNPs em genes que codificam miR-146 (rs 2910164), miR 222 (rs2858060), miR196a2 (rs11614912), miR-27 A (rs8958190) e miR-499A (rs3746444) em SOP em pacientes com SOP e um grupo controle.Foram avaliadas 117 (cento e dezessete) amostras de sangue de pacientes com SOP e outras 129 (cento e vinte e nove) amostras do grupo controle. Desse sangue foram coletados leucócitos e posteriormente extraído o DNA genômico pela técnica do fenol, que foi armazenado em freezer para posterior genotipagem. A investigação dos polimorfismos foi realizada pela técnica de Discriminação Alélica por PCR em Tempo Real. A análise estatística foi realizada no programa BioEstat 3.0, utilizando o teste qui-quadrado para comparação de frequências genotípicas e cálculo do Equilíbrio de Hardy-Weinberg (HWE). Os resultados mostram que houve diferença estatisticamente significativa entre a frequência genotípica do polimorfismo miR-27 A (rs8958190) entre pacientes e controles ($X2=7,27$, $p=0,03$) e que o grupo de pacientes não estava em HWE ($X2 = 26,4$, $p<0,0001$) indicando que o alelo polimórfico pode ser estar relacionado com a etiologia da doença. Para os polimorfismos miR196a2 (rs11614912) e miR-499A (rs3746444), o grupo de pacientes também não estavam em HWE ($X2=6,74$,$p<0,05$ e $X2=40,26$, $p<0,05$, respectivamente) indicando um possível papel dos alelos polimórficos na etiologia da síndrome. Em conclusão, no presente estudo há associação entre o polimorfismos rs8958190 do miR27A e SOP.

Trabalho Científico - Relato de Caso

Área: Oncogenética

112 - AVALIAÇÃO GENÉTICA PRÉ-TRATAMENTO EM PACIENTE COM CÂNCER GÁSTRICO: EXPERIÊNCIA DE UMA ABORDAGEM MULTIPROFISSIONAL

MARIA PAULA MISCOLI ESTEVAM (NEOCLÍNICA ONCOLOGIA E GENÉTICA), DÉBORA NOGUEIRA COELHO (NEOCLÍNICA ONCOLOGIA E GENÉTICA), EDUARDA SILVA KINGMA FERNANDES (NEOCLÍNICA ONCOLOGIA E GENÉTICA), FELIPPE GOMES FORTE (NEOCLÍNICA ONCOLOGIA E GENÉTICA), ELISA DE ARAUJO FACHIN (NEOCLÍNICA ONCOLOGIA E GENÉTICA), LIVIA MARIA FERREIRA SOBRINHO (NEOCLÍNICA ONCOLOGIA E GENÉTICA), LEONARDO HANSEN LARANJA (NEOCLÍNICA ONCOLOGIA E GENÉTICA), MILTON PRUDENTE (NEOCLÍNICA ONCOLOGIA E GENÉTICA), MONIQUE OLIVEIRA FREITAS (NEOCLÍNICA ONCOLOGIA E GENÉTICA)

O câncer gástrico permanece como uma das neoplasias mais incidentes e letais no cenário mundial, configurando-se como um importante desafio para a saúde pública. Estima-se que entre 15% e 20% dos casos estejam associados a síndromes de predisposição hereditária ao câncer, sendo o câncer gástrico difuso hereditário (CGDH) a mais frequentemente implicada. De herança autossômica dominante, o CGDH está relacionado ao aumento expressivo do risco de câncer gástrico difuso e câncer de mama lobular, principalmente em indivíduos portadores de variantes patogênicas germinativas no gene CDH1. Nesse contexto, o diagnóstico precoce de indivíduos sob risco genético elevado é fundamental para o planejamento terapêutico, o aconselhamento familiar e a adoção de estratégias preventivas eficazes. Este relato de caso descreve o percurso diagnóstico e terapêutico de um paciente com adenocarcinoma gástrico, destacando a importância da abordagem multiprofissional e da integração entre avaliação clínica, genética e terapêutica.Trata-se de paciente masculino, 56 anos, não tabagista, não etilista, com histórico de doença do refluxo gastroesofágico e pirose em seguimento há três anos. Foi diagnosticado com adenocarcinoma invasivo gástrico, tipo difuso segundo a classificação de Lauren. A história familiar revelou forte suspeita de predisposição hereditária: irmão com câncer gástrico aos 26 anos, pai falecido por câncer de pâncreas metastático aos 72 anos, dois tios maternos com câncer gástrico aos 30 e 34 anos, avó materna com câncer abdominal aos 70 anos, além de quatro tios paternos e um materno falecidos por câncer entre 50 e 80 anos, com localizações não especificadas. Frente à suspeita clínica, o paciente foi submetido à triagem genética, sendo classificado como de alto risco para síndrome de predisposição hereditária ao câncer. O teste genético identificou variante provavelmente patogênica c.1009-1G>C no gene CDH1, em heterozigose, associada ao CGDH, além de variante de significado incerto (VUS) c.2506G>A no gene PALB2, também em heterozigose. A pesquisa de instabilidade de microssatélites foi negativa. A confirmação da variante no gene CDH1 direcionou a conduta cirúrgica de gastrectomia total, medida recomendada nos casos de CGDH. Após o procedimento, o paciente iniciou quimioterapia adjuvante conforme o protocolo FLOT, que combina Docetaxel, Oxaliplatina, Ácido Folínico e Fluorouracil (5-FU), a cada 14 dias.

Trabalho Científico - Original

Área: Doenças Poligênicas e Epigenética

113 - INVESTIGAÇÃO DOS POLIMORFISMOS RS895819, RS2858060 E RS3746444 EM MIRNAS EM MULHERES COM ENDOMETRIOSE

ALESSANDRA BERNADETE TROVÓ DE MARQUI (UNIVERSIDADE FEDERAL DO TRIÂNGULO MINEIRO), JÚLIA ANFRA BERNARDI (UNIVERSIDADE FEDERAL DO TRIÂNGULO MINEIRO), MARCO FÁBIO PRATA LIMA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO TRIÂNGULO MINEIRO), MARIANA KEFALAS OLIVEIRA GOMES (UNIVERSIDADE FEDERAL DO TRIÂNGULO MINEIRO), MARIANGELA TORREGLOSA RUIZ CINTRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO TRIÂNGULO MINEIRO)

A Endometriose é uma condiçãoo ginecológica crônica caracterizada por tecido semelhante ao endométrio localizado fora do útero. Os sintomas incluem dor pélvica, dor durante o sexo, infertilidade, constipação, diarreia, dor ao defecar, dor menstrual intensa, menstruação intensa, fadiga, depressão e dor ao urinar. O diagnóstico precoce é essencial para prevenir a progressão da doença e preservar a fertilidade, no entanto usualmente é tardio pois requer um procedimento cirúrgico invasivo. Atualmente, os microRNAs (miRNA) têm se mostrado um dos melhores biomarcadores diagnósticos emergentes, com promissoras vantagens em termos de abordagem não invasiva. Eles podem estar envolvidos na resistência à progesterona, inflamação, remodelação da matriz extracelular e angiogênese, entre outros processos que são fundamentais para o desenvolvimento da endometriose. Nesse sentido, o presente estudo teve como objetivo determinar as frequências alélicas e genotípicas dos polimorfismos miRNA27a rs895819, miRNA222 rs2858060 e miRNA499a rs3746444 e investigar sua possível associação com a endometriose. Foram investigadas 143 mulheres, atendidas no ambulatório de Ginecologia e Obstetrícia de uma universidade federal do interior do estado de Minas Gerais, sendo 54 delas com endometriose (grupo caso) e 89 sem a doença (grupo controle). Foi extraído DNA genômico de sangue periférico pelo método ´salting-out´ e a qualidade do DNA foi averiguada por eletroforese em gel de agarose 1% e sua concentração obtida por espectrofotometria. Os polimorfismos foram determinados por PCR em tempo real, usando o sistema StepOnePlus™ e ensaios TaqMan. Para a análise estatística foram utilizados o teste do qui-quadrado para comparação das frequências genotípicas e alélicas, estimativa do equilíbrio de Hardy-Weinberg e teste de regressão logística. Não houve diferenças significativas nas frequências genotípicas entre casos e controles do miRNA27a rs895819 (X^2 = 2,57, p = 0,27) e do miRNA499a rs3746444 (967,2 = 3,65, p = 0,16), porém, houve diferença (X^2 = 8,42, p = 0,01) para o miRNA222 rs2858060. Pacientes e controles estavam em equilíbrio de Hardy-Weinberg para rs895819, porém os polimorfismos rs2858060 e rs3746444 estavam em desequilíbrio em relação aos controles. Os resultados também mostraram que rs895819 e rs3746444 não estavam associados à endometriose nos modelos de herança analisados, mas o polimorfismo rs2858060 apresentou associação significativa no modelo recessivo (p = 0,043). Na amostra analisada, os polimorfismos miRNA27a rs895819 e miRNA499a rs3746444 não estão associados à endometriose, enquanto o miRNA-222 rs2858060 pode apresentar efeito protetor, especialmente o genótipo GG.

Trabalho Científico - Original

Área: Oncogenética

115 - THE CLINICAL IMPACT OF SOMATIC VARIANTS IN GENES INVOLVED IN RESISTANCE TO TRASTUZUMAB THERAPY IN HER2-POSITIVE BREAST CANCER

RAFAELA LOPES FIGUEIREDO DE ANDRADE (ONCOTAG PRODUTOS E SERVIÇOS PARA A SAÚDE HUMANA), PEDRO HENRIQUE VILLAR DELFINO (ONCOTAG PRODUTOS E SERVIÇOS PARA A SAÚDE HUMANA), THALIA RODRIGUES DE SOUZA ZÓZIMO (LABORATÓRIO DE PESQUISA TRANSLACIONAL - NÚCLEO DE ENSINO PESQUISA E INOVAÇÃO - INSTITUTO MÁRIO PENNA), CAROLINA PEREIRA DE SOUZA MELO (LABORATÓRIO DE PESQUISA TRANSLACIONAL - NÚCLEO DE ENSINO PESQUISA E INOVAÇÃO - INSTITUTO MÁRIO PENNA), NARA ROSANA ANDRADE (ONCOTAG PRODUTOS E SERVIÇOS PARA A SAÚDE HUMANA), ANA LUIZA DE FREITAS MAGALHÃES (HOSPITAL LUXEMBURGO - INSTITUTO MÁRIO PENNA), PAULO GUILHERME DE OLIVEIRA SALLES (LABORATÓRIO DE PESQUISA TRANSLACIONAL - NÚCLEO DE ENSINO PESQUISA E INOVAÇÃO - INSTITUTO MÁRIO PENNA), LETÍCIA DA CONCEIÇÃO BRAGA (ONCOTAG PRODUTOS E SERVIÇOS PARA A SAÚDE HUMANA)

The human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) is overexpressed or amplified in approximately 15–20% of breast cancer (BC) cases and is associated with a poor prognosis. The treatment of these types of breast cancer is based on trastuzumab, however, some patients exhibit intrinsic or acquired resistance to this therapy. Mutations in PIK3CA and PTEN genes, along with alterations in other components of the HER2 receptor signaling network, have been recognized as key molecular mechanisms contributing to trastuzumab resistance.This study aimed to investigate the in silico clinical impact of somatic variants in genes involved in resistance to trastuzumab therapy in HER2-positive BC.This research was approved by the ethics committee (CAAE: 43192321.5.0000.5121). To identify potential targets involved in resistance mechanisms, we used the COSMIC and STRING databases. Somatic variants were then screened based on sequencing data previously generated by our group using the Qiaseq Pan-cancer Multimodal Panel (QIAGEN). The clinical impact of these variants was assessed using ClinVar and subsequently compared to data obtained in the QIAGEN Clinical Insight (QCI) platform. Finally, the results were related to clinical data. Four patients with Luminal B/HER2-positive tumors were evaluated, with a mean age of 50.5 years (range 45–55). The sequencing data identified 162 variants across 15 genes, including 134 missense, 13 intronic, 13 stop-gain, one frameshift, and one 3´UTR variant. The search for classification in ClinVar revealed 17 variants of uncertain significance (VUS), four variants with conflicting impact, two benign variants and two pathogenic variants (both in the TP53). However, 137 variants are not yet reported in the database. In parallel, the QCI platform returned the classification of four other identified pathogenic variants (n=6), five in the TP53 gene (p.R282Q, p.R158C, p.P151S, p.P98S, p.S241F) and one in the ERBB2 (p.T791I). In addition, 13 variants not previously reported in ClinVar were classified as likely pathogenic. Of the 19 pathogenic/likely pathogenic variants, 18 were found in patient PCM-11, who experienced disease recurrence, while one variant was found in PCM-53, who reported a familial history of BC in her sister. In summary, further research is needed to validate the clinical significance of the identified variants, as this may contribute to the development of a genetic signature of trastuzumab resistance in HER2-positive breast cancer. Furthermore, this highlights the importance of integrating and expanding variant classification information to advance the understanding of clinical significance.

Trabalho Científico - Original

Área: Neurogenética e Transtornos do Neurodesenvolvimento

116 - LONG-TERM VATIQUINONE TREATMENT SLOWS FA DISEASE PROGRESSION RELATIVE TO FACOMS NATURAL HISTORY

JULIANA DE JESUS GUIMARÃES FERREIRA (PTC THERAPEUTICS), JONATHAN J CHERRY (PTC THERAPEUTICS), ANTOINE DUQUETTE (UNIVERSITE DE MONTREAL), MARCONDES CAVALCANTE FRANÇA JUNIOR (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS), SUSAN PERLMAN (UNIVERSITY OF CALIFORNIA), ALEXANDRA DURR (SORBONNE UNIVERSITÉ), DAIANA SUELEN MACHADO (PTC THERAPEUTICS), ANDRESSA FEDERHEN (PTC THERAPEUTICS), LEE GOLDEN (PTC THERAPEUTICS), DAVID LYNCH (CHILDREN'S HOSPITAL OF PHILADELPHIA), THERESA ZESIEWICZ (UNIVERSITY OF SOUTH FLORIDA)

Friedreich Ataxia (FA) is characterized by progressive neurological damage and loss of ambulation. Vatiquinone is an oral, first-in-class inhibitor of 15-lipoxygenase.Here, we report long-term 36-month results from the MOVE-FA extension study and 24-month results from Study EPI-2010-006 compared to matched natural history cohorts from FACOMS (Friedreich Ataxia Clinical Outcome Measures).MOVE-FA (NCT04577352), a global phase 3 study, evaluated the safety and efficacy of Vatiquinone in patients with FA. Participants that completed MOVE-FA were eligible to rollover into the long-term extension study (NCT05515536). MOVE-FA included 143 participants with FA aged 8805,7 years (mean age: 18.7). EPI-2010-006 (NCT01728064) was a phase 2 study that examined the effects of EPI-743 on neurologic function in adult patients with FA. Sixty-three participants aged 8805,18 years (mean age: 28.9) were enrolled. The pre-specified primary endpoint for these analyses was the modified Friedreich Ataxia Rating Scale (mFARS).After 36 months in the MOVE-FA long-term extension study, participants in the treatment group demonstrated a 3.75-point increase in mFARS. The matched FACOMS cohort progressed by 7.48-points over the same period. Vatiquinone treatment resulted in a 3.7-point benefit ($p<0.0001$, N=70) in mFARS relative to FACOMS.The results of the extension studies provide further evidence of the potential benefit of Vatiquinone for the treatment of FA. The pre-specified endpoints for two different long-term extension studies were met, with highly statistically significant evidence of durable treatment benefit in slowing disease progression in pediatric and adult patients

Trabalho Científico - Original

Área: Oncogenética

117 - ESTUDO DE HAPLÓTIPOS EM PACIENTES PORTADORES DA VARIANTE BRCA1: C.3331_3334DEL E SÍNDROME DE HBOC NA BAHIA

O câncer de mama é o tipo de câncer mais comum entre as mulheres e corresponde a cerca de 30% de todos os diagnósticos de câncer feminino, o câncer de ovário representa cerca de 3% do total de diagnósticos oncológicos. Estima-se que entre 5% e 10% dos casos de câncer de mama e ovário estejam relacionados a fatores hereditários. O gene BRCA1, diretamente envolvido no reparo do DNA e com papel crucial na manutenção da estabilidade genômica, é um dos genes mais associados à síndrome de predisposição de câncer de mama e ovário hereditários (HBOC). Mutações germinativas nesse gene podem resultar em um risco cumulativo médio de 55% a 70% para o desenvolvimento de câncer de mama e cerca de 39% para câncer de ovário ao longo da vida. Esse risco pode variar de acordo com o tipo específico de mutação, histórico familiar e fatores ambientais. A mutação c.3331_3334del uma das mais relevantes e recorrentes no gene BRCA1, é amplamente encontrada na Europa, América Latina, Oriente Médio e Norte da África em diversas populações ao redor do mundo, ocorrendo também com frequência no Nordeste do Brasil. Associar haplótipos identificados no gene BRCA1 com uma possível origem comum para a mutação c.3331_3334del na Bahia. Foram avaliados 6 marcadores microssatélites (STRs) ao longo do cromossomo 17 (THRA1, D17S1327, D17S800, D17S855, D17S1323, D17S1323) através da técnica de análise de fragmentos, em 13 pacientes com HBOC não aparentados provenientes do estado da Bahia, portadores da variante BRCA1: c.3331_3334del.Foi encontrado como haplótipo mais frequente a combinação dos seguintes alelos: THRA1-164pb (76,92%), D17S800-240pb (46,15%), D17S855-150pb (46,15%), D17S1327-150pb (92,31%) e D17S1323-130pb (76,92%). Apenas o marcador D17S579 apresentou um perfil mais heterogêneo, contudo 5 dos 13 pacientes (38,46%) apresentavam o alelo 120pb.A presença de um haplótipo comum entre os pacientes avaliados e dada a recorrência da variante BRCA1: c.3331_3334del na população da Bahia, a investigação desta mutação pode ser considerada para implantação de triagem mutacional nos pacientes com suspeita de HBOC nesta população.

Trabalho Científico - Original

Área: Neurogenética e Transtornos do Neurodesenvolvimento

119 - IMPROVEMENT IN UPRIGHT STABILITY SUBSCALE OF MFARS WITH VATIQUINONE TREATMENT IN MOVE-FA: A PHASE 3, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED TRIAL

JULIANA DE JESUS GUIMARÃES FERREIRA (PTC THERAPEUTICS), DAVID LYNCH (CHILDREN'S HOSPITAL OF PHILADELPHIA), ANTOINE DUQUETTE (CENTRE HOSPITALIER DE L'UNIVERSITE DE MONTREAL), MARCONDES CAVALCANTE FRANÇA JUNIOR (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS), SUSAN PERLMAN (UNIVERSITY OF CALIFORNIA), ALEXANDRA DURR (SORBONNE UNIVERSITÉ), DAIANA SUELEN MACHADO (PTC THERAPEUTICS), ANDRESSA FEDERHEN (PTC THERAPEUTICS), JONATHAN J CHERRY (PTC THERAPEUTICS), LEE GOLDEN (PTC THERAPEUTICS), THERESA ZESIEWICZ (UNIVERSITY OF SOUTH FLORIDA)

Friedreich Ataxia (FA) is characterized by progressive neurological damage and loss of ambulation. Vatiquinone is an oral, first-in-class inhibitor of 15-lipoxygenase. MOVE-FA (NCT04577352), a global phase 3 trial, evaluated vatiquinone safety and efficacy in patients with FA. The Upright Stability subscale (USS, or FARS E) is the axial component of the modified FA Rating Scale (mFARS) that assesses functions related to balance, stance, and mobility. Analysis of natural history data shows that disease progression in ambulatory pediatric and adolescent FA patients is primarily driven by declines in the functions assessed in the USS.To evaluate changes in the mFARS subscales during Vatiquinone treatment of MOVE-FA study.The study enrolled 143 subjects with FA aged 8805,7 years, mFARS score of 20–70, and the ability to ambulate 8805,10 feet in 1 minute. The primary endpoint was placebo corrected change from baseline in mFARS at 72-weeks. The Intent-to-Treat (ITT) population had a mean age of 18.7 and the primary analysis population modified ITT (mITT) included 123 subjects 7-21 years (mean 14.6). USS was collected as part of mFARS, the primary endpoint.In the placebo population, of the four subscales of mFARS, USS is the only one to demonstrate progression from baseline to week 72, consistent with natural history data. Significant benefit was recorded in USS (-1.26 [p=0.021]) in the mITT population. Vatiquinone treatment also delayed the loss of functional milestones represented by individual items within the USS, specifically items E2B (feet apart eyes closed) and E3A (feet together eyes open).Vatiquinone treatment resulted in clinically meaningful and statistically significant treatment effects on the USS, a sensitive and predictive endpoint for risk of loss of ambulation, prevention of which is a key goal for therapy in ambulatory FA patients.

Trabalho Científico - Original

Área: Oncogenética

120 - EXTRACELLULAR VESICLE MIRNAS PROFILE AS PREDICTORS OF PATHOLOGICAL COMPLETE RESPONSE IN BREAST CANCER UNDERGOING NEOADJUVANT THERAPY

FÁBIO RIBEIRO QUEIROZ (INSTITUTO MÁRIO PENNA), ÁLVARO PERCÍNIO COSTA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS), ANGELO BORGES DE MELO NETO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA), AGNALDO LOPES DA SILVA FILHO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS), ANA LUIZA DE FREITAS MAGALHÃES (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS), LAURENCE RODRIGUES DO AMARAL (UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA), MATHEUS DE SOUZA GOMES (UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA), PAULO GUILHERME DE OLIVEIRA SALLES (INSTITUTO MÁRIO PENNA), LETÍCIA DA CONCEIÇÃO BRAGA (INSTITUTO MÁRIO PENNA)

Neoadjuvant therapy in breast cancer allows for the assessment of the degree of pathological response in the surgical specimen, providing prognostic and predictive information to guide subsequent treatments. Pathological complete response (pCR) is a prognostic factor widely associated with overall survival and is commonly used as a surrogate endpoint in neoadjuvant studies. Small non-coding RNAs, such as miRNAs, play crucial roles in various carcinogenic pathways and show promise as predictors of pCR. Developing a molecular signature of miRNAs extracted from tumor-derived extracellular vesicles (EVs) in peripheral blood holds potential for use as a biomarker. This approach could optimize neoadjuvant protocols to increase pCR rates and reduce toxicity. Therefore, this study seeks to initiate the development of less invasive and personalized methodologies to improve therapeutic outcomes in breast cancer.To investigate the association between miRNAs derived from EVs and pathological complete response in patients with breast cancer undergoing neoadjuvant therapy.Circulating EVs were isolated from peripheral blood samples collected before neoadjuvant treatment from 48 patients with breast cancer (CAAE - 82703418.8.0000.5121). Total RNAs within these vesicles were extracted and sequenced, and miRNA expression patterns were correlated with the presence of pCR in surgical specimens using bioinformatics analysis to obtain prognostic information.Among the 48 patients analyzed, a differential expression profile was noted in 12 patients with triple-negative breast cancer. Bioinformatics analysis revealed that overexpression of hsa-mir-489-5p was present in patients who achieved pCR, while overexpression of hsa-mir-1237-3p was observed in those without a complete pathological response.These findings suggest that hsa-mir-489-5p acts as a tumor suppressor, while hsa-mir-1237-3p functions as an oncomiR, showing predictive potential for pCR. These miRNAs may represent a potential new tool for predicting response to neoadjuvant treatment, contributing to a more personalized and less invasive approach to breast cancer management.

Trabalho Científico - Original

Área: Tecnologias Ômicas

124 - THE GENOMIC ERA OF HEARING LOSS: REVISITING NON-SYNDROMIC FORMS AND THEIR MIMICS

STELLA DIOGO CAVASSANA (FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO (FMUSP)), RAFAELLA ABREU OBERHUBER (FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO (FMUSP)), DANILLO ALENCAR-COUTINHO (FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO (FMUSP)), MARIA EDUARDA PARAMO NETO (FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO (FMUSP)), RICARDO FERREIRA BENTO (FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO (FMUSP)), JEANNE OITICICA (FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO (FMUSP)), ANA CARLA BATISSOCO (FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO (FMUSP)), KARINA LEZIROVITZ (FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO (FMUSP))

Genetic hearing loss (HL) can present either in a non-syndromic form or associated with other clinical features (syndromic), approximately 30% of genetic HL cases are syndromic. With the advent of molecular genetic testing, early and accurate diagnosis of syndromes has become possible, especially in cases involving “phenotypic mimics of non-syndromic hearing loss” (NSHL), where two scenarios are common: (1) syndromic features develop later in life, or (2) some features remain asymptomatic. This makes it challenging to suspect a syndromic etiology in young individuals, even though these genes are associated with syndromes that may manifest over time.To identify and characterize cases of apparently non-syndromic HL associated with pathogenic or uncertain significance (VUS) variants in genes previously described as mimics of non-syndromic HL. We conducted a retrospective analysis of genetic and clinical data from 99 individuals with HL who underwent genetic testing. Cases with variants in known syndromic genes were selected and followed by detailed clinical and family reassessment to identify signs compatible with the specific syndromes.Eight cases in the cohort presented variants in five NSHL mimics genes: USH1C, BSND, PEX6, HARS2, and WFS1. In the USH1C gene, two unrelated individuals with profound prelingual HL carried homozygous variants, without vestibular or ophthalmological complaints at evaluation. A BSND variant (c.139G>A) linked to Bartter syndrome type 4A was identified in a case with prenatal polyhydramnios and prelingual HL. Compound heterozygous variants in PEX6 were detected in two cases, one of which was later diagnosed with enamel defects in permanent teeth, suggestive of Heimler syndrome, the second case was under the age of permanent teeth. In HARS2, biallelic variants were detected in a patient with progressive HL, raising suspicion for Perrault syndrome, but by the age of 27, no signs of primary ovarian insufficiency were noted. Finally, two individuals with candidate variants in exon 8 of WFS1 could have compatible features with Wolfram-like syndrome, although the clinical diagnosis could not be confirmed. Identifying variants in these genes in patients initially considered as non-syndromic highlights the importance of an integrated clinical and genetic approach. Systematic and multidisciplinary reevaluation of clinical and genetic data can lead to earlier syndromic diagnosis and improved individualized care.

Trabalho Científico - Original

Área: Outra

125 - INFLUÊNCIA DE ALTERAÇÕES NO GENE FOXM1 PARA O DESENVOLVIMENTO DO CÂNCER DE PRÓSTATA EM UMA COORTE DO RIO DE JANEIRO

ALESSANDRA LIMA DIAS (UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO/AFYA), YASMIN DOS SANTOS SILVA RODRIGUES DA COSTA (UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO/AFYA), RITIELE BASTOS DE SOUZA (INSTITUTO OSWALDO CRUZ), KAIO CEZAR SALUM (FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ), ENRIQUE ANTONIO COVARRUBIAS LOAYZA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO), PEDRO HERNÁN CABELLO ACERO (UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO/AFYA), DANIELLE DUTRA VOIGT (INSTITUTO OSWALDO CRUZ), VIVIANNE GALANTE RAMOS (FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ), TAMARA SILVA (INSTITUTO DE PESQUISA MÉDICA DE QUEENSLAND BERGHOFER - QIMR BERGHOFER), ANA CAROLINA PROENÇA DA FONSECA (UNIVERSIDADE DE NOVA IGUAÇU - UNIG)

O câncer de próstata (CaP) é uma neoplasia crônica e multifatorial, sendo caracterizado pelo crescimento desordenado e exacerbado de células prostáticas, que podem invadir outros tecidos e órgãos. No Brasil, é o câncer de maior incidência, e que mais leva a óbito indivíduos brasileiros do sexo masculino. Já no mundo é o segundo de maior incidência e o quarto que mais leva indivíduos do sexo masculino a óbito . O gene alvo do estudo, o FOXM1, é um regulador que desempenha papel importante em processos biológicos.O objetivo do estudo foi investigar o efeito de alterações no gene FOXM1 no risco para o desenvolvimento de CaP. O estudo é composto por 161 indivíduos do sexo masculino, acima de 50 anos, residentes do Rio de Janeiro, divididos em grupo CaP (60) e grupo controle (101). Os critérios de inclusão para o grupo CaP foram idade (50+), PSA e toque retal alterados e diagnóstico positivo para a neoplasia, e para o grupo controle foi não apresentarem sintomas característicos a patologia, nenhuma neoplasia e idade (50+). O critério de exclusão foi a evidência de prostatites para ambos os grupos. Em seguida, nos participantes elegíveis foram obtidas informações clínicas, sociodemográficas, antropométricas e bioquímicas. Para a análise molecular, extraímos o DNA genômico e realizamos o sequenciamento da região codificante do gene FOXM1. As alterações encontradas foram analisadas por meio da bioinformática, e as estatísticas através do software SPSS 25.0.Os resultados mostraram diferença estatística entre os grupos nos parâmetros idade, etnia/cor da pele, altura, PSA total, PSA livre, hemácias, hematócrito, hemoglobina e plaquetas. Um total de 5 variantes foram identificadas, sendo 2 sinônimas e 3 não sinônimas. As alterações sinônimas identificadas rs2072360 (p.Val379=) e rs11548397 (p.Ile419=) não mostraram potencial patogênico, segundo as análises de bioinformática (Trap-score e VarSome). Já as alterações não sinônimas rs116425032 (p.(Ser180Arg)) e rs28990715 (p.(Ala402Glu)), mostraram um potencial patogênico (PolyPhen – 2, SIFT, Mutation Taster e Revel), e tiveram seus aminoácidos selvagens conservados na maioria das espécies, por meio da análise de alinhamento entre espécies (Mutation Taster). A alteração não sinônima rs28919868 (p.(Phe450Leu)) não demonstrou potencial patogênico pelas mesmas análises de bioinformática anteriores, e não apresentou seu aminoácido selvagem conservado.Acreditamos que este estudo contribua para uma melhor elucidação dos mecanismos genéticos de desenvolvimento desta neoplasia, auxiliando no aprimoramento de estratégias de combate à doença, através da obtenção de biomarcadores, reduzindo, assim, seus impactos para população.

Trabalho Científico - Original

Área: Tecnologias Ômicas

126 - MULTI-OMICS PROFILING OF PLASMA FOR BREAST CANCER DISCRIMINATION BY ATR-FTIR SPECTROSCOPY AND MACHINE LEARNING

IZABELLA CRISTINA COSTA FERREIRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA), ALINNE TATIANE FARIA SILVA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA), LARA ANDRADE MARQUES (UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA), MÁRIO MARTINS (UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA), JULIANA CARVALHO PENHA PEREIRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA), DONIZETI WILLIAN SANTOS (UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA), PAULA PHILBERT LAJOLO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA), CARLOS EDUARDO PAIVA (HOSPITAL DO CÂNCER DE BARRETOS), MARCELO DE ALMEIDA MAIA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA), YARA CRISTINA DE PAIVA MAIA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA)

Early and accurate detection of breast cancer (BC) remains a clinical challenge, driving the search for sensitive and non-invasive diagnostic strategies. ATR-FTIR spectroscopy, combined with machine learning (ML), has emerged as a promising multi-omics tool for analyzing biofluids, particularly plasma, which provides a minimally invasive source of tumor biomarkers. To evaluate the diagnostic potential of ATR-FTIR combined with ML algorithms in distinguishing healthy controls and benign breast diseases (BBD) from early-stage breast cancer BC patients, using spectra from plasma. Plasma from healthy controls (n = 17), BBD (n = 19) and BC patients (n = 16) were collected and analyzed by ATR-FTIR spectroscopy across different spectral regions. Several preprocessing combinations were applied to the spectra, and supervised classification models were trained using a leave-one-out validation approach. ATR-FTIR combined with ML provided an entire biochemical analysis of the plasma, reflecting disease-related subtle changes. Classification models based on plasma were able to discriminate between control and BC in many regions. The best performance was in the 1700–1480 cm8315,^{1} region (proteins), achieving 92% accuracy, 91.7% sensitivity, 92.3% specificity, and an AUC of 0.85 with the Gradient Boosting algorithm. The regions 3000–2800 cm8315,^{1} (lipids) and 1800–800 cm8315,^{1} (nucleic acids, lipids, proteins, and carbohydrates), combined or not, also had good results with all metrics higher than 80%. When distinguishing BBD from BC, Adaboost stood out in the 1200–800 cm8315,^{1} region (nucleic acids and phospholipids), with 89% accuracy, 91.7% sensitivity, 86.7% specificity, and an AUC of 0.89. Plasma spectra also showed optimal performance in distinguishing controls from BBD patients, the best result was obtained in the 3000–2800 cm8315,^{1} region combined with 1800–800 cm8315,^{1} using the AdaBoost algorithm, achieving excellent accuracy (96.4%), sensitivity (100.0%), specificity (92.3%) and AUC (0.962).Overall, this study reinforces the potential of plasma as an informative source for liquid biopsy, which may contribute to earlier BC detection, improve clinical decision-making and reduce unnecessary invasive procedures in both benign and malignant breast alterations.

Trabalho Científico - Original

Área: Neurogenética e Transtornos do Neurodesenvolvimento

127 - DIAGNÓSTICO DE ATROFIA MUSCULAR ESPINHAL (AME): EXPERIÊNCIA EM LABORATÓRIO CLÍNICO COM O USO DE MLPA

LUCIANA ALVES DE FÁTIMA (GENESIS GENOMICS), ALEXANDRE RICARDO DOS SANTOS FORNARI (GENESIS GENOMICS), PAULO ROBERTO XAVIER TOMAZ (GENESIS GENOMICS), ALINE SAMPAIO DE ARAUJO (GENESIS GENOMICS), GUSTAVO KENEDY SANTOS COSTA (GENESIS GENOMICS), MICHELLE LANDI JORGE LANDI JORGE (GENESIS GENOMICS), ANA MARIA FRAGA (GENESIS GENOMICS), VIVIANE NAKANO KATZ (GENESIS GENOMICS), ELISA NAPOLITANO E FERREIRA (GENESIS GENOMICS), CAROLINE MÔNACO MOREIRA (GENESIS GENOMICS), MARIA IZABEL ARISMENDI GONCALVES (GENESIS GENOMICS), WAGNER ANTÔNIO DA ROSA BARATELA (GENESIS GENOMICS)

A atrofia muscular espinhal (AME) é uma doença neuromuscular autossômica recessiva causada, na maioria dos casos, pela deleção em homozigose do éxon 7 do gene SMN1 (Survival Motor Neuron 1), localizado no cromossomo 5q13. O gene SMN2, homólogo ao SMN1, apresenta uma alteração de splicing que reduz a produção da proteína funcional. O número de cópias de SMN2 atua como modificador do fenótipo, influenciando a gravidade clínica da doença. A técnica de MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) conhecida como triagem genômica quantitativa é amplamente utilizada para quantificação das cópias de SMN1 e SMN2, sendo fundamental para o diagnóstico molecular de AME e triagem de portadores. O objetivo deste trabalho foi avaliar de maneira retroativa o número de casos com alteração no número de cópias dos genes SMN1 e SMN2 em pacientes encaminhados para análise molecular em um laboratório clínico.Foram incluídas no levantamento 1224 amostras encaminhadas ao laboratório para investigação de AME (66,3%) ou triagem familiar/portadores (33,7%). O DNA genômico foi extraído a partir de sangue periférico ou esfregaço bucal (swab – Oragene OCR-100). A quantificação das cópias dos genes SMN1 e SMN2 foi realizada por MLPA, utilizando o kit SALSA® P021 (MRC-Holland). As análises foram feitas em plataforma automatizada de eletroforese capilar e os dados interpretados por software específico (Coffalyzer). As informações clínicas incluíam idade e sexo no momento da coleta, permitindo análise descritiva por faixa etária, com foco nos indivíduos com 0 ou 1 cópia do exon 7 do gene SMN1.Das 1224 amostras analisadas, 4,9% apresentaram 0 cópias de SMN1 (AME), 4,8% tinham 1 cópia (portadores) e 90% apresentaram 2 ou mais cópias de SMN1. Entre os pacientes diagnosticados com AME, 80% tinham menos de 2 anos e 40% até 6 meses. Já entre os portadores, 69% tinham mais de 20 anos. O número de cópias de SMN2 nos casos de AME variou de 1 a 4, com predominância de 2 cópias (50%) e 3 cópias (40%). Nas amostras em geral, os perfis mais frequentes foram: 2 cópias de SMN1 e 2 de SMN2 (37%), seguidos de 2 cópias de SMN1 e 1 de SMN2 (30%). Entre as amostras enviadas para triagem de portadores, observou-se 3% com 1 cópia de SMN1, valor compatível com a frequência esperada de heterozigotos na população mundial. Os dados confirmam a utilidade da triagem por MLPA na detecção de pacientes com AME e portadores, evidenciando o padrão esperado entre idade e número de cópias do gene SMN1. Os achados reforçam o papel da genotipagem no manejo clínico e no aconselhamento genético da AME.

Trabalho Científico - Original

Área: Tecnologias Ômicas

128 - INVESTIGATING THE CONTRIBUTION OF SVS TO HEARING LOSS IN BRAZILIAN PATIENTS

DANILLO ALENCAR-COUTINHO (FACULDADE DE MEDICINA FMUSP), STELLA DIOGO-CAVASSANA (UNIVERSIDADE DE SAO PAULO), RAFAELLA ABREU OBERHUBER (FACULDADE DE MEDICINA FMUSP), MARIA EDUARDA PARAMO-NETO (UNIVERSIDADE DE SAO PAULO), RICARDO FERREIRA BENTO (FACULDADE DE MEDICINA FMUSP), JEANNE OITICICA (UNIVERSIDADE DE SAO PAULO), ANA CARLA BATISSOCO (FACULDADE DE MEDICINA FMUSP), KARINA LEZIROVITZ (UNIVERSIDADE DE SAO PAULO)

SVs (indels > 50bps) account for a significant proportion of genetically unresolved cases of both syndromic and non-syndromic forms of hearing loss. Well-Known SVs implicated in Hearing Loss include deletions in STRC, OTOA, and GJB6 deletions adjacent to GJB2. However, SVs are under-detected in routine testing, such as traditional exome sequencing (WES), due to technical limitations and bioinformatic pipelines.This study aimed to identify known and novel SVs associated with hearing loss among unsolved cases with no pathogenic SNVs after routine sequencing (NGS panels or WES) and compare the detection rate among different tools.117 Fastq files from unsolved cases were analyzed through the Manta tool (split-read finder), ExomeDepth, and DELLY2 (read depth quantifier). The Genetics in Otorhinolaryngology Unit at Hospital das Clínicas treated 670 patients with hearing impairment from 2012 to 2025. Among them, 83 cases were due to biallelic DFNB1 causative variants, 25 were monoallelic for recessive pathogenic variants, and three were dominant for GJB2 pathogenic variant cases. Four cases carried the m.1555A>G variant, only one of which reported aminoglycoside exposure. Among the cohort, 117 cases underwent NGS analysis (panel with at least 100 HL genes or whole-exome). To date, candidate HL-associated SVs have been detected in seventeen cases involving the following genes: MITF, DIAPH3, COL11A2, MYO6, STRC, ELMOD3, MYO7A, KITLG, EDNRB, COL4A6, and EPS8L2. From these SVs, thirteen have been classified as causative, and the remaining are under segregation and in silico analysisBy applying complementary detection tools (Manta, ExomeDepth, and DELLY2), candidate SVs were found in 17 out of 117 unsolved cases, with 13 classified as causative and 4 still under investigation, a proportion that may increase with ongoing re-analyses using diverse algorithms. Therefore, incorporating SV-focused analyses into routine genetic testing for hearing loss can substantially improve diagnostic yield, provide clearer insights into the genetic architecture of auditory disorders, and advance genetic cause-driven decisions.

Trabalho Científico - Original

Área: Tecnologias Ômicas

129 - EXPLORING THE FUNCTION OF LNCRNA GENES MAPPED TO THE DFNA58 LOCUS

DANILLO ALENCAR-COUTINHO (FACULDADE DE MEDICINA FMUSP), ANA CAROLINA SCATONE (UNIVERSIDADE DE SAO PAULO), RAFAELLA ABREU-OBERHUBER (FACULDADE DE MEDICINA FMUSP), STELLA DIOGO-CAVASSANA (UNIVERSIDADE DE SAO PAULO), MARIA EDUARDA PARAMO-NETO (FACULDADE DE MEDICINA FMUSP), RICARDO FERREIRA BENTO (UNIVERSIDADE DE SAO PAULO), JEANNE OITICICA (FACULDADE DE MEDICINA FMUSP), ANA CARLA BATISSOCO (UNIVERSIDADE DE SAO PAULO), KARINA LEZIROVITZ (FACULDADE DE MEDICINA FMUSP)

Long non-coding RNAs (lncRNAs) are transcripts over 200 nucleotides in length that are not translated into proteins. Although they are poorly conserved, lncRNAs have emerged as important regulators of gene expression, translation, metabolism, and signaling and have been linked to several diseases, including hearing loss. In a Brazilian family with autosomal dominant non-syndromic hearing loss (DFNA58), we identified a genomic duplication that co-segregates with the phenotype. This duplication contains three protein-coding genes (CNRIP1, PLEK, PPP3R1) and three poorly characterized lncRNAs (LOC102724389, LOC107985892, LOC101927723), absent in mouse genomes. CNRIP1 showed altered expression in patient blood and cochlear tissue, while lncRNAs were differentially expressed in blood and iPSC-derived samples. To investigate the functional role of the three DFNA58 non-conserved lncRNAs, by analyzing their ability to modulate the expression of neighboring genes in a cross-species transfection model.Blood-derived cDNA of carriers and noncarriers of the DFNA58 duplication was used to amplify a fragment of the LOC107985892 lncRNA gene (~234 bp). These PCR products were sequenced and also used as a template to in vitro transcribe a part of the transcript. The transcripts were transfected into NIH3T3 cells. 3-4 h post-transfection, gene expression was analyzed via RT-qPCR for PLEK, PPP3R1, and CNRIP1. Two overlapping isoforms, ENST00000798133.1 and ENST00000702914.1, were co-amplified due to high sequence similarity, identified by sequencing, which differ by only three base pairs. Sequencing data suggested that whereas there was a similar quantity of both isoforms derived from the noncarrier sample, a significantly higher intensity was observed for the ENST00000798133.1 isoform in the duplication carrier sample. In addition, cells transfected with duplication-derived transcripts, enriched for ENST00000798133.1, showed increased expression of PLEK and PPP3R1. Our pilot data indicate that non-conserved lncRNAs in the DFNA58 duplication might influence the expression of nearby protein-coding genes, including PLEK and PPP3R1, in cross-species systems. Future experiments using full-length transcripts, more patient samples, and cochlear cell lines will further explore their function and therapeutic potential.

Trabalho Científico - Relato de Caso

Área: Pré-natal e Reprodução Humana

130 - DIAGNOSTIC IMPACT OF KARYOTYPE RESOLUTION IN THE INVESTIGATION OF BALANCED REARRANGEMENTS IN INFERTILITY AND MISCARRIAGE

THAÍS FALCÃO (DB MOLECULAR)

Introduction: Constitutional karyotyping remains a fundamental tool in the investigation of infertility and recurrent pregnancy loss, enabling the detection of numerical and structural chromosomal abnormalities. Through the evaluation of G-banded metaphase chromosomes, classified by size, centromeric position, and banding pattern, balanced rearrangements that may underlie reproductive failure can be identified. The diagnostic yield of this technique is closely related to the resolution employed, with higher banding levels increasing the likelihood of detecting subtle chromosomal alterations. Objective: To demonstrate a case study showing a chromosomal alteration visible only at a resolution of 500/550 bands compared to the resolution of 400 bands. Methods: A 36-year-old female patient with a history of infertility and miscarriage underwent constitutional karyotyping in our laboratory as part of the diagnostic workflow. The cell culture protocol included the use of a DNA intercalating agent to obtain well-spread metaphases, achieving a resolution between 400 and 550 bands.

Trabalho Científico - Original

Área: Avaliação de Tecnologias em Saúde

131 - PRELIMINARY ANALYSIS OF PERFORMANCE OUTCOMES AND GAIT CHARACTERISTICS OF PATIENTS FROM THE IAXON-BRAZIL HSP NETWORK

DIANA MARIA CUBILLOS ARCILA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL UFRGS E HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE)

Hereditary spastic paraparesis (HSP) is a group of neurodegenerative genetic disorders that lead to a progressive reduction in walking ability. One of the priorities of the IXON-BRAZIL HSP network is to identify sensitive biomarkers capable of detecting small changes in patient movement, as well as to characterize gait according to disease subtypesThe aim of this study was to describe the preliminary results of the performance outcomes and spatial-temporal parameter of gait of first larger sample size in the disease. This transversal study assessed 58 patients with molecular or clinical diagnosis of HSP (13-SPG4, 8-SPG7, 8-SPG76, 2-SPG10, 1-SPG3, 1-SPG5, 1-SPG5A, 1-SPG15, 1-SPG30, 1-SPG31, 1-SPG34, 1-CXT, 19- no clear diagnosis of the subtype) and 25 participants for control group from June 2024 to June 2025. The new modified SPRS scale, the timed-up and go (TUG) and 10-metre walking test (10MWT), at self-selected (SSWS) and maximal walking speed (MWS) were applied. Additionally, 25 out of the 58 patients who do not use walking aids were assessed with the inertial sensor system to calculate and describe the spatiotemporal gait parameters and three of the basic TUG skills (time to stand up, sit down, and turn). The results show that there was a statistically significant difference ($p < 0.05$) between the sample mean for the TUG-SSWS (25.1s, [95% CI: 20.7 - 37.2]) and the expected population mean 8.16 [95% CI: 7.6 – 8.5]. The difference in temporal parameters of TUG test obtained from the inertial sensors, between HSP group and Control group was statistically significant to Sit to Stand Duration at SSWS ($p = 0.001$, 0.13s [95% CI: 0.00 – 0.21]), Stand to Sit Duration at MWS ($p = 0.048$, 0.11s [95% CI: 0.06 – 0.21]) and Turns Duration at MWS ($p = 0.022$, 0.34s [95% CI: 0.05 – 0.63]). The difference in spatial-temporal parameters of gait, obtained from 10MWT and the inertial sensors, between HSP group and Control group was statistically significant to 8 of 10 variables analyzed with $p < 0.05$. At SSWS Cadence ($p = 0.022$, -7 steps/min [95% CI: -13 to -1]), Gait Speed ($p < 0.001$, -0.36 m/s [95% CI: -0.5 to –0.3]), Foot Strike Angle ($p < 0.001$, -15° [95% CI: -19 to -12]), Toe Off Angle ($p < 0.001$, -9° [95% CI: -11 to -5]), Stride Length ($p < 0.001$, -0.3m [95% CI: -0.4 to -0.2]). At MWS, the results were similar. Tools like inertial sensors offer promising quantitative assessments of these impairments and may help define clinical trial endpoints by tracking disease progression and treatment response over time. The IAXON-BRAZIL HSP network will continue increasing its sample size to obtain more reliable data and to perform analyses by subtype.

Trabalho Científico - Original

Área: Outra

133 - PERFIL CLÍNICO E FREQUÊNCIA DE NEUROFIBROMAS PLEXIFORMES EM PACIENTES COM NEUROFIBROMATOSE TIPO 1 ATENDIDOS EM CENTRO DE REFERÊNCIA NO RIO DE JANEIRO

PATRICIA SOUZA MARIMON (IPPMG-UFRJ), LETÍCIA ALBUQUERQUE COSSICH (IPPMG-UFRJ), ISABELLA REIS DE OLIVEIRA SILVA (IPPMG-UFRJ), LAURA TEIXEIRA DA SILVEIRA (IPPMG-UFRJ), NATHALIA CORREIA KRAUSE DOS SANTOS (IPPMG-UFRJ), GLEYSON DA CRUZ PINTO (IPPMG-UFRJ), GUSTAVO HENRIQUE TORRACA LARANGEIRA (IPPMG-UFRJ), MARCIA GONÇALVES RIBEIRO (IPPMG-UFRJ)

A Neurofibromatose Tipo 1 (NF1) é uma doença genética rara, crônica e progressiva, autossômica dominante ou de ocorrência esporádica, causada por mutações no gene NF1, supressor tumoral. Manifestações frequentes incluem manchas café-com-leite (MCL), nódulos de Lisch (NL), neurofibromas cutâneos (NC) e plexiformes (NP). A apresentação clínica é heterogênea, variando de acometimento leve e estético a quadros debilitantes e dolorosos, afetando qualidade de vida, saúde mental e interação social. Apesar da incidência expressiva no Brasil, os dados sobre o comportamento da doença na literatura nacional ainda são limitados.Este estudo tem o objetivo descrever manifestações clínicas e alterações no gene NF1, e analisar a progressão da doença.Este é um estudo observacional, descritivo e longitudinal, com coleta de dados prospectiva e retrospectiva, envolvendo indivíduos diagnosticados com NF1 no estado do Rio de Janeiro. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa. A inclusão de participantes foi autorizada por Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e Termo de Assentimento, quando aplicável. Dados foram coletados por formulário em consultas ambulatoriais, incluindo idade, sexo, manifestações clínicas, histórico familiar e alterações genéticas. Foi feita análise descritiva usando frequências e medidas de tendência central e dispersão.Entre maio de 2024 e junho de 2025, foram coletados dados de 32 participantes com NF1, 15 do sexo masculino e 17 do feminino, com mediana de idade de 8,9 anos (2,1-26,2 anos). Todos apresentaram MCL >0,5 cm, sendo em 27 indivíduos quantificadas dezenas de lesões. Efélides foram observadas em 30 participantes e NL em 18. NC foram detectados em oito casos. Não há registro de malignização. Houve alteração no gene NF1 em dois participantes e história familiar em nove. NP foram observados em 16 indivíduos, sendo 56% identificados por ressonância magnética (RM). Entre esses, 11 apresentavam um único NP, quatro tinham dois e um participante apresentava seis. Dor associada ao NP foi observada em 34% dos participantes. Dois participantes foram submetidos a cirurgia, e três fazem uso de selumetinibe.Esses achados evidenciam a necessidade de políticas públicas para diagnóstico precoce, maior acesso a tratamentos e acompanhamento multidisciplinar, além da ampliação de estudos sobre a NF1 no Brasil.

Trabalho Científico - Relato de Caso

Área: Neurogenética e Transtornos do Neurodesenvolvimento

134 - TRÊS PACIENTES, UM GENE: CONTRIBUIÇÃO CLÍNICA DE VARIANTES DISTINTAS EM CNOT1 ASSOCIADAS À SÍNDROME DE VISSERS-BODMER

BRUNA FAGUNDES RODRIGUES ALAITE (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS - UNICAMP), TAÍS ROSA CALISTO (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS - UNICAMP), CARLOS EDUARDO STEINER (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS - UNICAMP), JULIA LÔNDERO HELENO (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS - UNICAMP), IANNE PESSOA HOLANDA LAUDER (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS - UNICAMP), LUISE ANGELONI (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS - UNICAMP)

A síndrome de Vissers-Bodmer (VIBOS, OMIM 619033) é um transtorno do neurodesenvolvimento raro causado por variantes em heterozigose (HTZ) no gene CNOT1, de herança autossômica dominante. A apresentação clínica é altamente heterogênea, incluindo atraso global do desenvolvimento, deficiência intelectual (DI) de grau variável, hipotonia, anomalias comportamentais (TEA, TDAH, TOC, impulsividade, agressividade), comprometimento de crescimento, anomalias esqueléticas distais e dismorfismos faciais leves sem gestalt definida. Epilepsia, malformações cerebrais inespecíficas e distúrbios alimentares ocorrem em menor frequência. Não há correlação clara entre tipo de variante e gravidade de manifestação. A descrição clínica de três pacientes não aparentados, identificados com variantes distintas e inéditas em CNOT1, acompanhados em um mesmo serviço de genética médica, reforça a importância do reconhecimento clínico8209,molecular dessa condição rara.Paciente 1 (P1): sexo masculino, 11 anos. Apresenta hipotonia desde o nascimento, atraso global do desenvolvimento, epilepsia, comportamentos auto e heteroagressivos, TEA, TDAH, dificuldades de autonomia, hipersensibilidade auditiva, cardiopatia (PCA corrigido), dismorfismos faciais discretos e epífises em cone. Identificada variante c.30_34del / p.(Ser11Asnfs30)*, em HTZ, classificada como provavelmente patogênica (PP). Paciente 2 (P2): sexo masculino, 13 anos. Evoluiu com atraso do desenvolvimento neuropsicomotor e DI, TEA leve, transtorno opositor desafiador grave, agressividade, impulsividade, hiperatividade, constipação, criptorquidia, dismorfismos faciais leves. Identificada variante c.697G>T / p.(Asp233Tyr), em HTZ, classificada como de significado incerto. Paciente 3 (P3): sexo feminino, 3 anos. Prematuridade, PIG, atraso motor/linguagem, impulsividade, sobrancelhas retificadas, lábio fino, pés planos, clinodactilia, otite média de repetição, estenose hipertrófica do piloro, deficiência auditiva à esquerda. Identificada variante c.2730dup / p.(His911Thrfs12)*, em HTZ, classificada como PP.

Trabalho Científico - Relato de Caso

Área: Neurogenética e Transtornos do Neurodesenvolvimento

136 - HIPOPLASIA PONTOCEREBELAR TIPO 16 ASSOCIADA AO GENE MINPP1: RELATO DE CASO COM MALFORMAÇÃO TRAQUEAL RARA.

ANDRÉ LUÍS FERREIRA (DISCIPLINA DE GENÉTICA - DEPARTAMENTO DE MORFOLOGIA E GENÉTICA - ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA - UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO (UNIFESP) - BRASIL.), CAROLINA DE SOUZA ARAUJO (DISCIPLINA DE GENÉTICA - DEPARTAMENTO DE MORFOLOGIA E GENÉTICA - ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA - UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO (UNIFESP) - BRASIL.), FERNANDA ARAUJO ROMERA (DISCIPLINA DE GENÉTICA - DEPARTAMENTO DE MORFOLOGIA E GENÉTICA - ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA - UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO (UNIFESP) - BRASIL.), GUILHERME SOTTO BATTISTON DE SOUZA (DISCIPLINA DE GENÉTICA - DEPARTAMENTO DE MORFOLOGIA E GENÉTICA - ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA - UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO (UNIFESP) - BRASIL.), KÁSSIA BRAGA CANZIAN (DEPARTAMENTO DE NEUROLOGIA - SETOR DE NEUROLOGIA INFANTIL/NEUROPEDIATRIA - ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA - UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO (UNIFESP) - BRASIL.), RENATO DE OLIVEIRA (DEPARTAMENTO DE CIRURGIA - DISCIPLINA DE CIRURGIA TORÁCICA - ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA - UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO (UNIFESP) - BRASIL.), REGINALDO RAIMUNDO FUJITA (DEPARTAMENTO DE OTORRINOLARINGOLOGIA E CIRURGIA DE CABEÇA E PESCOÇO - ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA - UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO (UNIFESP) - BRASIL.), VITOR GUO CHEN (DEPARTAMENTO DE OTORRINOLARINGOLOGIA E CIRURGIA DE CABEÇA E PESCOÇO - ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA - UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO (UNIFESP) - BRASIL.)

As Hipoplasias Pontocerebelares (PCH) são doenças neurodegenerativas raras, caracterizadas por hipoplasia da ponte e do cerebelo, associadas, em graus variados, a atrofias supratentoriais. A PCH tipo 16 (OMIM 619527) é uma síndrome grave do neurodesenvolvimento, de herança autossômica recessiva, causada por variantes patogênicas no gene MINPP1 (10q23.2), que codifica a enzima MINPP1, responsável pela degradação de polifosfatos de inositol (IPs). A deficiência dessa enzima leva ao acúmulo de IP6, associado a comprometimento na diferenciação e sobrevivência neuronal.Paciente do sexo feminino, filha de pais não consanguíneos oriundos de cidade de 17 mil habitantes, sem histórico familiar relevante. Mãe, G2P1A1, gestação sem intercorrências. Paciente nasceu a termo, de parto vaginal, pesando 2435g (Z-1,9), com comprimento de 44cm (Z-2,8) e perímetro cefálico de 30cm (Z-3,4). Evoluiu com desconforto respiratório persistente e estridor. No exame morfológico apresenta microcefalia, micrognatia, orelhas de implantação baixa e mamilos invertidos. Nasofibrolaringoscopia evidenciou laringomalácia tipo Olney I, tratada com supraglotoplastia, com melhora parcial, mas seguida de reagudização respiratória. Broncoscopia identificou anéis traqueais completos no terço distal até a carina, malformação congênita rara. Posteriormente apresentou nistagmo e movimentos paroxísticos que foram interpretados como crises epilépticas, sendo iniciado o uso de anticonvulsivante. A investigação complementar revelou cariótipo sem alterações, ressonância magnética de encéfalo com hipoplasia pontocerebelar, disgenesia do corpo caloso e atraso da mielinização. O sequenciamento completo do genoma identificou variante provavelmente patogênica em homozigose no gene MINPP1 (NM_004897.5), c.204del, p.(Trp68Cysfs*35).

Trabalho Científico - Original

Área: Dismorfologia e Displasias Esqueléticas

140 - CLINICAL AND ANTHROPOMETRIC CHARACTERIZATION OF 100 BRAZILIAN PATIENTS WITH 22Q11.2 DELETION SYNDROME

CAROLINE BRANDÃO PIAI (ICR - HCFMUSP), DIOGO CORDEIRO DE QUEIROZ SOARES (ICR - HCFMUSP), GABRIELA YUMI GOTO SALTI (ICR - HCFMUSP), MARCELLA CARDOSO ALLEGRO (ICR - HCFMUSP), ELISA FRANÇA CHAVES (ICR - HCFMUSP), EDER ALENCAR MOURA (ICR - HCFMUSP), RACHEL SAYURI HONJO (ICR - HCFMUSP), DÉBORA ROMEO BERTOLA (ICR - HCFMUSP), LESLIE DOMENICI KULIKOWSKI (ICR - HCFMUSP), VERA LÚCIA GIL-DA-SILVA-LOPES (UNICAMP), TÁRSIS ANTÔNIO PAIVA VIEIRA (UNICAMP), MARIA ISABEL MELARAGNO (UNIFESP), CHONG AE KIM (ICR - HCFMUSP)

The 22q11.2 deletion syndrome is a multisystem genetic disorder resulting from a hemizygous microdeletion on the long arm of chromosome 22, with a prevalence of approximately 1:4,000 live births. Common clinical features include typical craniofacial dysmorphisms, palatal defects such as velopharyngeal insufficiency and cleft palate, congenital heart defects (primarily conotruncal defects and/or aortic arch anomalies), immunodeficiency with thymic hypoplasia/aplasia, hypocalcemia (secondary to parathyroid hypoplasia), neurodevelopmental delay and psychiatric problems (such as schizophrenia).This study provides a comprehensive clinical and anthropometric profile of Brazilian patients, offering insights into the phenotypic diversity and health challenges associated with this condition. We conducted a retrospective review of medical records spanning 2000–2024 from a single specialized genetic center in Brazil. Clinical data, confirmed primarily via MLPA and occasionally by FISH, were analyzed according to CDC growth standards. Anthropometric parameters and clinical findings were systematically evaluated. Among the 100 patients analyzed (58% male, 42% female), the average age at clinical diagnosis was 6.46 years old. The majority (84%) presented with the common 3 Mb deletion. Key findings included short stature (26%, mean height z-score: -1.2), weight variability (28% underweight, 7% overweight), and microcephaly (19%). Cardiovascular anomalies were the predominant feature (76%), with ventricular septal defects (53%) and tetralogy of Fallot (30%) being most prevalent. Developmental challenges were common, including speech delay (69%), motor delay (57%), and intellectual disability (65%). Notably, 17% of cases lacked congenital anomalies at birth, with symptoms manifesting later in life. This cohort represents the largest single-center dataset on 22q11.2 deletion syndrome in Brazil, highlighting phenotypic consistencies and unique regional patterns. These findings contribute to the global understanding of this syndrome, emphasizing the need for early diagnosis and tailored management strategies.

Trabalho Científico - Original

Área: Tecnologias Ômicas

143 - ASSESSMENT OF STRC DELETION PREVALENCE IN HEARING-IMPAIRED BRAZILIAN PATIENTS

MARIA EDUARDA PARAMO NETO (FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), STELLA DIOGO CAVASSANA (FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), DANILLO ALENCAR COUTINHO (FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), RAFAELLA ABREU OBERHUBER (FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), RICARDO FERREIRA BENTO (FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), JEANNE OITICICA (FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), ANA CARLA BATISSOCO (FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), KARINA LEZIROVITZ (FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO)

The STRC gene, located on chromosome 15q15.3, encodes a structural protein essential for the integrity of cochlear stereocilia. Loss of function in this gene is associated with autosomal recessive non-syndromic sensorineural hearing loss, typically bilateral, symmetric, and congenital, with mild to moderate severity. A major obstacle in STRC analysis is the presence of the pSTRC pseudogene, which shares 99.6% sequence identity with the functional gene. This high homology hinders variant detection by conventional sequencing methods such as Sanger or NGS, generally requiring specialized approaches such as MLPA, TaqMan qPCR, and long-range PCR combined with nested PCR, for identifying STRC variants. In Brazil, STRC-related hearing loss remains underreported due to these limitations. However, epidemiological data suggest that deletions in STRC are a prevalent cause of hearing loss in the population. Larger deletions involving the neighboring CATSPER2 gene may also lead to Deafness-Infertility Syndrome (DIS) in males. This study aimed to investigate STRC-gene deletions in patients with mild to moderate hearing loss, contributing to improved genetic diagnosis in Brazil. Samples were collected from individuals with non-syndromic hearing loss. Only patients without a conclusive diagnosis after screening for common mutations or broader NGS analyses were included. CNVs were assessed by MLPA (kit SALSA P461-B1), and deletions were confirmed using qPCR and multiplex PCR. From July 2024 to May 2025, 92 samples were analyzed. Deletions in the STRC gene were detected and confirmed in nine cases: five heterozygous and four homozygous. These results reinforce the importance of including STRC in diagnostic workflows for hereditary hearing loss in Brazil. The findings contribute to better molecular diagnosis, patient management, and genetic counseling.

Trabalho Científico - Original

Área: Oncogenética

144 - ACONSELHAMENTO ONCOGENÉTICO E PRÁTICA DO ENFERMEIRO GENETICISTA: PERFIL CLÍNICO E SOCIODEMOGRÁFICO DE PACIENTES ATENDIDOS EM UM SERVIÇO DE REFERÊNCIA

ANNE KETTLEY LACERDA DE LIMA GONZAGA (EERP-USP), ITALVA SANTANA DO LAGO (ONCOLOGIA D´OR), RODRIGO SANTA CRUZ GUINDALINI (ONCOLOGIA D´OR- IDOR), NAMIE OKINO SAWADA (EERP-USP)

As Síndromes de Predisposição Hereditária ao Câncer (SPHC) correspondem a 5–10% dos casos de câncer e são frequentemente subdiagnosticadas. A identificação precoce dessas condições por meio do aconselhamento genético possibilita vigilância e prevenção personalizadas. A atuação do enfermeiro neste processo é essencial para cuidado integral, ético e informado.caracterizar os aspectos sociodemográficos e clínicos de pacientes em processo de aconselhamento oncogenético, além de descrever a atuação do enfermeiro nesse contexto. Estudo transversal com 73 pacientes adultos atendidos em serviço privado de oncogenética em Salvador-BA, entre março e novembro de 2024, com idade 8805,18 anos com história pessoal e/ou familiar sugestiva de SPHC. A análise utilizou estatística descritiva e analítica, com resultados apresentados em frequências, proporções, médias, intervalos de confiança (95%) e desvios-padrão. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética (CAAE: 76853524.1.0000.0048).A maioria era do sexo feminino (89%), com média de idade de 45 anos. Observou-se alta escolaridade (80,82%) e renda elevada (>10 salários-mínimos: 50,68%). História pessoal de câncer esteve presente em 52,05% dos casos, sendo o câncer de mama o mais prevalente. História familiar foi relatada por 95,5%. Cerca de 46,58% realizaram teste genético, e 23,29% apresentaram variantes patogênicas, com destaque para síndromes de mama e pâncreas hereditários e Li-Fraumeni. A maioria dos testes foi realizada antes da consulta de oncogenética, possivelmente devido à facilidade de acesso e orientações da ANS, o que pode ocorrer sem aconselhamento prévio adequado. O enfermeiro geneticista atuou na identificação de riscos, coleta de história familiar, construção do heredograma, esclarecimento sobre os testes e suporte emocional aos pacientes, favorecendo decisões informadas e organização do acompanhamento. Conclui-se que políticas públicas são fundamentais para ampliar o acesso aos serviços especializados e reduzir desigualdades. O fortalecimento da formação em genética para enfermeiros é essencial para integrar avanços científicos, promover cuidado humanizado e melhorar desfechos clínicos em populações de risco.

Trabalho Científico - Original

Área: Aconselhamento Genético, Ética e Educação

146 - CÂNCER DE MAMA E VARIANTES HEREDITÁRIAS: RELEVÂNCIA DA ANÁLISE FAMILIAR INTEGRADA À GENÔMICA NA ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO.

ANGELA MARIA GUIMARÃES DOS SANTOS (LABORATÓRIO DE HISTOCOMPATIBILIDADE E CRIOPRESERVAÇÃO), RAQUEL BOY (UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO), RAQUEL GERMER (DEPARTAMENTO DE GENÉTICA MÉDICA), CASSIO SERÃO (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PEDRO ERNESTO), RAYANE DE SOUZA TORRES (UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO), FERNANDA ESTEVES (DEPARTAMENTO DE GENÉTICA MÉDICA), LUÍS CRISTÓVÃO PORTO (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PEDRO ERNESTO)

O câncer de mama tem importante componente genético, especialmente com histórico familiar. A análise de variantes germinativas orienta condutas clínicas e reforça o aconselhamento genético como ferramenta essencial na oncologia.Analisar o perfil de variantes genéticas em pacientes com câncer de mama, correlacionando os achados moleculares com dados clínicos e histórico familiar, e avaliar a relevância do aconselhamento genético na prática clínica e na vigilância familiar.Foram avaliadas 19 mulheres com diagnóstico confirmado de câncer de mama, entre 27 e 81 anos, atendidas no serviço de oncologia do HUPE/UERJ. Utilizou-se um painel de exoma por NGS para câncer hereditário com 91 genes. As variantes foram classificadas segundo tipo, efeito molecular e significância clínica (ACMG). Dados clínicos e familiares foram obtidos por prontuário.Foram identificadas 34 variantes, das quais 9 (26,4%) foram classificadas como patogênicas (PT), com destaque para frameshift em BRCA1 (n=2) e RAD50 (n=2), splice donor em BRCA1 (n=4) e stop gained em BRCA2 (n=1). Outras 2 variantes (5,8%) foram consideradas provavelmente patogênicas (LP), localizadas nos genes BAP1 (n=1) e MYSM1 (n=1). As demais 23 variantes (67,6%) foram classificadas como de significado incerto (VUS), distribuídas entre os genes BRCA2, APC, PMS1, BRIP1, ATM, CDKN1B, MSH3, FANCM, PPM1D, CASP8, BAP1, RECQL, ESR1, EGFR, RAD54L, HOXB13, FANCC e POLE. Dos 19 pacientes analisados, 18 apresentaram variantes VUS e 7 também apresentaram variantes PT ou LP, totalizando 11 variantes clinicamente relevantes. Em três casos foram observadas múltiplas alterações: um paciente apresentou três variantes simultâneas — MYSM1 (LP), RAD50 (PT) e BRCA1 (PT), outro apresentou duas variantes PT em RAD50 e BRCA1, os demais casos envolveram variantes distintas em BRCA1, BRCA2 e BAP1. Cerca de 73% (n=14) das pacientes apresentavam histórico familiar sugestivo, incluindo câncer de mama precoce, bilateralidade e padrão hereditário em linhagem materna, sendo 8 destes casos associados a variantes em BRCA1/2. No subtipo triplo negativo (n=4), foram identificadas variantes PT em BRCA1 (frameshift) e RAD50 (frameshift), além de VUS nos genes CDKN1B (missense) e ESR1 (missense).Os resultados destacam a relevância da genômica no cuidado oncológico e do aconselhamento genético na rotina assistencial. A inclusão de análises como CNVs pode elevar a detecção de variantes relevantes. Essas estratégias favorecem o rastreamento em cascata, a vigilância de familiares e embasam políticas públicas voltadas à prevenção e medicina personalizada.

Trabalho Científico - Relato de Caso

Área: Neurogenética e Transtornos do Neurodesenvolvimento

147 - CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA E MOLECULAR DE MICRODELEÇÃO 8Q21.11-Q21.13 SEM ENVOLVIMENTO DE ZFHX4: UM RELATO DE CASO

BRUNA TEREZINHA MAGNABOSCO FERREIRA DA CRUZ (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ (UFPR)), ELAINE LUSTOSA MENDES (COMPLEXO DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UFPR (CHC-UFPR)), TAMARA BORGONOVO (COMPLEXO DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UFPR (CHC-UFPR)), ANTÔNIO ALVES DUARTE (COMPLEXO DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UFPR (CHC-UFPR)), DANIEL PACHECO BRUSCHI (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ (UFPR))

Variações no número de cópias (CNVs) são importantes causas de doenças genéticas, cujo diagnóstico preciso é crucial para manejo, prognóstico e aconselhamento genético. Nesse trabalho, apresentamos um caso de microdeleção rara em 8q21.11-q21.13 sem ZFHX4, de modo a elucidar CNVs com fenótipos variáveis e o provável efeito cumulativo de genes.A paciente feminina (16 anos) foi avaliada aos sete anos devido a déficit pondero-estatural, epilepsia (com última crise aos oito anos), transtorno de ansiedade e atraso global do desenvolvimento neuropsicomotor para sustento cefálico (6m), sentar (11m), falar (12m) e andar (1a6m). Ao exame físico, observaram-se dismorfismos faciais (hipoplasia de face média, orelhas antevertidas e de implantação baixa, nariz com ponta larga e base achatada, hipoplasia de asa nasal, filtro labial curto, retração bitemporal, sobrancelhas arqueadas, estrabismo e lábio superior fino) e esqueléticos (retificação da borda ulnar e cúbito valgo). Em seu histórico familiar, inclui-se um meio-irmão materno com quadro de autismo e colpocefalia, e relatos não avaliados de tios maternos com atraso de desenvolvimento. Os exames citomoleculares realizados foram de cariótipo convencional 46,XX [20] (assim como o da mãe), MLPA e CGH-array, que revelou uma microdeleção cromossômica del(8)(q21.11q21.13) de 5,4 Mb.

Trabalho Científico - Original

Área: Oncogenética

149 - CONTRIBUIÇÃO DE OUTROS GENES DE SUSCEPTIBILIDADE AO CÂNCER EM PACIENTES BRCA2 NEGATIVOS COM CÂNCER DE MAMA MASCULINO NO NORDESTE DO BRASIL

JULIANA LIMA GOMES RODRIGUES (UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA), THAÍS FERREIRA BOMFIM PALMA (UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA), THAMARA CLAUDIA DE MELO FERREIRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA), IVANA LÚCIA DE OLIVEIRA NASCIMENTO (UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA), MARIA BETÂNIA TORALLES (UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA), ALINE CRISTINA ANDRADE MOTA MIRANDA MASCARENHAS (UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA), TAISA MANUELA BONFIM MACHADO-LOPES (UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA)

O câncer de mama masculino (CMM) é uma neoplasia rara, frequentemente associada a mutações germinativas nos genes BRCA1 e BRCA2. Entretanto, tem sido observado que outros genes podem ser importantes no desenvolvimento da doença. Devido à baixa incidência, o perfil clínico, epidemiológico e molecular dos homens acometidos ainda é pouco compreendido. Estimativas de ancestralidade na população brasileira mostram que, dentro do país, pode haver uma variação na contribuição de diferentes grupos ancestrais, o que pode resultar em diferentes perfis genéticos.Este estudo teve como objetivo identificar outros genes de susceptibilidade ao câncer que possam estar associados com o desenvolvimento do CMM em pacientes provenientes da região Nordeste do Brasil.Foram incluídos no estudo pacientes do sexo masculino, com idade igual ou superior a 18 anos, com diagnóstico de câncer de mama. A análise genética foi conduzida por meio de sequenciamento da linhagem germinativa, a partir de DNA genômico extraído de sangue periférico. Até o momento, foram recrutados 28 pacientes, dos quais 19 foram submetidos à investigação molecular.Dos 19 pacientes avaliados, 7 (36,8%) apresentaram variantes nos genes BRCA1/2, 6 (31,6%) apresentaram variantes de significância clínica em diferentes genes e em outros 6 (31,6%) nenhuma variante associada ao desenvolvimento de tumores foi identificada. Outros genes em que variantes foram identificadas são: PALB2, reconhecido como um gene de alta penetrância em câncer de mama, NBN e RAD51D, sugeridos como genes de risco moderado para câncer de mama, e MLH3, ALK, ATR e AXIN2, com papel não muito bem definido no desenvolvimento de câncer de mama, em especial em homens. Dentre os casos analisados não foram observadas diferenças no padrão de tipo histológico dos tumores (a maioria apresentava carcinoma ductal invasivo) e subtipos imunohistoquímicos (a maioria era subtipo luminal B). A história familiar dos pacientes avaliados mostra que os que possuem mutação em BRCA1/2 apresentam casos de câncer de mama feminino, ovário, próstata e pâncreas na família, como esperado. Entretanto, os pacientes que possuem mutação em outros genes mostram uma maior diversidade de tumores na história familiar, compreendendo casos de mieloma, linfoma, laringe, pulmão, sistema nervoso central e intestino.Esses resultados reforçam a importância da investigação genética em homens com câncer de mama, evidenciando o papel fundamental do aconselhamento genético, do teste genético expandido, principalmente em casos negativos para BRCA1/2, e do rastreamento de familiares.

Trabalho Científico - Original

Área: Cardiogenética

150 - KEEPING THE RHYTHM: GENETIC DETERMINANTS OF ARRHYTHMIAS IN A NATIONAL COHORT STUDY FROM BRAZIL

BIANCA DOMIT WERNER LINNENKAMP (INCOR), BRUNO MOREIRA DOS SANTOS (INCOR), LUCAS VIEIRA LACERDA PIRES (INCOR), BRUNO DE OLIVEIRA STEPHAN (INCOR), GIOVANNA NAPOLITANO (INCOR), EDER MOURA (INCOR), ATMIS HAIDAR (INCOR), NATALIA OLIVETTI (INCOR), LUCIANA SACILOTTO (INCOR), MARYA PAGOTTI (INCOR), MARIANA CARVALHO (INCOR), EMANUELLE MARQUES (INCOR), JOSÉ EDUARDO KRIEGER (INCOR/BENEFICÊNCIA PORTUGUESA), GRUPO DE PESQUISADORES MAPA GENOMA BRASIL (INCOR/BENEFICÊNCIA PORTUGUESA)

Inherited arrhythmias are characterized by incomplete penetrance and variable expressivity. Advances in next-generation sequencing (NGS) have enhanced our ability to study these conditions in populations, enabling more accurate diagnoses, personalized therapies, and informed family screening. To characterize the genetic landscape of inherited arrhythmias in a Brazilian cohort through the MAPA Genoma Brasil initiative. As part of a national multicenter effort, individuals with confirmed primary arrhythmias, channelopathies, isolated atrial fibrillation (AF), progressive cardiac conduction disease (PCCD), and aborted sudden cardiac death (ASCD), underwent whole exome sequencing (WES). Participants were recruited from cardiology centers across Brazil, mainly from the Heart Institute (InCor), University of São Paulo. Variant interpretation followed ACMG guidelines and was performed by clinical geneticists. Genetic counseling was provided pre- and post-testing. When indicated, family members were evaluated clinically and underwent Sanger sequencing.Among 314 individuals analyzed, 78 (24.8%) had pathogenic or likely pathogenic (P/LP) variants, 104 (33%) had variants of uncertain significance (VUS), and 133 (42%) had no significant findings. Among 146 individuals with channelopathies, P/LP variants were found in 53 (36%) and VUS in 40 (27%), with yield varying by subtype: Long QT syndrome (49%), Brugada syndrome (22%), and catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia (44%). In AF (n=66), P/LP variants were found in 13.6% and VUS in 38%, in PCCD (n=41), 22% and 36.5%, respectively, and in ASCD (n=40), 12.5% and 47.5%. This study provides the first large-scale genomic profile of inherited arrhythmias in Brazil. The diagnostic yield is consistent with international cohorts and demonstrates the value of genomic testing. Findings emphasize the overlap between arrhythmia- and cardiomyopathy-associated genes and the importance of early detection as arrhythmias may precede structural heart disease. Family-based screening and genetic counseling are essential components of care, underscoring the clinical utility of precision medicine for inherited arrhythmias.

Trabalho Científico - Original

Área: Cardiogenética

151 - DECODING THE HEART: GENETIC INSIGHTS INTO CONGENITAL HEART DISEASE THROUGH WHOLE GENOME SEQUENCING

BIANCA DOMIT WERNER LINNENKAMP (INCOR), LUCAS VIEIRA LACERDA PIRES (INCOR), BRUNO DE OLIVEIRA STEPHAN (INCOR), GIOVANNA NAPOLITANO (INCOR), EDER MOURA (INCOR), ATMIS HAIDAR (INCOR), JULIANA PACHECO (BENEFICENCIA PORTUGUESA), NATALIA DE SILVA ASSIS (INCOR), MARIANA CARVALHO (INCOR), EMANUELLE MARQUES (INCOR), JOSÉ EDUARDO KRIEGER (INCOR/BENEFICÊNCIA PORTUGUESA), GRUPO DE PESQUISADORES MAPA GENOMA BRASIL (INCOR/BENEFICÊNCIA PORTUGUESA)

Congenital Heart Disease (CHD), affecting approximately 1% of live births worldwide, accounts for 40% of all congenital anomalies and contributes to 6% of infant mortality. Differentiation between syndromic and isolated (non-syndromic) CHD relies on clinical assessment, imaging, family history, and evaluation of extracardiac anomalies. Whole Genome Sequencing (WGS) has emerged as a transformative tool in precision medicine, offering improved diagnostic accuracy, personalized care, and informed family screening. To characterize the genetic architecture of CHD in a Brazilian cohort using WGS, as part of the multicenter MAPA Genoma Brasil initiative.We analyzed 255 individuals with confirmed CHD through clinical and imaging evaluations. All underwent WGS to detect rare variants associated with CHD. Variant classification followed ACMG guidelines and was performed by clinical geneticists. Genetic counseling was provided pre- and post-test, and cascade testing via Sanger sequencing was offered when relevant.Clinically relevant variants (pathogenic or likely pathogenic) were identified in 70 individuals, resulting in a diagnostic yield of 27%. Additionally, variants of uncertain significance (VUS) were found in 87 cases (34%), while 98 patients (38%) had no detectable relevant variants. Among the 157 patients harboring potentially contributory variants: 30 individuals (19%) carried copy number variants (CNVs), including deletions at 22q11.2 (n=11) and at 7q11.23 (n=5), and full aneuploidies such as trisomy 21 (n=5) and trisomy 18 (n=1). The remaining 127 individuals (81%) had single nucleotide variants (SNVs), with recurrently affected genes including MYH7 (4%), TBX1 (3%), KMT2D (3%), TRAF7 (3%), and ZMYM2 (3%). The significant representation of syndromic cases underscores the need for integrated genetic assessment and counseling in CHD care. These findings support the implementation of genome-wide strategies to enhance diagnosis, guide treatment, and inform family planning in the context of CHD.

Trabalho Científico - Original

Área: Erros Inatos do Metabolismo e Triagem Neonatal

152 - JAV-RARAS: ANÁLISE DOS DESFECHOS ASSISTENCIAIS E CUSTOS DE TRATAMENTO DE FENILCETONÚRIA NA POLICLÍNICA CODAJÁS (AM)

VÂNIA MESQUITA GADELHA PRAZERES (UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS), CAMILA CORREA AZEVEDO (MAPE SOLUTIONS), LUANA EMANUELLY SINHORI LOPES (MAPE SOLUTIONS), JANICE MARIA FERREIRA PETILLO (POLICLÍNICA CODAJÁS), ANDREIA BATISTA NOGUEIRA DE OLIVEIRA (POLICLÍNICA CODAJÁS), LORENA MELO DE JESUS (POLICLÍNICA CODAJÁS), MARCELO EIDI NITA (MAPE SOLUTIONS), THIAGO PEREIRA BELINA DE JESUS (MAPE SOLUTIONS)

A Fenilcetonúria (PKU) é uma doença genética rara, causada por mutações no gene PAH, que afeta a enzima fenilalanina-hidroxilase (FAH). O tratamento envolve uma dieta restritiva em fenilalanina, uso de fórmulas de aminoácidos sem PHE e, ocasionalmente, dicloridrato de sapropterina. Apesar da triagem neonatal e do manejo dietético, desafios como a adesão ao tratamento e o impacto psicossocial persistem. Ferramentas de avaliação, como as Medidas de Desfechos Relatados pelos Pacientes (PROMs), são essenciais para entender a percepção dos pacientes sobre sua saúde e qualidade de vida.Este estudo, parte do projeto multicêntrico JAV Raras, visa descrever a trajetória assistencial e os desfechos relatados por pacientes com PKU na Policlínica Codajás, no Amazonas, além de comparar os custos de tratamento entre o Protocolo Clínico e Terapêutico (PCDT) e a prática clínica, utilizando o método Time-Driven Activity-Based Costing (TDABC).O estudo foi realizado na Policlínica Codajás com 15 pacientes diagnosticados com Fenilcetonúria (PKU), que foram acompanhados por 12 meses antes da coleta de dados. Informações clínicas e demográficas foram extraídas dos prontuários médicos e complementadas por entrevistas com pacientes e cuidadores. A qualidade de vida foi avaliada utilizando os instrumentos EQ-5D e PedsQL, enquanto a experiência com o cuidado foi medida pelo Net Promoter Score (NPS). Os dados foram analisados conforme um protocolo preestabelecido.A amostra consistiu predominantemente de indivíduos do sexo masculino (66,7%), com idade média de 19,6 anos. Um terço dos participantes tinha histórico familiar positivo para PKU. Todos foram diagnosticados pelo Programa Nacional de Triagem Neonatal, com idade média ao diagnóstico de 1,17 anos. Os pacientes seguiram dieta restritiva em fenilalanina, e a maioria utilizou fórmulas de aminoácidos isentas de PHE. Na avaliação por PROMs, a média da Escala Visual Analógica (EVA) foi de 76,3 pontos, e o valor de utilidade médio do EQ-5D foi de 0,81. O PedsQL revelou médias de 78,7 pontos para cuidadores e 90,4 pontos para pacientes. O NPS para o tratamento medicamentoso foi de 75%, indicando satisfação com os cuidados recebidos. O TDABC revelou um custo médio anual de R$ 13.054,52 para o tratamento no Centro, e R$ 54.245,36 conforme o PCDT, evidenciando diferenças significativas.O estudo enfatizou a importância das PROMs na avaliação da qualidade de vida e satisfação dos pacientes. Embora os custos do tratamento conforme o PCDT sejam altos, a prática clínica atual mostra custos menores, mantendo a qualidade do atendimento. Os resultados sugerem a necessidade de ajustes nas diretrizes de tratamento para otimizar recursos em saúde. Futuros estudos devem integrar avaliações centradas no paciente, visando um manejo mais eficaz da PKU e melhorando os resultados clínicos e a qualidade de vida.

Trabalho Científico - Original

Área: Oncogenética

154 - ANÁLISE DE MTDNA EM INDIVÍDUOS COM CÂNCER HEREDITÁRIO PROVENIENTES DO ESTADO DA BAHIA

FERNANDA MATTOS DA SILVA REIS ALENCAR (UNIVERSIDADE DO ESTADO DA BAHIA (UNEB))

Os haplogrupos de mtDNA ajudam a conectar populações atuais a civilizações antigas, auxiliando na compreensão dos movimentos migratórios humanos ao longo do tempo, logo, esse tipo de análise é relevante na identificação de possíveis associações entre as características ancestrais e a influência na saúde dos indivíduos. Estudos preliminares apontam que determinados haplogrupos podem estar relacionados a um risco no desenvolvimento de certos tipos de cânceres.Avaliar a distribuição dos haplogrupos de mtDNA em indivíduos com suspeita de câncer hereditário comparado ao grupo controle.O estudo incluiu 119 indivíduos da Bahia com câncer de mama e portadores de mutações em genes de suscetibilidade, além de 98 pacientes com câncer, mas sem mutações identificadas, todos com histórico familiar. O grupo controle teve 58 indivíduos sem câncer. A análise de sequências da região HVS-I do mtDNA foi realizada pelo método de Sanger. Para obter informações dos haplogrupos previstos do mtDNA foi utilizado o MitoMap, a partir da ferramenta Mitomaster.A maioria das pacientes sem mutação tinha entre 41-50 anos, enquanto naquelas com mutação a idade variou entre 30-40 anos. Nos dois grupos, o câncer de mama unilateral predominou, sendo 59% e 62%, respectivamente. A maioria dos pacientes tinha histórico familiar de câncer (67% e 76%, respectivamente). Para os critérios de raça/cor, a autodeclaração predominante foi de pardos, brancos e pretos. O haplogrupo L foi o mais comum, presente em 54% dos indivíduos, frequente também em 47% dos pacientes com variantes no gene BRCA1 e 20% em BRCA2. Em relação ao subtipo triplo-negativo, 28% das pacientes com mutação tinham essa característica, comparado a 8% das pacientes sem mutação. Foram avaliadas amostras de 58 pacientes sem câncer, onde 14% tinham histórico familiar, e o haplogrupo L também predominou (66%).Os achados reforçam a complexa diversidade genética brasileira e destacam a importância de considerar fatores genéticos e históricos com cautela ao analisar a predisposição ao câncer e a análise mitocondrial. Logo, os dados gerados fornecem uma base para estudos futuros que possam explorar com maior profundidade as interações entre ancestralidade, predisposição genética, regiões geográficas e ocorrência de câncer permitindo avanços na personalização da prevenção e tratamento da doença.

Trabalho Científico - Relato de Caso

Área: Cardiogenética

155 - AMILOIDOSE POR TRANSTIRRETINA DEVIDO À HOMOZIGOSE DA VARIANTE VAL142ILE EM UMA FAMÍLIA SERGIPANA

POLLYANNA ANDREZA RIBEIRO DOS SANTOS (CENTRO ESPECIALIZADO EM REABILITAÇÃO DO TIPO IV - CER IV), MARIANA ARAÚJO BEZERRA GOMES (CENTRO ESPECIALIZADO EM REABILITAÇÃO DO TIPO IV - CER IV), LIS CAMPOS FERREIRA (AMBULATÓRIO DE NEUROLOGIA EBSERH - HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE LAGARTO / UFS), EMERSON DE SANTANA SANTOS (AMBULATÓRIO DE DOENÇAS RARAS – UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE – CAMPUS LAGARTO)

A amiloidose por transtirretina (ATTR) é o tipo mais comum de amiloidose hereditária cujo padrão de herança é autossômico dominante, com expressividade variável e penetrância incompleta. Mais de 130 variantes patogênicas no gene da transtirretina (TTR) já foram descritas, sendo a Val142Ile, a mais comum entre os afrodescendentes e é frequentemente associada à cardiomiopatia. Indivíduos com duas variantes patogênicas no gene TTR são extremamente raros. Eles tendem a apresentar sintomas cerca de 10 anos antes dos heterozigotos e os sintomas podem ser mais graves. Homem, 81 anos, encaminhado para avaliação cardiogenética em razão de insuficiência cardíaca diagnosticada aos 70 anos de idade. Apresenta hipertrofia septal assimétrica, cardiomiopatia restritiva e hipertrofia de ventrículo esquerdo confirmados por ecocardiograma e arritmia constatada pelo Holter de 24 horas. A ressonância magnética cardíaca demonstrou hipertrofia do septo ventricular e déficit da perfusão sob estresse e cintilografia com pirofosfato-99mTc foi sugestiva de amiloidose cardíaca por TTR, confirmada pelo sequenciamento do gene TTR que detectou a variante Val142Ile em heterozigose. Sua ex-esposa (que também é sua prima em primeiro grau), atualmente com 78 anos, também tem cardiomiopatia, com RM cardíaca confirmando hipertrofia apical assimétrica e investigação genética que detectou a variante Val142Ile em homozigose (seus genitores também eram consanguíneos, primos em primeiro grau). O filho mais velho do casal teve morte súbita aos 52 anos. A filha mais nova (49 anos) também é homozigota para a variante Val142Ile, não tem acometimento cardíaco, porém apresenta dor neuropática crônica, difusa e incapacitante, disautonia, diarreias recorrentes com hipocalemia e a eletroneuromiografia confirmou síndrome do túnel do carpo bilateral e alterações sugestivas de neuropatias de fibras finas. Todos os familiares afetados apresentam a síndrome do túnel do carpo bilateral

Trabalho Científico - Relato de Caso

Área: Dismorfologia e Displasias Esqueléticas

156 - STEEL SYNDROME: FIRST REPORTED CASE IN BRAZIL HARBORING A NOVEL VARIANT IN COL27A1

GIULIA ZOCCOLI BUENO (INSTITUTO DA CRIANÇA - HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), HELOÍSA AUGUSTA CASTRALLI (INSTITUTO DA CRIANÇA - HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), RAFAEL AVELAR MACHADO (INSTITUTO DA CRIANÇA - HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), CARLA TONI MARCELINO MÜLLER DE SIAS (INSTITUTO DA CRIANÇA - HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), MARIA INEZ DA CORREGGIO LEAL (INSTITUTO DA CRIANÇA - HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), ALEXANDRE CHAVES FERNANDES (INSTITUTO DA CRIANÇA - HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), DERNIVAL DANTAS DIAS JÚNIOR (INSTITUTO DA CRIANÇA - HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), GABRIELA YUMI GOTO SALTI (INSTITUTO DA CRIANÇA - HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), ÉRIKA PRISCILA MACHADO (INSTITUTO DA CRIANÇA - HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), CONSÓRCIO GENOMAS RAROS (HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN), DÉBORA E SILVA DE LAZARI (INSTITUTO DA CRIANÇA - HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), MATHEUS AUGUSTO ARAÚJO CASTRO (INSTITUTO DA CRIANÇA - HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), RACHEL SAYURI HONJO (INSTITUTO DA CRIANÇA - HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), CHONG AE KIM (INSTITUTO DA CRIANÇA - HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), DÉBORA ROMEO BERTOLA (INSTITUTO DA CRIANÇA - HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO)

Steel syndrome (OMIM 615155, NOS 13–0300) is a rare autosomal recessive skeletal dysplasia caused by biallelic COL27A1 variants. It is characterized by short stature, bilateral hip and radial head dislocations, scoliosis, carpal coalitions and pes cavus. To date, around 55 cases have been reported, predominantly in individuals of Puerto Rican ancestry. We report the first Brazilian case, contributing to the global data of this condition.The proband is a 6-year-old girl, born to healthy first-cousin Brazilian parents. She was delivered at 39 weeks due to oligohydramnios. At birth, she presented with short stature (length 44 cm, z = -3.43), scoliosis, right knee dislocation and clubfoot. Respiratory stridor due to laryngotracheomalacia developed shortly after. Neonatal hearing screening showed abnormal otoacoustic emissions. She underwent calcaneal tenotomy at 3 months and reoperation at 6 months. Growth remains below the 1st centile. Kyphoscoliosis progressed severely, accompanied by developmental delay. She has never walked independently and uses a wheelchair. Physical findings include thoracolumbar scoliosis with gibbus, pectus carinatum, bilateral hip and patellar dislocations, clubfeet, joint limitations in the lower limbs, and dysmorphic features (broad nasal base, mild midface hypoplasia, broad forehead). Hearing aids were recently indicated. Spine X-ray revealed left coronal imbalance and thoracolumbar “S-shaped” scoliosis (Cobb angle: 115°), T9–T10 laterolisthesis to the right, straightened costal arches and thoracic kyphosis, accentuated lumbar lordosis, and a ~90° kyphotic angle at the thoracolumbar junction. Hand X-ray showed hamate-capitate coalition and bilateral clinodactyly of the 5th digits. Foot X-ray revealed tarsal coalition and lateral deviation of the talus, more marked on the right. Due to the suspicion of skeletal dysplasia with multiple dislocations, genome sequencing (via research protocol) identified a homozygous COL27A1 missense variant: c.2549G>A (p.Gly850Glu), classified as likely pathogenic.

Trabalho Científico - Original

Área: Tecnologias Ômicas

158 - SÍNDROME DE SHWACHMAN-DIAMOND: LIMITAÇÕES DO SEQUENCIAMENTO DO EXOMA COMPLETO PARA A IDENTIFICAÇÃO DE VARIANTES NO GENE SBDS

LUCAS GALIZA CERDEIRA GONZALEZ (INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA (IFF-FIOCRUZ)/SERVIÇO DE REFERENCIA PARA DOENÇAS RARAS - SRDR/IFF/FIOCRUZ), BIANCA ABDALA (INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA (IFF-FIOCRUZ)/SERVIÇO DE REFERENCIA PARA DOENÇAS RARAS - SRDR/IFF/FIOCRUZ), DALTRO CASTELAR JÚNIOR (INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA (IFF-FIOCRUZ)/SERVIÇO DE REFERENCIA PARA DOENÇAS RARAS - SRDR/IFF/FIOCRUZ), JÚLIA VALERIANO DE ALMEIDA (INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA (IFF-FIOCRUZ)/SERVIÇO DE REFERENCIA PARA DOENÇAS RARAS - SRDR/IFF/FIOCRUZ), MARIA EDUARDA GOMES (INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA (IFF-FIOCRUZ)/SERVIÇO DE REFERENCIA PARA DOENÇAS RARAS - SRDR/IFF/FIOCRUZ), NAIARA GOMES (INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA (IFF-FIOCRUZ)/SERVIÇO DE REFERENCIA PARA DOENÇAS RARAS - SRDR/IFF/FIOCRUZ), PAULA BERGAMO DE ALMEIDA SILVA (INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA (IFF-FIOCRUZ)/SERVIÇO DE REFERENCIA PARA DOENÇAS RARAS - SRDR/IFF/FIOCRUZ), SANDRA VITÓRIA THULER PIMENTEL (INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA (IFF-FIOCRUZ)/SERVIÇO DE REFERENCIA PARA DOENÇAS RARAS - SRDR/IFF/FIOCRUZ), ANA LAURA DA COSTA MEDEIROS (INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA (IFF-FIOCRUZ)/SERVIÇO DE REFERENCIA PARA DOENÇAS RARAS - SRDR/IFF/FIOCRUZ), HELOISA GRIESE LUCIANO DOS SANTOS (INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA (IFF-FIOCRUZ)/SERVIÇO DE REFERENCIA PARA DOENÇAS RARAS - SRDR/IFF/FIOCRUZ), RUTH ELISA SUED PAULINO (INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA (IFF-FIOCRUZ)/SERVIÇO DE REFERENCIA PARA DOENÇAS RARAS - SRDR/IFF/FIOCRUZ), ANNELIESE BARTH (INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA (IFF-FIOCRUZ)/SERVIÇO DE REFERENCIA PARA DOENÇAS RARAS - SRDR/IFF/FIOCRUZ), PATRÍCIA CORREIA (INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA (IFF-FIOCRUZ)/SERVIÇO DE REFERENCIA PARA DOENÇAS RARAS - SRDR/IFF/FIOCRUZ), JUAN CLINTON LLERENA JR (INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA (IFF-FIOCRUZ)/SERVIÇO DE REFERENCIA PARA DOENÇAS RARAS - SRDR/IFF/FIOCRUZ), SAYONARA GONZALEZ (INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA (IFF-FIOCRUZ)/SERVIÇO DE REFERENCIA PARA DOENÇAS RARAS - SRDR/IFF/FIOCRUZ)

A síndrome de Shwachman-Diamond (OMIM260400) (SSD) é uma condição de herança autossômica recessiva, caracterizada por síndrome disabsortiva, alterações esqueléticas e anormalidades hematológicas. Variantes patogênicas no gene SBDS (SBDS ribosome maturation factor) são a principal causa genética associada à SSD. O sequenciamento do exoma completo por fragmentos curtos, é amplamente utilizado para a detecção de variantes no gene SBDS, mas pode apresentar limitações devido ao alto grau de homologia de sequência entre o gene SBDS e o seu pseudogene SBDSP1, aumentando a probabilidade de desalinhamento das leituras no processo de mapeamento. No presente estudo, foi realizado o sequenciamento do exoma completo de um paciente com sintomas sugestivos de SSD, incluindo diarreia crônica e insuficiência pancreática exócrina, déficit de crescimento e suspeita de microcefalia primária, com o objetivo de identificar variantes causais.Após a obtenção do TCLE (5.079.483), o DNA genômico foi isolado a partir de sangue periférico e o sequenciamento do exoma completo foi realizado. A biblioteca genômica foi construída utilizando o Illumina Exome V2.0 (200 ciclos) seguida do sequenciamento na plataforma NovaSeq 6000 (Illumina). O processamento e a análise dos dados foram conduzidos no webserver Varstation e as variantes foram classificadas de acordo com as diretrizes do ACMG/ClinGen.A priorização de variantes causais possibilitou a identificação de uma alteração patogênica de splicing (c.258+2T>C) no gene SBDS, com frequência alélica sugestiva de homozigose. Apesar de nenhuma outra variante ter sido chamada com base no pipeline de processamento de variantes, a análise manual do arquivo de alinhamento de sequências (formato BAM) no IGV revelou a presença de algumas leituras contendo as variantes c.183_184TA>CT e c.201A>G (5 leituras de 106), as quais foram descartadas pelo software por serem consideradas de baixa qualidade. Os achados aqui descritos evidenciam as limitações do sequenciamento de exoma por leitura curta na detecção de variantes patogênicas em genes com pseudogenes, como o gene SBDS. Tal fato aumenta o risco de resultados falso-negativos, indicando a necessidade de metodologias complementares, a fim de evitar erros diagnósticos e garantir um manejo clínico adequado.

Trabalho Científico - Original

Área: Genética Comunitária e Saúde Pública

161 - GENÓTIPO NA FIBROSE CÍSTICA E SUA INFLUÊNCIA NA EXPRESSÃO CLÍNICA DA DOENÇA EM POPULAÇÃO MENOR DE 18 ANOS DE UM ESTADO DO SUDESTE BRASILEIRO.

A fibrose cística (FC) é uma doença genética autossômica recessiva, multissistêmica, causada por variantes patogênicas no gene CFTR, cuja expressão clínica pode variar amplamente entre os indivíduos. Investigar a relação entre os genótipos do gene CFTR e manifestações clínicas em indivíduos menores de 18 anos com FC atendidos no Espírito Santo, Brasil, analisando a influência de diferentes perfis genéticos na expressão fenotípica da doença.Estudo transversal com análise retrospectiva de dados clínicos e genéticos de 110 pacientes com diagnóstico confirmado de FC, acompanhados no centro de referência estadual entre 2007 e 2024. As variantes genéticas foram classificadas conforme a funcionalidade da proteína CFTR e agrupadas segundo gravidade. Foram analisadas as variáveis: insuficiência pancreática (IP), VEF1%, escore de Shwachman-Kulczycki (ESK), Índice de Massa Corporal (IMC), e colonização por Pseudomonas aeruginosa (PA). A análise estatística incluiu testes de associação e correlação (Spearman, qui-quadrado, teste exato de Fisher, regressão logística).A variante F508del foi a mais prevalente (72,7%). Indivíduos com duas variantes de classes I-III apresentaram maior frequência de IP (p=0,026). A presença da variante F508del associou-se significativamente à doença pulmonar (p=0,031) e à desmineralização óssea (p=0,026). O ESK mostrou correlação negativa com a idade e a idade ao diagnóstico, e positiva com o escore Z do IMC e o VEF1%. Não foram encontradas associações significativas entre genótipos e colonização crônica por PA, hepatopatia ou gravidade global. Indivíduos com duas mutações graves apresentaram tendência de maior risco de insuficiência pancreática em (OR=7,5, IC95%: 1,0 - 54,1), porém com intervalos de confiança amplos e não conclusivos.O genótipo influencia importantes manifestações clínicas da FC. No entanto, a gravidade da doença é modulada por fatores adicionais, como genes modificadores e variáveis ambientais, o que reforça a necessidade de abordagens integradas e individualizadas.

Trabalho Científico - Original

Área: Erros Inatos do Metabolismo e Triagem Neonatal

165 - DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DE DOENÇAS LISOSSÔMICAS: UMA TRAJETÓRIA DE 43 ANOS EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA NO SUL DO BRASIL

KRISTIANE MICHELIN TIRELLI (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), FERNANDA MEDEIROS SEBASTIÃO (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), FERNANDA BENDER PASETTO (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), INAMARA MORAES (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), FRANCIELE LOPES (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), ROBERTO GIUGLIANI (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), IDA VANESSA DOEDERLEIN SCHWARTZ (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE)

As doenças lisossômicas (DLs) são um grupo de mais de 50 condições genéticas causadas por defeitos nos lisossomos, organelas responsáveis pela degradação de macromoléculas. Essas doenças geralmente resultam de uma deficiência enzimática que impede a degradação de macromoléculas. As manifestações clínicas variam e podem incluir hidropsia fetal, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, dismorfias, hepatoesplenomegalia e alterações musculoesqueléticas. A gravidade e os sintomas variam de leves a graves. Muitas vezes, os sinais não são evidentes ao nascimento, tornando o diagnóstico precoce um grande desafio. Como consequência, há um atraso entre o início dos sintomas e a confirmação do diagnóstico, o que pode impactar o tratamento e o prognóstico dos pacientes. Na maioria dos casos graves, a expectativa de vida é reduzida. Desde 1982, o Serviço de Genética Médica (SGM) do HCPA, atua como um centro de referência no diagnóstico de Erros Inatos do Metabolismo (EIM), incluindo as DLs. Nosso objetivo é compartilhar a rica experiência acumulada ao longo desses anos nesse centro de excelência, contribuindo para o avanço no diagnóstico e manejo.Foram analisados os prontuários e exames laboratoriais de pacientes diagnosticados com DLs no SGM, abrangendo o período de 1982 a junho de 2025.Em alguns casos, a investigação diagnóstica iniciou pela triagem, incluindo a quantificação e eletroforese de glicosaminoglicanos, cromatografias de oligossacarídeos/sialiloligossacarídeos, quitotriosidase e outros exames específicos, de acordo com a suspeita clínica. Os diagnósticos foram confirmados por meio de ensaios enzimáticos específicos e/ou pela identificação de variantes patogênicas. Ao longo de 43 anos, investigamos um total de 95.551 pacientes considerados de alto risco para EIM, encaminhados por diversos serviços de diferentes regiões do Brasil. Nesse período, confirmamos o diagnóstico de DLs em 4.318 pacientes, o que representa aproximadamente 4,52% do total investigado. As DLs mais comuns diagnosticadas foram doença de Gaucher (859), MPS II (502), MPS VI (341), MPS I (296), Niemann-Pick C (248), Niemann-Pick A/B (250), MPS IVA (256), gangliosidose GM1 (195), leucodistrofia metacromática (183), doença de Tay-Sachs (189), doença de Krabbe (146), MPS IIIB (125), doença de Fabry (136), lipofuscinose ceróide 1 e 2 (104), MPS IIIA (83), MPS IIIC (86), doença de Pompe (96), Mucolipidose II/III (52), doença de Sandhoff (33), MPS VII (31), alfa-Manosidose (25), Galactosialidose (20), deficiência de lipase ácida (14), Sialidose (15), MPS IVB (13), deficiência múltipla de sulfatases (14), fucosidose (4) e MPS IIID (2).Esses dados são fundamentais para orientar as autoridades de saúde no planejamento do atendimento a esses pacientes, tanto com as terapias específicas já disponíveis quanto com aquelas ainda em desenvolvimento.

Trabalho Científico - Original

Área: Oncogenética

166 - CIRCRNAS COMO POTENCIAIS BIOMARCADORES DOS TIPOS DE TUMORES CENTRAIS DA SÍNDROME DE LI-FRAUMENI (SLF): ANÁLISES BASEADAS EM BANCOS DE DADOS PÚBLICOS E REDES DE INTERAÇÃO BIOLÓGICA PARA A PROSPECÇÃO DOS SEUS PAPEIS DIAGNÓSTICOS E/OU PROGNÓSTICOS

BIBIANA RUPPENTHAL DA SILVA (UNISINOS), GIOVANNA BELMIRO (UNISINOS), MONIQUE BANIK SIQUEIRA (UFRGS), ANA JULIA MONET (UFRGS), LARISSA MOTA DA SILVA (UNISINOS), KENDI NISHINO MIYAMOTO (UNISINOS), MELLANIE FONTES-DUTRA (UNISINOS), IGOR ARAUJO VIEIRA (UNISINOS)

Os RNAs circulares (circRNAs) são uma classe de RNAs longos não-codificantes que atuam como reguladores negativos (“esponjas´) de miRNAs, tendo sido reportados como biomarcadores promissores em tumores por serem mais estáveis do que os miRNAs. Dessa forma, torna-se relevante avaliar os circRNAs como possíveis biomarcadores de desfechos clínicos da Síndrome de Li-Fraumeni (SLF), uma doença monogênica (gene TP53) definida pelo risco aumentado a vários tipos tumorais em idade jovem.Por meio de análises in silico, este estudo buscou identificar circRNAs como potenciais biomarcadores de relevância clínica em 3 tumores centrais (TC) da SLF (mama, sarcomas e sistema nervoso central - SNC), bem como explorar os seus papeis biológicos.Os circRNAs diferencialmente expressos (DE) em cada TC foram extraídos do database CircRNADisease v2.0 (dados não selecionados pela história familiar de câncer), sendo analisada a intersecção de DE-circRNAs entre os TC e, em seguida, coletados todos os miRNAs regulados por estes DE-circRNAs. Uma lista de genes alvos dos miRNAs foi obtida a partir do Tarbase-v9.0, a qual foi utilizada como input para a prospecção de redes de interações proteína-proteína (PPIs) no STRING v.12.0. A rede final foi analisada quanto aos parâmetros topológicos pelo Cytoscape v3.10.3 e o pacote igraph. Além disso, a pesquisa dos níveis de expressão dos miRNAs de interesse em diferentes parâmetros clínicos foi conduzida no UALCAN.Dentre os principais achados, 14 DE-circRNAs foram encontrados sobrepostos entre os TC da SLF: circ_ASAP1, circ_ABCB10, circ_CDR1 (circ_0001946), circ_MTO1, circ_DDX42, circ_ZNF609, circ_KIF4A, circ_TADA2As, circ_HIPK3 (circ_0000284), circ_UBAP2, circ_ABCC1, circ_ITCH, circ_RNF111, circ_DDX42. Um total de 94 miRNAs foram identificados como regulados por estes DE-circRNAs, sendo tal conjunto de miRNAs responsável pela modulação de múltiplos genes-alvo coletados para construir uma rede de PPIs, a qual englobou uma rede com 23 clusters identificados e com 14730 nós, sendo 170 deles considerados como topologicamente relevantes.Tais achados fornecem uma seleção preliminar de 14 circRNAs com relevância clínica no contexto dos TC da SLF, bem como reforçam a importância de estudos futuros que validem o papel destes como biomarcadores em amostras clínicas de pacientes com SLF.

Trabalho Científico - Relato de Caso

Área: Neurogenética e Transtornos do Neurodesenvolvimento

168 - SÍNDROME DE TATTON-BROWN-RAHMAN NA VIDA ADULTA: RELATO DE CASO E DISCUSSÃO CLÍNICA

ANDRÉ LUÍS FERREIRA (DISCIPLINA DE GENÉTICA - DEPARTAMENTO DE MORFOLOGIA E GENÉTICA - ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA - UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO - UNIFESP - BRASIL), GIOVANA MANILLI TOCCOLI (DISCIPLINA DE GENÉTICA - DEPARTAMENTO DE MORFOLOGIA E GENÉTICA - ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA - UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO - UNIFESP - BRASIL), ANNA CAROLINA EXPÓSITO NUNES (DISCIPLINA DE GENÉTICA - DEPARTAMENTO DE MORFOLOGIA E GENÉTICA - ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA - UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO - UNIFESP - BRASIL), ANA LUIZA PILLA LUCE (DISCIPLINA DE GENÉTICA - DEPARTAMENTO DE MORFOLOGIA E GENÉTICA - ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA - UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO - UNIFESP - BRASIL), MARIA ISABEL MELARAGNO (DISCIPLINA DE GENÉTICA - DEPARTAMENTO DE MORFOLOGIA E GENÉTICA - ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA - UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO - UNIFESP - BRASIL), DÉBORA GUSMÃO MELO (DISCIPLINA DE GENÉTICA - DEPARTAMENTO DE MORFOLOGIA E GENÉTICA - ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA - UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO - UNIFESP - BRASIL)

A Síndrome de Tatton-Brown-Rahman (TBRS, OMIM 615879) é uma condição genética autossômica dominante, descrita em 2014, causada por variantes germinativas no gene DNMT3A (2p23.3), que codifica uma DNA-metiltransferase envolvida na regulação epigenética. Caracteriza-se por macrocefalia, alta estatura, déficit intelectual e fenótipo facial típico, com sobrancelhas grossas e retificadas e incisivos centrais superiores proeminentes. Estima-se cerca de 450 casos diagnosticados no mundo, com poucos relatos em adultos. Variantes somáticas em DNMT3A estão associadas a neoplasias hematológicas na meia-idade, embora o impacto desse risco em indivíduos com variantes germinativas ainda não esteja bem estabelecido.Paciente do sexo feminino, 20 anos, filha única de pais não consanguíneos, sem antecedentes familiares relevantes. Gestação sem intercorrências, nascida a termo, com peso de 3.520g e comprimento de 49cm. Apresentou hipotonia neonatal e, aos cinco dias, constatou-se aderência de pequenos lábios vulvares (corrigida cirurgicamente depois). Iniciou crises epilépticas aos oito meses, de controle difícil na infância, mas com remissão completa aos 17 anos, sem medicação. Apresentou atraso global do desenvolvimento, evoluindo para deficiência intelectual. A partir dos 6 anos, desenvolveu episódios de hetero e autoagressão, controlados aos 17 com fluoxetina. Aos 17 anos, apresentou alucinações visuais e auditivas, com melhora após risperidona. Aos 20 anos, mantinha dependência para atividades básicas e instrumentais, era não-verbal, porém interativa e responsiva a comandos. Ao exame físico, apresentava peso de 79,5kg (p90-95), estatura de 171cm (p75-90) e perímetro cefálico de 59,5cm (>p97), incisivos superiores proeminentes e diastema, palato alto, retromicrognatia aparente, sobrancelhas grossas e retificadas, sinófris discreta, cílios longos, fendas palpebrais estreitas, hipoplasia de face média, nariz com base deprimida, ponta bulbosa e columela bífida, implantação baixa dos cabelos na nuca e região pré-auricular, quirodáctilos cônicos, máculas hipocrômicas em face interna dos braços e mamas (seguindo linhas de Blaschko), hipocromia em linha alba, estrias lombares e hirsutismo generalizado. Cariótipo e microarray foram normais. O sequenciamento completo do exoma com análise de DNA mitocondrial identificou uma variante em heterozigose no gene DNMT3A (c.1123del, p.Val375Trpfs*32), classificada como provavelmente patogênica.

Trabalho Científico - Original

Área: Outra

169 - EFFECT OF LONG-TERM SEPIAPTERIN TREATMENT ON DIETARY PHENYLALANINE TOLERANCE IN PATIENTS WITH PHENYLKETONURIA: INTERIM RESULTS FROM THE APHENITY EXTENSION STUDY

FRANCJAN VAN SPRONSEN (DIVISION OF METABOLIC DISEASES BEATRIX CHILDREN´S HOSPITAL UNIVERSITY MEDICAL CENTER GRONINGEN), NICOLA LONGO (DEPARTMENT OF HUMAN GENETICS UNIVERSITY OF CALIFORNIA LOS ANGELES), LALI MARGVELASHVILI (PEDIATRIC SURGERY CENTER), IDA VANESSA D SCHWARTZ (MEDICAL GENETICS SERVICE HOSPITAL DE CLINICAS DE PORTO ALEGRE), HEIDI PETERS (DEPARTMENT OF METABOLIC MEDICINE THE ROYAL CHILDREN´S HOSPITAL), MARIA GI380,EWSKA (DEPARTMENT OF PEDIATRICS ENDOCRINOLOGY DIABETOLOGY METABOLIC DISEASES AND CARDIOLOGY OF THE DEVELOPMENTAL AGE POMERANIAN MEDICAL UNIVERSITY), TAKASHI HAMAZAKI (DEPARTMENT OF PEDIATRICS GRADUATE SCHOOL OF MEDICINE OSAKA METROPOLITAN UNIVERSITY), ALEX LARKIN (PTC THERAPEUTICS INC.), KIMBERLY INGALLS (PTC THERAPEUTICS INC.), NEIL SMITH (PTC THERAPEUTICS INC.), ANIA C MUNTAU (UNIVERSITY CHILDREN´S HOSPITAL UNIVERSITY MEDICAL CENTER HAMBURG-EPPENDORF), LARA M C LINO (PTC THERAPEUTICS DO BRASIL), CAMILA MUNEMASSA (PTC THERAPEUTICS DO BRASIL), ANDRESSA FEDERHEN (PTC THERAPEUTICS DO BRASIL)

In patients with phenylketonuria (PKU), a phenylalanine (Phe)-restricted diet can adversely affect growth, nutrition and health-related quality of life. Therefore, diet liberalization is an important treatment goal. Sepiapterin (PTC923) is a novel oral treatment in development for PKU. The phase 3 APHENITY study (NCT05099640) evaluated sepiapterin in a broad PKU population. Here, interim results from the ongoing open-label extension (NCT05166161) are reported.The extension includes participants who have completed APHENITY and newly recruited participants who have not previously participated in a PTC-sponsored phase 3 trial, planned treatment duration is 8805,12 months. Participants with mean blood Phe levels <360 956,mol/L during Month 1 of the extension study underwent a 26-week dietary Phe tolerance assessment, during which changes in prescribed Phe were implemented, and blood Phe levels and dietary Phe consumption (from 3-day diet records every 2 weeks) were assessed. Other participants continued sepiapterin treatment, and gradual diet liberalization was optional if diet was stable with blood Phe levels <360 956,mol/L for two consecutive months. As of September 2, 2024, 169 participants had received sepiapterin (median age, 14.0 years [min, max: 0.2, 55.0]). Overall, 102 participants had mean blood Phe levels <360 956,mol/L during Month 1 and underwent 26 weeks of dietary Phe tolerance assessments. Nearly all participants (97%) increased their dietary Phe intake at any time point, with a significant increase from baseline to Weeks 25–26 ($p<0.0001$). Interim results of the APHENITY extension study demonstrate the potential for meaningful liberalization of the highly restrictive diet in a broad range of patients with PKU. Sepiapterin was well tolerated, and no serious treatment-related AEs were observed in the extension study.

Trabalho Científico - Original

Área: Outra

171 - AMPLIPHY: A PHASE 3 STUDY COMPARING THE EFFICACY AND SAFETY OF SEPIAPTERIN AND SAPROPTERIN IN CHILDREN AND ADULTS WITH PHENYLKETONURIA

ANITA INWOOD (QUEENSLAND LIFESPAN METABOLIC MEDICINE SERVICE QUEENSLAND CHILDREN´S HOSPITAL SOUTH BRISBANE), MARIA GI380,EWSKA (DEPARTMENT OF PEDIATRICS ENDOCRINOLOGY DIABETOLOGY METABOLIC DISEASES AND CARDIOLOGY OF THE DEVELOPMENTAL AGE POMERANIAN MEDICAL UNIVERSITY), RENÁTA TY269,OVÁ (DEPARTMENT OF CHILDREN AND ADOLESCENTS THIRD FACULTY OF MEDICINE CHARLES UNIVERSITY), OLIVIA FJELLBIRKELAND (CENTER FOR INHERITED METABOLIC DISEASES DEPARTMENT OF PAEDIATRICS AND ADOLESCENT MEDICINE COPENHAGEN UNIVERSITY HOSPITAL RIGSHOSPITALET), EVA MARIA VENEGAS MORENO (UNIDAD DE GESTIÓN CLÍNICA DE ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DEL ROCÍO), ALBERTO BURLINA (DIVISION OF INHERITED METABOLIC DISEASES UNIVERSITY HOSPITAL OF PADUA), ALEX LARKIN (PTC THERAPEUTICS INC.), ZHENMING ZHAO (PTC THERAPEUTICS INC.), KIMBERLY INGALLS (PTC THERAPEUTICS INC.), NEIL SMITH SMITH (PTC THERAPEUTICS INC.), LARA M C LINO (PTC THERAPEUTICS DO BRASIL), CAMILA MUNEMASSA (PTC THERAPEUTICS DO BRASIL), ANDRESSA FEDERHEN (PTC THERAPEUTICS DO BRASIL)

Synthetic sepiapterin (PTC923) is a novel formulation of endogenous sepiapterin, developed as an oral therapy for phenylketonuria (PKU). In a phase 2, open-label, active-controlled, all-comers study (ACTRN12618001031257), sepiapterin (20 and 60 mg/kg) provided statistically significant, dose-related reductions in blood phenylalanine (Phe) from baseline to Day 7 and was more efficacious in reducing blood Phe than sapropterin (20 mg/kg). Describe the phase 3 AMPLIPHY study (ISRCTN79102999), which aimed to directly compare the efficacy and safety of sepiapterin at the planned clinical dose (60 mg/kg/day) versus sapropterin at the approved maximum dose (20 mg/kg/day) in participants with PKU aged 8805,2 years.AMPLIPHY was an international, phase 3, two-part, randomized, crossover, open-label, active-controlled study in participants aged 8805,2 years. Part 1 was an open-label sepiapterin responsiveness test, during which all participants received sepiapterin (60 mg/kg/day) for 14 days, those with 8805,20% reduction in blood Phe entered Part 2, a randomized, open-label, crossover treatment period. Participants in Part 2 were randomized 1:1 to sepiapterin (60 mg/kg/day) or sapropterin (20 mg/kg/day) for 4 weeks, followed by a 14-day washout period and then 4 weeks of the alternative treatment. Participants continued their usual diet without modification. The primary endpoint was the mean change in blood Phe from baseline to Weeks 3–4 of each treatment period. Safety assessments included adverse event reporting. AMPLIPHY completed in March 2025, with 82 participants enrolled. In Part 1, following 14 days of sepiapterin, 81.7% (67/82) participants responded with 8805,20% reduction in blood Phe, and 75.6% (62/82) responded with 8805,30% reduction in blood Phe. Sixty-two participants were randomized into Part 2 (mean [SD] age, 15.8 [10.84] years). In the primary analysis set (participants with 8805,30% reduction in blood Phe in Part 1), mean (SD) baseline blood Phe in the sepiapterin and sapropterin groups was 725.8 (302.09) µmol/L and 790.4 (370.01) µmol/L, respectively. Least-square mean (SE) reduction in blood Phe from baseline for sepiapterin and sapropterin was 8722,437.0 (27.95) µmol/L and 8722,256.6 (28.22) µmol/L, respectively, representing a least-square mean difference of 8722,180.4 µmol/L (95% CI: 8722,229.5, 8722,131.4 [p<0.0001]) and a relative reduction of >70% greater than sapropterin. The phase 3 AMPLIPHY study confirmed results of the phase 2 study, demonstrating superiority of sepiapterin (60 mg/kg/day) in lowering blood Phe compared with the approved dose of sapropterin (20 mg/kg/day). No new safety signals were observed.

Trabalho Científico - Relato de Caso

Área: Neurogenética e Transtornos do Neurodesenvolvimento

177 - RELATO DE CASO LETAL DE DISPLASIA SEPTO-ÓPTICA ASSOCIADO A NOVA VARIANTE NO GENE HESX1

PAULA BERGAMO DE ALMEIDA SILVA (INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA/SERVIÇO DE REFERÊNCIA PARA DOENÇAS RARAS/IFF/FIOCRUZ), BIANCA ABDALA (INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA/SERVIÇO DE REFERÊNCIA PARA DOENÇAS RARAS/IFF/FIOCRUZ), DALTRO CASTELAR JÚNIOR (INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA/SERVIÇO DE REFERÊNCIA PARA DOENÇAS RARAS/IFF/FIOCRUZ), NATANA RABELO (INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA/SERVIÇO DE REFERÊNCIA PARA DOENÇAS RARAS/IFF/FIOCRUZ), SANDRA VITÓRIA THULER PIMENTEL (INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA/SERVIÇO DE REFERÊNCIA PARA DOENÇAS RARAS/IFF/FIOCRUZ), NAIARA GOMES (INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA/SERVIÇO DE REFERÊNCIA PARA DOENÇAS RARAS/IFF/FIOCRUZ), ANA LAURA DA COSTA MEDEIROS (INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA/SERVIÇO DE REFERÊNCIA PARA DOENÇAS RARAS/IFF/FIOCRUZ), LUCAS GALIZA CERDEIRA GONZALEZ (INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA/SERVIÇO DE REFERÊNCIA PARA DOENÇAS RARAS/IFF/FIOCRUZ), ANNELIESE BARTH (INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA/SERVIÇO DE REFERÊNCIA PARA DOENÇAS RARAS/IFF/FIOCRUZ), PATRICIA SANTANA CORREIA (INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA/SERVIÇO DE REFERÊNCIA PARA DOENÇAS RARAS/IFF/FIOCRUZ), JUAN CLINTON LLERENA JUNIOR (INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA (IFF - FIOCRUZ)/SERVIÇO DE REFERENCIA PARA DOENÇAS RARAS-SRDR/IFF/FIOCRUZ), SAYONARA GONZALEZ (INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA/SERVIÇO DE REFERÊNCIA PARA DOENÇAS RARAS/IFF/FIOCRUZ)

A Displasia Septo-Óptica (DSO) é uma condição rara e clinicamente heterogênea, caracterizada pela tríade clássica de hipoplasia de nervo óptico, defeitos de linha média cerebral e anomalias hipofisárias. Embora, a maioria dos casos de DSO não tenha uma causa genética definida, variantes patogênicas no gene HESX1 (HESX homeobox 1), que codifica uma proteína da família homeobox envolvida na regulação da expressão gênica durante o desenvolvimento do prosencéfalo e da hipófise, foram previamente associadas à condição. O objetivo deste relato é apresentar uma variante nova no gene HESX1, detectada em um paciente com holoprosencefalia, hipoplasia de nervo óptico, epilepsia e surdez.Paciente do sexo feminino, falecida com 1 ano e 8 meses, a termo, peso 4.958g, comprimento 50cm, perímetro cefálico 53,5cm (>percentil 97), Apgar 4/7. Pais não consanguíneos, com história familiar negativa. Ultrassonografia obstétrica mostrou cisterna magna dilatada, agenesia de corpo caloso e hidrocefalia grave confirmada ao nascimento necessitando de derivação ventrículo-peritoneal. Ao exame apresentava macrocefalia, ptose à direita, estrabismo convergente, base nasal achatada, orelha direita maior que a esquerda, prega palmar em hockey stick e sulcos profundos em mãos. Foram realizadas TC e RNM de crânio evidenciando holoprosencefalia semilobar com monoventrículo dilatado, septo pelúcido não visualizado, corpo caloso abaulado superiormente de aspecto displásico e displasia cortical esquerda. O eletroencefalograma mostrou hipsarritmia. BERA - surdez bilateral. Avaliação oftalmológica - atrofia de nervo óptico. Com base nos achados clínicos, a paciente foi submetida ao exame de cariótipo, que não demonstrou alterações, e posteriormente ao sequenciamento do exoma completo (WES), para o qual a biblioteca genômica foi construída, seguido do sequenciamento (plataforma NovaSeq 6000). O processamento e a análise dos dados foram conduzidos no webserver Varstation e as variantes foram classificadas segundo as diretrizes do ACMG/ClinGen. A priorização levou a identificação de uma variante em heterozigose no gene HESX1 (c.48del, p.Ser17GlnfsTer11), classificada como provavelmente patogênica (PVS1, PM2_Suporte).

Trabalho Científico - Original

Área: Dismorfologia e Displasias Esqueléticas

179 - PROFILING A BRAZILIAN COHORT IN SOTOS SYNDROME: A REVIEW OF 9 INDIVIDUALS

JOÃO PEDRO MORETTI (UNICAMP), JOAO VICTOR FREITAS DO NASCIMENTO (COMPLEXO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR EDGAR SANTOS - UFBA), MARCELE FONTENELLE BASTOS (COMPLEXO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR EDGAR SANTOS - UFBA), THE BRAZILIAN RARE GENOMES PROJECT CONSORTIUM (HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN), ANGELINA XAVIER ACOSTA (COMPLEXO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR EDGAR SANTOS - UFBA), CARLOS EDUARDO STEINER (UNICAMP)

Sotos syndrome (SS, OMIM 117550) is an autosomal dominant overgrowth syndrome characterized by macrocephaly, distinctive facial features, and variable intellectual disability, caused by haploinsufficiency of the Nuclear Receptor SET Domain–containing protein 1 (NSD1) gene located at 5q35. In this study, we aimed to characterize the clinical and molecular spectrum of a Brazilian cohort of individuals with SS, with emphasis on reporting a novel variant and uncommon additional features. A multicentric retrospective study of clinical and molecular findings in individuals presenting with clinical features of SS investigated through whole genome sequencing or cytogenomic techniques. Nine patients exhibited either NSD1 single-nucleotide variants, intragenic deletions, or microdeletions encompassing the 5q35 locus, eight of whom presented with pathogenic or likely pathogenic variants, and one harbored a variant of uncertain significance (VUS). One individual also presented a second molecular finding of a VUS in the SKI gene, which causes another overgrowth condition (Shprintzen-Goldberg syndrome). All presented with the classic Gestalt, characterized by dolichocephaly, a prominent forehead, and a long and narrow face, in addition to varying degrees of intellectual disability (ID). Six of them (66%, n=6/9) presented with mild ID, two patients with moderate ID, and one with severe ID. This case series expands the clinical and molecular data on SS, presenting a novel variant and shedding light on uncommon manifestations, as well as a previously unreported manifestation in this condition associated with syndromic overgrowth.

Trabalho Científico - Original

Área: Dismorfologia e Displasias Esqueléticas

180 - INVESTIGAÇÃO FAMILIAR DO RAQUITISMO HIPOFOSFATÊMICO LIGADO AO X-DOMINANTE NO ÂMBITO CLÍNICO-LABORATORIAL

DAVI CARNEIRO GERALDO (INSTITUTO DE BIOFÍSICA CARLOS CHAGAS FILHO (IBCCF-UFRJ) E FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO (FM-UFRJ)), PATRICIA SOUZA MARIMON (INSTITUTO DE PUERICULTURA E PEDIATRIA MARTAGÃO GESTEIRA (IPPMG-UFRJ)), LETÍCIA ALBUQUERQUE COSSICH (INSTITUTO DE PUERICULTURA E PEDIATRIA MARTAGÃO GESTEIRA (IPPMG-UFRJ)), GLEYSON DA CRUZ PINTO (INSTITUTO DE PUERICULTURA E PEDIATRIA MARTAGÃO GESTEIRA (IPPMG-UFRJ)), NATHALIA CORREIA KRAUSE DOS SANTOS (INSTITUTO DE PUERICULTURA E PEDIATRIA MARTAGÃO GESTEIRA (IPPMG-UFRJ)), GUSTAVO HENRIQUE TORRACA LARANGEIRA (INSTITUTO DE PUERICULTURA E PEDIATRIA MARTAGÃO GESTEIRA (IPPMG-UFRJ)), MARCIA GONÇALVES RIBEIRO (INSTITUTO DE PUERICULTURA E PEDIATRIA MARTAGÃO GESTEIRA (IPPMG-UFRJ))

O raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X (XLH) é a forma hereditária mais comum de raquitismo, associado a alterações no metabolismo da vitamina D, hipofosfatemia crônica e aumento da excreção urinária de fosfato. Apesar de seu impacto clínico, faltam dados epidemiológicos no Brasil.Este estudo teve como objetivo investigar familiares afetados e indivíduos em risco de XLH no estado do Rio de Janeiro, caracterizando aspectos demográficos, clínicos, laboratoriais, radiológicos e moleculares.Trata-se de um estudo observacional, descritivo e transversal, com coleta retrospectiva e prospectiva de dados entre novembro de 2020 e novembro de 2023. Foram incluídos 32 participantes diagnosticados com XLH, acompanhados em instituições terciárias. A coleta de dados envolveu entrevistas, revisão de prontuários e realização de testes genéticos. A análise foi conduzida por meio de estatística descritiva, utilizando o software SPSS. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição coordenadora.Entre os 32 participantes, 53% eram acompanhados na endocrinologia, 34% na genética e 13% na ortopedia. Doze indivíduos foram identificados como probandos (37,5%) e oito famílias afetadas, totalizando 20 indivíduos com histórico familiar positivo (62,5%). A maioria residia na Região Metropolitana do RJ (84,4%). Baixa estatura foi observada em 100% dos casos, deformidades nos membros inferiores em 93,7%, sendo geno varo a mais comum (96,6%), alterações de marcha e dor óssea em 87,5%. Laboratorialmente, 86,9% apresentaram redução de TmP/GFR, 64,2% hipofosfatemia, 61,5% elevação de fosfatase alcalina e 22,2% hipocalcemia. A análise molecular revelou que 53% das variantes identificadas ainda não haviam sido reportadas na literatura no momento do exame. Foram identificadas variantes pontuais, em sítios de splicing, além de deleções e duplicações, todas com impacto funcional relevante.Os achados reforçam a importância do diagnóstico precoce, do aconselhamento genético familiar e da sistematização de políticas públicas de rastreio, manejo e educação voltadas a doenças genéticas raras.

Trabalho Científico - Original

Área: Outra

182 - A RETROSPECTIVE REVIEW OF CHROMOSOMAL INSTABILITY ASSESSMENTS IN A TERTIARY CARE HOSPITAL

BRUNA HERRMANN JANSSEN DA SILVA (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), HELLEN NICOLE KELLER (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), JULIANA VARGAS CAMPIOL (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), MARIA CLARA DE FREITAS PINHO (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), REJANE GUS (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), CAROLINE PAULA MESCKA (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE)

Peripheral blood karyotyping for Chromosome Instability (CIN) research is used to identify chromosome abnormalities in suspected cases of syndromes such as Fanconi Anemia (FA), Bloom Syndrome and Ataxia Telangiectasia. The test evaluates cellular sensitivity to clastogenic agents, such as diepoxybutane and bleomycin, which induce chromosomal breaks, gaps, ring chromosomes, dicentrics, translocations and radial figures, characteristic of these syndromesThe profile of CIN test results carried out by the Medical Genetics Service (SGM) of the Hospital de Clinicas de Porto Alegre (HCPA) and to correlate these results with the main clinical indications that prompted the requests.A retrospective cross-sectional study was conducted by reviewing CIN tests performed by the Prenatal Diagnosis and Tissue Culture Laboratory of the SGM/HCPA between 2017 and 2024. Four blood cultures were prepared for each case: with and without the drug, for both the control and the index case. Thirty metaphases from each culture were analyzed. Data were evaluated using descriptive statistical analysis.The main clinical indications for performing the test were bone marrow aplasia (n = 39, 33.91%), suspected FA (n = 37, 32.17%), suspected ataxia telangiectasia (n = 9, 7.83%), pancytopenia (n = 8, 6.96%), myelodysplastic syndrome (n = 5, 4.35%), and other conditions (n = 17, 14.78%). Among the 115 CIN tests conducted during the study period, 5 (4.35%) were positive for chromosomal breaks, 85 (73.92%) showed no significant abnormalities, and 25 (21.73%) yielded an insufficient number of metaphases for cytogenetic analysis.CIN testing is considered the gold standard for detecting chromosome instability syndromes such as FA. However, it can be challenging to perform due to the need for specialized laboratories, the use of toxic substances, and the complexity of the analytical process. Additionally, cell culture failure is common—primarily due to the low viability of lymphocytes resulting from bone marrow failure and the high sensitivity of cells to break-inducing agents. In such cases, molecular tests such as next-generation sequencing (NGS) panels, multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA), and Western blotting are essential for confirming the diagnosis, identifying the genetic subtype, and guiding genetic counseling for the family.

Trabalho Científico - Original

Área: Neurogenética e Transtornos do Neurodesenvolvimento

185 - PERFIL GENÉTICO, CLÍNICO E EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES COM DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE EM SERGIPE

MARIANA ARAÚJO BEZERRA GOMES (HOSPITAL SANTA ISABEL E CENTRO ESPECIALIZADO EM REABILITAÇÃO DO TIPO IV - CER IV), POLLYANNA ANDREZA RIBEIRO DOS SANTOS (CENTRO ESPECIALIZADO EM REABILITAÇÃO DO TIPO IV - CER IV), JEVERTON DE SANTANA SANTOS (AMBULATÓRIO DE DOENÇAS RARAS – UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE), LUCIANA MOTA BISPO (AMBULATÓRIO DE GENÉTICA MÉDICA – UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE), EMERSON DE SANTANA SANTOS (AMBULATÓRIO DE DOENÇAS RARAS – UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE)

A Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) é a distrofia muscular mais comum na infância, com uma incidência que varia de 1:3.500 a 1:6.291 nascidos vivos do sexo masculino. É uma doença genética recessiva, ligada ao gene da distrofina (DMD), localizado no braço curto do cromossomo X (Xp21). Dados epidemiológicos sobre DMD são escassos no Brasil. Além disso, não existem Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) específicos.Conhecer o perfil clínico e epidemiológico de pacientes com DMD no estado de Sergipe. Estudo quantitativo e transversal, descritivo, com dados colhidos através de questionário aplicado aos pacientes com diagnóstico de DMD atendidos no ambulatório de Genética Médica da Universidade Federal de Sergipe - Campus Lagarto.A amostra final foi composta por 12 meninos, de 8 famílias, com idade média de 9,7 anos. Os meninos apresentaram média da idade de início dos sintomas (1,6) mais precoce que a literatura, associada a idade de diagnóstico (8,9), intervalo entre início dos sintomas até diagnóstico (7,3) e intervalo entre a procura do serviço médico até o diagnóstico (4,8) elevados, ainda com diferença significante ($p < 0,05$) em relação aos cadeirantes. Clinicamente, 100% apresentaram fraqueza e dor, principalmente, em panturrilhas (75,0%). A maioria fazia uso de glicocorticoides (75,0%) e fisioterapia (83,3%) para retardar a progressão da doença. Constituíram-se mutações mais prevalentes as grandes deleções (33,0%) e mutações pontuais do tipo nonsense (25,0%). Dessa forma, o perfil revelado é de uma população de indivíduos com DMD em Sergipe com sintomas mais precoces e diagnóstico mais atrasado, o que expressa a necessidade de intervenções educativas para o reconhecimento e acesso ao diagnóstico precoce desses indivíduos.

Trabalho Científico - Original

Área: Cardiogenética

186 - GENETIC ARCHITECTURE OF INHERITED DYSLIPIDEMIAS IN THE MAPA GENOMA BRAZIL COHORT

GIOVANNA NAPOLITANO PEREIRA RIBEIRO (INCOR-HCFMUSP), MARJORIE HAYASHIDA MIZUTA (INCOR-HCFMUSP), LUCAS VIEIRA LACERDA PIRES (INCOR-HCFMUSP), BIANCA DOMIT WERNER LINNENKAMP (INCOR-HCFMUSP), BRUNO DE OLIVEIRA STEPHAN (INCOR-HCFMUSP), EDER ALENCAR MOURA (INCOR-HCFMUSP), ATMIS HAIDAR (INCOR-HCFMUSP), MARIANA CARVALHO (INCOR-HCFMUSP), EMANUELLE MARQUES (INCOR-HCFMUSP), JOSÉ EDUARDO KRIEGER (INCOR-HCFMUSP/BENEFICÊNCIA PORTUGUESA), GRUPO DE PESQUISADORES MAPA GENOMA BRASIL (INCOR-HCFMUSP/BENEFICÊNCIA PORTUGUESA)

Dyslipidemias often result from a complex interplay of genetic and environmental factors. Inherited dyslipidemias are a heterogeneous group of disorders caused by germline variants disrupting lipid metabolism, leading to abnormal blood levels of cholesterol and/or triglycerides. With the increasing availability of next-generation sequencing (NGS), identification of individuals with inherited dyslipidemias has expanded. However, data on the prevalence and spectrum of causative variants in the Brazilian population remain limited. Genetic diagnosis can improve risk stratification, guide therapeutic decisions, and enable cascade testing of at-risk relatives.To establish a national registry of patients with clinical suspicion of monogenic dyslipidemias, with genotypic characterization and genotype–phenotype correlations.Patients with phenotypes suggestive of inherited dyslipidemia were recruited from cardiology centers across Brazil. All participants received genetic counseling and underwent whole-exome sequencing (WES). Variant interpretation was performed by clinical geneticists following ACMG guidelines. When necessary, family members were also clinically assessed and tested via Sanger sequencing.Between January 2022 and December 2024, 344 individuals (mean age 50 years, range 2–85, female-to-male ratio 6:4) underwent WES. A total of 354 variants were identified. No pathogenic (PV) or likely pathogenic (LPV) variants were found in 63% of patients (n=224). In 130 individuals (37%), a germline variant was identified: 61% were PV or LPV, while 39% were variants of uncertain significance (VUS). Clinical diagnoses included familial hypercholesterolemia (FH) (n=323, 93.8%), familial chylomicronemia syndrome (n=13, 3.7%), sitosterolemia (n=4, 1.1%), hypoalphalipoproteinemia (n=2, 0.56%), and lipodystrophy (n=1, 0.2%). Genetic testing is essential for identifying individuals with inherited dyslipidemias who may benefit from early diagnosis, personalized treatment, and cascade family screening. The MAPA Genoma Brazil cohort significantly contributes to understanding the genetic landscape of dyslipidemias in an admixed population and provides a foundation for precision lipidology in Brazil.

Trabalho Científico - Original

Área: Erros Inatos do Metabolismo e Triagem Neonatal

187 - RESULTS FROM A PIVOTAL PHASE 3 DOUBLE-BLIND PLACEBO-CONTROLLED TRIAL OF DTX401 FOR THE TREATMENT OF INDIVIDUALS WITH GLYCOGEN STORAGE DISEASE TYPE IA (GSDIA)

CAROLINA FISCHINGER MOURA DE SOUZA (HOSPITAL DE CLINICAS), JOHN J. MITCHELL (MONTREAL CHILDREN´S HOSPITAL), DIVA DE LEON (CHILDREN'S HOSPITAL OF PHILADELPHIA), TERRY DERKS (4BEATRIX CHILDREN´S HOSPITAL), AREEG EL-GHARBAWY (UNIVERSITY MEDICAL CENTER GRONINGEN), MALAYA MOUNT (UNIVERSITY OF GRONINGEN), REBECCA RIBA-WOLMAN (DUKE UNIVERSITY), DAVID F. RODRIGUEZ-BURITICA (UNIVERSITY OF CONNECTICUT), HEATHER SAAVEDRA (UNIVERSITY OF CONNECTICUT), G. PETER A. SMIT (UNIVERSITY OF TEXAS HEALTH SCIENCE CENTER AT HOUSTON (UTH)), DAVID WEINSTEIN (UNIVERSITY OF TEXAS HEALTH SCIENCE CENTER AT HOUSTON (UTHEALTH HOUSTON)), JOSEPH WOLFSDORF (BEATRIX CHILDREN´S HOSPITAL), ANNE BLANKE (6UNIVERSITY OF CONNECTICUT,FARMINGTON), DEEPALI MITRAGOTRI (8BOSTON CHILDREN´S HOSPITAL), ANDREW GRIMM (BOSTON)

GSDIa is a rare, potentially life-threatening inherited carbohydrate metabolism disorder caused by biallelic pathogenic G6PC gene variants, resulting in deficiency of the glucose-6-phosphatase complex. DTX401 is an investigational adeno-associated virus serotype 8 vector containing the human G6PC gene.Here we present both the 48-week Primary Efficacy Analysis Period (PEAP) results and results from the Crossover Period at Week 96 from the DTX401-CL301 study.DTX401-CL301 (GlucoGene Study, NCT05139316), is an ongoing, pivotal, phase 3, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of DTX401 in patients 8 years and older with GSDIa. The primary endpoint was percent change from Baseline to Week 48 in daily cornstarch intake for the DTX401 group versus placebo group. Participants were randomly assigned (1:1) to receive blinded DTX401 or placebo. After the 48-week PEAP, participants crossed over in a blinded manner (DTX401 at Day 1 received placebo and placebo at Day 1 received DTX401 at Week 48 [Crossover Placebo]) in an additional 48-week blinded Crossover Period.Following randomization: 21 participants received DTX401, 25 received placebo. At Week 48, least squares mean (standard error) reduction in daily cornstarch intake was 10% (4.1) in the placebo group (n=23) versus 41% (4.5) in the DTX401 group (n=19), p<0.0001. As of the data cutoff date for this analysis, 13 participants reached Week 96 in the Crossover Placebo to DTX401 group (48 weeks after treatment with DTX401), in this group, mean (SD) reduction in daily cornstarch intake from baseline (last observation before DTX401 dosing) was 65% (24.9), and it was 61% (18.9) in the DTX401 group (n=13). Glucose control was maintained despite reductions in cornstarch. Treatment with DTX401 resulted in statistically significant and clinically meaningful reductions in cornstarch intake in the 48-week PEAP versus placebo. Greater reductions in cornstarch were observed in both groups in the Crossover Period at Week 96. Experience with disease management post-gene therapy and confidence that all participants were treated with DTX401 may have contributed to greater cornstarch reductions in the Crossover Period versus those observed at the end of the 48-week PEAP. DTX401 had an acceptable safety profile. Final Week 96 full data will be presented.

Trabalho Científico - Original

Área: Outra

188 - CLASSIFICATION ANALYSIS REVEALS THE MOLECULAR HETEROGENEITY OF BREAST CANCER THROUGH THE EXPRESSION OF VIMENTIN AND ALPHA-SMOOTH MUSCLE ACTIN

LAURA KAORI MENEGUSSI NAKANO (PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MORFOFUNCIONAIS UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO JOÃO DEL REI), FRANCISCO AUGUSTO SILVA MESQUITA (PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MORFOFUNCIONAIS UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO JOÃO DEL REI), RAMON DE ALENCAR PEREIRA (LABORATÓRIO DE PESQUISA TRANSLACIONAL EM ONCOLOGIA NÚCLEO DE ENSINO PESQUISA E INOVAÇÃO INSTITUTO MÁRIO PENNA), PAULO GUILHERME DE OLIVEIRA SALLES (LABORATÓRIO DE PESQUISA TRANSLACIONAL EM ONCOLOGIA NÚCLEO DE ENSINO PESQUISA E INOVAÇÃO INSTITUTO MÁRIO PENNA/LABORATÓRIO DE ANATOMIA PATOLÓGICA HOSPITAL LUXEMBURGO INSTITUTO MÁRIO PENNA), ANA LUIZA DE MAGALHÃES FREITAS (HOSPITAL LUXEMBURGO INSTITUTO MÁRIO PENNA), IZABELA FERREIRA GONTIJO DE AMORIM (LABORATÓRIO DE PESQUISA TRANSLACIONAL EM ONCOLOGIA NÚCLEO DE ENSINO PESQUISA E INOVAÇÃO INSTITUTO MÁRIO PENNA/FAMINAS-BH)

Breast cancer (BC) is the most diagnosed cancer and leading cause of cancer-related mortality among women. It is classified into molecular subtypes: Luminal A, Luminal B, HER2+, Triple-Negative, and Triple-Positive. Epithelial-Mesenchymal Transition (EMT) is a process in which epithelial cells acquire mesenchymal characteristics. This process is marked by the differential expression of proteins such as vimentin (VIM) and alpha-smooth muscle actin (945,-SMA). VIM, a type III intermediate filament protein, is involved in the modulation, migration, invasion, and adhesion of tumor cells, and also plays a role in angiogenesis and serves as a tumor marker. The stromal expression of 945,-SMA, an actin cross-binding protein, correlates with a high number of lymph node metastases and worse clinical outcome in patients with BC. Therefore, the detection of VIM and 945,-SMA may serve as valuable prognostic markers and therapeutic targets in BC management.To evaluate VIM and 945,-SMA expression levels in BC patients treated at Luxemburgo Hospital using classification algorithms. Tumor tissue samples from 19 BC patients were analyzed by immunohistochemistry (IHC) for VIM and 945,-SMA. Images processed in Aperio ImageScope using positive pixel counting were classified into clusters using K-means algorithm based on marker expression levels.K-means analysis identified four distinct clusters based on VIM and 945,-SMA expression in BC subtypes. Cluster 0, composed of Luminal A and B samples, exhibited low marker levels. Cluster 1, including Luminal B and Triple Positive samples, showed higher VIM and 945,-SMA expression. Cluster 2, primarily Luminal A and B samples, displayed moderate expression, especially for VIM. Cluster 3, consisting solely of Triple Negative samples, exhibited intense VIM and 945,-SMA expression.These findings indicate that distinct expression patterns of VIM and 945,-SMA among BC subtypes reflect fundamental differences in tumor biology. This supports the use of VIM and 945,-SMA as biomarkers in BC and highlights the potential of clustering analysis to assist clinical decision-making and treatment monitoring.

Trabalho Científico - Relato de Caso

Área: Erros Inatos do Metabolismo e Triagem Neonatal

189 - TRANSPLANTES DE CÓRNEA PARA TRATAMENTO DE OPACIDADE DE CÓRNEA EM PACIENTES COM MPS VI, RELATO DE CASOS BEM SUCEDIDOS.

MANOELA FERNANDES ARANTES DE CASTRO LINO (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO GAFFRÉE E GUINLE), MARIA CAROLINA DA SILVA CAMPOS (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO GAFFRÉE E GUINLE), NATHÁLIA MEINCKE DAL-ROS (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO GAFFRÉE E GUINLE), GABRIELA DE CASTRO ROSA (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO GAFFRÉE E GUINLE), LAURO AUGUSTO COSTA REBELLO (HOSPITAL DE OLHOS NITERÓI), LUCAS PINTO CAVALCANTE (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO GAFFRÉE E GUINLE), GUSTAVO AMORIM NOVAIS (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO GAFFRÉE E GUINLE), MARIA ANGÉLICA DE FARIA DOMINGUES DE LIMA (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO GAFFRÉE E GUINLE), ANA CAROLINA ESPOSITO (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO GAFFRÉE E GUINLE)

Mucopolissacaridoses (MPS) são um grupo raro de distúrbios de armazenamento lisossomal caracterizados pelo acúmulo de glicosaminoglicanos (GAGs) que não foram completamente degradados em vários órgãos, incluindo os olhos. A perda visual ocorre na MPS predominantemente devido à opacificação da córnea e retinopatia. A opacificação da córnea compromete a visão e é frequentemente observada em alguns subtipos de MPS, incluindo MPS I, MPS IV, MPS VI e MPS VII. Embora a terapia de reposição enzimática (TRE) melhore muitas das manifestações sistêmicas da MPS, a perda de visão continua sendo um comprometimento significativo que pode afetar a qualidade de vida. Até o momento, o único tratamento disponível para opacificação da córnea é o transplante de córnea. Relatamos os casos de 2 pacientes com mucopolissacaridose VI submetidos a transplante de córnea unilateral.Caso 1: paciente do sexo feminino, 34 anos, em TRE há 16 anos. A opacificação da córnea foi um achado importante desde os 12 anos de idade, e ela relata comprometimento visual grave desde os 27 anos. Ceratoplastia penetrante foi realizada aos 31 anos. O procedimento anestésico de escolha foi anestesia peribulbar e sedação. Não foram observadas complicações intraoperatórias ou pós-operatórias. Após o procedimento, a acuidade visual era de 20/30, e mantém uso de esteroides tópicos e colírios lubrificantes. Ela relatou que finalmente consegue ver que sua capa de edredom tem um padrão floral e faz compras online sem a ajuda de outras pessoas. Caso 2: paciente do sexo masculino, 27 anos, iniciou TRE aos 9 anos. Relata comprometimento visual grave desde os 12 anos. Ceratoplastia penetrante foi realizada aos 25 anos. Permaneceu sob anestesia geral por 2 horas. O manejo das vias aéreas foi uma grande preocupação visto que apresenta compressão medular cervical. No entanto, a intubação foi realizada com videolaringoscópio e um tubo de 6,5 mm. Não foram observadas complicações intraoperatórias ou pós-operatórias. Sua mãe relata que ele sorri com frequência e consegue ver o mundo.

Trabalho Científico - Original

Área: Genética Comunitária e Saúde Pública

190 - VARIANTES RARAS DO SISTEMA ENDOCANABINOIDE E O SEU IMPACTO NA OBESIDADE GRAVE DE INÍCIO PRECOCE

KAIO CEZAR RODRIGUES SALUM (INSTITUTO OSWALDO CRUZ), RITIELE BASTOS SOUZA (INSTITUTO OSWALDO CRUZ), IZADORA STHEPHANIE DA SILVA ASSIS (INSTITUTO OSWALDO CRUZ), LAURA WENDLING GOUVÊA (INSTITUTO OSWALDO CRUZ), MYRELA RIBEIRO TEIXEIRA (INSTITUTO OSWALDO CRUZ), RENAN GONÇALVES VASCONCELLOS (INSTITUTO OSWALDO CRUZ), THAIS SILI PEREIRA HUGUENIN (UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO/AFYA), LOHANNA PALHINHA (INSTITUTO OSWALDO CRUZ), MARIO CAMPOS JUNIOR (INSTITUTO OSWALDO CRUZ), VERÔNICA MARQUES ZEMBRZUSKI (INSTITUTO OSWALDO CRUZ), TAMARA SILVA (UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO/AFYA), PATRÍCIA TORRES BOZZA (INSTITUTO OSWALDO CRUZ), JOÃO REGIS IVAR CARNEIRO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO), ANA CAROLINA PROENÇA DA FONSECA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO RIO DE JANEIRO)

O sistema endocanabinoide (ECS) regula processos-chave na homeostase energética, mas sua contribuição para a obesidade grave de início de início precoce ainda permanece não elucidada. Este estudo teve como objetivo identificar variantes raras em genes do ECS e avaliar seus potenciais efeitos estruturais e funcionais. Um total de 94 adultos com obesidade grave de início precoce (IMC 8805, 35 kg/m², início antes dos 21 anos de idade) e candidatos a cirurgia bariátrica pelo Sistema único de Saúde foram recrutados. As características clínicas, bioquímicas, pressóricas e os marcadores inflamatórios foram obtidos dos participantes. Com relação as análises moleculares, realizamos o sequenciamento completo do exoma na plataforma Illumina NovaSeq 6000, seguida pela análise direcionada de genes relacionados ao ECS no software SOPHiA DDM®. Um painel personalizado foi desenvolvido para rastrear variantes raras nos genes ABHD12, ABHD5, ABHD6, CNR1, CNR2, DAGLA, FAAH, GPR55, MGLL, NAAA, NAPEPLD e TRPV1. Variantes raras (frequência alélica < 1%) foram confirmadas por sequenciamento de Sanger e avaliadas usando predição de patogenicidade in silico e modelagem molecular. Os resultados mostraram a presença de nove variantes raras identificadas em doze indivíduos. A modelagem estrutural sugeriu que a substituição de FAAH p.(Arg326Pro) pode desestabilizar o domínio catalítico e prejudicar a atividade enzimática (916,916,G = –1,11 kcal/mol), sugerindo um impacto potencial na degradação de endocanabinoides. Outras variantes apresentaram efeitos previstos limitados na estrutura proteica. Entre os portadores da variante, o IMC mediano foi de 46,4 kg/m². Estudos funcionais são necessários para definir o impacto biológico dessas variantes e sua relevância para a investigação genética na obesidade.

Trabalho Científico - Relato de Caso

Área: Cardiogenética

192 - AMILOIDOSE HEREDITÁRIA POR TRANSTIRRETINA (ATTRV): QUANDO SUSPEITAR?

IGOR VINCENZI FERREIRA (UFERSA), GABRIEL HENRIQUE LOPES SILVA (UFERSA), YASMIN LUÍSE LUCENA E SILVA (UFERSA), THALLYSON YURI LIRA JOVINO (UFERSA), CAROLINA GERMANA BRAGA NASCIMENTO (UFERSA), REBECA PAULINA DUARTE QUEIROZ (UFERSA), JONATHAN MARCELO OLIVEIRA CAETANO (UFERSA), AGLAGILSON FERNANDES DAS CHAGAS (UFERSA)

A amiloidose hereditária por transtirretina (ATTRv) é uma rara doença genética autossômica dominante causada por mutações no gene da transtirretina (TTR). As mutações provocam uma desestabilização da TTR nativo levando a dissociação dos tetrâmeros e a formação das fibrilas amiloides. A deposição dessas fibrilas é a base do acometimento multissistêmico da doença. O sistema nervoso periférico (somático e automático) e coração são os locais mais comumente afetados. Nas últimas décadas, surgiram medicamentos que estão mudando a história natural da doença. No cenário atual, o diagnóstico precoce para iniciar o tratamento oportuno torna-se essencial. O objetivo deste relato de caso é evidenciar a importância do diagnóstico precoce e destacar os reds flags que levam a suspeita da doença.Paciente de 77 anos, sexo feminino, com história prévia de hipertensão arterial sistêmica (HAS) procura atendimento cardiológico devido parestesias em mãos, palpitações e tontura ao levantar-se. O eletrocardiograma (ECG) apresentava áreas inativas sugerindo IAM prévio ou pseudoinfarto. O ECO transtorácico revelou aumento da espessura das paredes ventriculares (12mm) associado a um padrão de disfunção diastólica grau III (padrão restritivo) e strain global longitudinal reduzido (-11%) com o padrão de apical sparing. Essa combinação de achados levou à suspeita de amiloidose cardíaca. A investigação seguiu com a pesquisa de gamopatia monoclonal, que veio negativa, portanto, excluindo amiloidose de cadeia leve (AL). A cintilografia miocárdica com pirofosfato mostrou captação grau 3 (Perugini), o que sugere amiloidose por Transtirretina. A eletroneuromiografia mostrou sinais da síndrome do túnel do carpo bilateral grave e polineuropatia axonal sensitivo-motora, de predomínio sensitivo. Por fim, o teste genético identificou a variante p.Val142Ile em heterozigose, confirmando o diagnóstico de ATTRv.

Trabalho Científico - Original

Área: Tecnologias Ômicas

195 - "IT TAKES TWO": DADOS PRELIMINARES DO PERFIL DE PACIENTES COM MÚLTIPLOS ACHADOS MOLECULARES NUMA COORTE DE INDIVÍDUOS INVESTIGADOS POR SEQUENCIAMENTO COMPLETO DO GENOMA.

JOSEP JORENTE (UNICAMP), CARLOS EDUARDO STEINER (UNICMAP), TÁRSIS ANTONIO PAIVA VIEIRA (UNICAMP), CONSÓRCIO PROJETO GENOMAS RAROS PGR (HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN)

Com os avanços da era genômica, entrando na sua segunda década, e o acesso cada vez maior a ferramentas moleculares e computacionais exponencialmente mais ambiciosas, surgem novas oportunidades e paradigmas na interpretação de resultados dos testes genômicos. Se por um lado, a aplicação do sequenciamento de nova geração (NGS) e outras análises ômicas tenham trazido resolubilidade na prática clínica e novas perspectivas no âmbito da pesquisa, por outro, trouxeram à tona problemáticas, algumas vezes, nunca antes aventadas. Descrever, em uma coorte de pacientes submetidos ao sequenciamento completo do genoma (WGS), casos que resultaram em múltiplos achados moleculares (MMD´S) possivelmente envolvidos com seu quadro clínico.Análise retrospectiva de uma coorte de probandos submetidos ao WGS para investigação molecular, incluindo variantes de sequência de nucleotídeos (SNV) e de variações de número de cópias (CNV).Dos 343 pacientes, 85 (24,7%) tinham MMD´s. Desses, 65 (76,4%) eram diagnósticos com duas variantes, 21 apresentaram três (24,7%), três pacientes mostraram quatro (3,5%) e dois (2,3%) possuíam mais de cinco diagnósticos moleculares. 3 pacientes não foram incluídos, pois seu "achado múltiplo" fazia parte da lista de achados secundários da ACMG. As combinações de achados mais frequentes foram SNV_SNV 49/85 (57,6%), SNV_SNV_SNV 11/85 (12,9%), SNV_CNV 9/85 (10,5%) e por fim, 4/85 (4,9%) CNV_CNV. Quando comparados à literatura, tais achados demonstram um enriquecimento, tendo proporção mais similar a modelos de independência (14-26%) que aos achados empíricos (4,9%). Os achados aqui descritos, ainda que preliminares exploratórios, propõem reflexões acerca dos diferentes mecanismos envolvidos em MMD´s e da influência de diversas variantes provavelmente associadas a um quadro em um indivíduo e em fenótipos complexos.

Trabalho Científico - Original

Área: Neurogenética e Transtornos do Neurodesenvolvimento

196 - DECODING THE NEUROGENETIC LANDSCAPE OF ONE-CARBON METABOLISM IN ALS RISK AND PROGRESSION

NAYANE SOARES DE LIMA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS), CAROLINE CHRISTINE PINCELA DA COSTA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS), RÔMULO MORAIS AZEVEDO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS), KAMILLA DE FARIA SANTOS (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS), DHIOGO DA CRUZ PEREIRA BENTO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS), LEANDRO DO PRADO ASSUNÇÃO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS), ANGELA ADAMSKI DA SILVA REIS (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS), RODRIGO DA SILVA SANTOS (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS)

Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) is an idiopathic neurodegenerative disease affecting both upper and lower motor neurons, leading to progressive muscle atrophy. Its pathogenesis involves complex interactions between environmental and genetic factors. Among the genes implicated are MTHFR, MTR, and SLC19A1, which participate in the folate cycle (one-carbon metabolism), a critical pathway for cellular metabolism. Reduced enzymatic activity in this pathway can disrupt intracellular concentrations and elevate homocysteine (Hcy) levels, a factor linked to neurotoxicity and ALS progression. This study aimed to evaluate the association of Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) MTHFR rs1801133, MTR rs1805087, and SLC19A1 rs1051266 with susceptibility to ALS. We conducted a case-control study with ALS patients treated at a hospital in Goiânia-GO, Brazil. Genotyping of SNPs was performed using PCR-RFLP, and fragments were visualized by silver nitrate-stained polyacrylamide gel electrophoresis. Our analyses revealed no significant association between ALS and the SNPs in MTR and SLC19A1, either individually or combined. However, the MTHFR rs1801133 variant (T/T genotype) was associated with increased susceptibility to ALS in the overall sample, with a stronger effect observed among women. Additionally, factors such as gender, alcohol consumption, ethnicity, and physical activity showed significant associations with ALS risk, while for MTR and SLC19A1, only alcohol consumption was significant. Survival analysis using Kaplan-Meier curves showed no significant correlation between SNP genotypes and shorter survival times in ALS patients.In conclusion, further research is warranted to explore the combined effects of these genes and clarify their impact on ALS pathogenesis and progression. This study represents the first combined analysis of these SNPs in the context of ALS, highlighting the importance of continued investigation into the molecular mechanisms involved. These insights may contribute to the development of precision medicine strategies aimed at improving diagnosis, prognosis, and personalized therapeutic approaches for individuals with ALS.

Trabalho Científico - Original

Área: Erros Inatos do Metabolismo e Triagem Neonatal

197 - AVALIAÇÃO DE FUNÇÃO PULMONAR EM PACIENTES COM MUCOPOLISSACARIDOSE EM IDADE ADULTA

NATHÁLIA MEINCKE DAL-ROS (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO GAFFRÉE E GUINLE - HUGG/UNIRIO), MANOELA FERNANDES ARANTES DE CASTRO LINO (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO GAFFRÉE E GUINLE - HUGG/UNIRIO), MARIA CAROLINA DA SILVA CAMPOS (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO GAFFRÉE E GUINLE - HUGG/UNIRIO), GABRIELA DE CASTRO ROSA (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO GAFFRÉE E GUINLE - HUGG/UNIRIO), DAFNE DAIN GANDELMAN HOROVITZ (INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA/IFF/FIOCRUZ), MARCIA GONÇALVES RIBEIRO (INSTITUTO DE PEDIATRIA E PUERICULTURA MARTAGÃO GESTEIRA/ IPPMG/ UFRJ), JULIO CEZAR RODRIGUES FILHO (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO GAFFRÉE E GUINLE - HUGG/UNIRIO), ALEXANDRE CIMINELLI MALIZIA (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO GAFFRÉE E GUINLE - HUGG/UNIRIO), ANA CAROLINA ESPOSITO (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO GAFFRÉE E GUINLE - HUGG/UNIRIO), MARIA ANGÉLICA DE FARIA DOMINGUES DE LIMA (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO GAFFRÉE E GUINLE - HUGG/UNIRIO)

As Mucopolissacaridoses (MPS) fazem parte do grupo das doenças de depósito lisossômico, progressiva, que afeta vários sistemas incluindo esquelético, cardíaco e respiratório. Descrever a avaliação da função pulmonar realizada em seis pacientes com MPS adultos. Trata-se de um estudo observacional, retrospectivo. Foram avaliados dois pacientes, do sexo masculino, com MPS tipo II, três pacientes com MPS tipo VI, duas do sexo feminino e um do sexo masculino, e uma paciente com MPS tipo IV. Realizadas provas de função pulmonar completa acrescida de pletismografia com capacidade de difusão de monóxido de carbono (DLCO) no ambulatório de Pneumologia do HUGG/UNIRIO. Os pacientes avaliados não apresentam deficiência intelectual e colaboraram com as avaliações. Possuíam idades entre 20 e 44 anos no momento do exame. Nenhum dos pacientes obteve resposta pulmonar após uso de broncodilatador. Uma das pacientes, com MPS VI, apresentou dificuldade na realização do exame, mostrando um distúrbio ventilatório restritivo de grau acentuado medido pela capacidade pulmonar total (CPT). Um dos pacientes com MPS VI não realizou pletismografia por não comparecer na data agendada e, somente com espirometria, apresentou padrão misto. O paciente mais velho, com MPS II, mostrou distúrbio ventilatório combinado restritivo leve medido pela CPT e obstrutivo acentuado medido pelo volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) e prova broncodilatadora negativa, apesar de melhora dos fluxos após o broncodilatador, DLCO reduzida grau leve. O outro paciente com MPS II mostrou distúrbio ventilatório obstrutivo puro de grau acentuado, sendo o único dos pacientes do estudo com DLCO normal. A paciente com MPS IV apresenta padrão misto à espirometria, porém à pletismografia apresenta apenas padrão obstrutivo. Outra paciente com MPS VI apresentou distúrbio ventilatório obstrutivo puro com CPT normal, DLCO reduzida em grau acentuado. Há a necessidade de uma avaliação individualizada da função pulmonar nos pacientes com MPS, reconhecendo que o padrão fisiopatológico pode não se restringir à limitação restritiva clássica. Além disso, há necessidade de incluir parâmetros de avaliação dinâmica e estudos complementares, como a pletismografia, para melhor compreensão das disfunções respiratórias nestes pacientes.

Trabalho Científico - Original

Área: Imunogenética

198 - DIAGNÓSTICO GENÉTICO DE PACIENTES COM DOENÇA GRANULOMATOSA CRÔNICA DE UM HOSPITAL DE REFERÊNCIA NO SUL DO BRASIL

LEONARDO MARTINELLO DA ROSA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), MARTHA BRAUN DA ROSA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), MARIANA DE SAMPAIO LEITE JOBIM WILSON (HOSPITAL MOINHOS DE VENTO), IDA VANESSA DOEDERLEIN SCHWARTZ (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), FERNANDA SPERB-LUDWIG (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL)

A Doença Granulomatosa Crônica (DGC) é um erro inato da imunidade raro causado por defeitos genéticos no complexo NADPH oxidase em fagócitos, que produz espécies reativas de oxigênio, essencial na eliminação de patógenos. Pacientes com DGC sofrem de infecções recorrentes, autoimunidade, hiperinflamação e malignidades.O objetivo deste estudo foi o diagnóstico genético de pacientes com suspeita de DGC, através de informações clínicas e sequenciamento massivo paralelo.Seis pacientes (P1 a P6) do sexo masculino do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), tiveram coletados seus dados clínicos, e sangue para extração de DNA. O sequenciamento massivo paralelo foi realizado com painel para os genes CYBB, CYBA, NCF1, NCF2 e NCF4, e sequenciamento completo do genoma. A técnica de gene scan foi usada para diferenciar o gene NCF1 de pseudogenes (psNCF1) não funcionais, pela variante p.Tyr26HisfsTer (delGT). Variantes foram classificadas seguindo os critérios da ACMG e ClinGen. O impacto estrutural de variantes de troca de sentido foi avaliado por meio da modelagem estrutural do complexo NADPH nos softwares PyMOL e I-TASSER. Um alinhamento múltiplo da proteína gp91phox (CYBB) entre 10 espécies foi realizado no software MUSCLE.Entre as manifestações clínicas observadas, os órgãos mais afetados foram os pulmões, a pele e linfonodos, envolvendo infeções de repetição e pneumonias recorrentes observadas em todos os pacientes. A média de idade ao diagnóstico genético foi de 15,8 anos (1 a 39 anos). P1 e P3 tiveram reações à vacina BCG. Foram identificadas quatro variantes no gene CYBB: (P1) p.Cys257Ser (registro inédito) e (P2) p.Cys257Arg, classificadas como provavelmente patogênicas, presentes em resíduo altamente conservado e com valores de energia livre de Gibbs (EG) de 6,66 e 6,23 kcal/mol, respectivamente, (P3) p.Arg157Ter e (P4) p.Trp483Ter classificadas como patogênicas com predição para decaimento de mRNA mediado por códon de parada prematuro. A delGT em NCF1 foi identificada em P5 (homozigoto) e P6 (heterozigoto), irmãos de pais consanguíneos.Este é o primeiro estudo de diagnóstico da DGC no sul do país e reforça a importância de diagnósticos precoces para fim de odisseias diagnósticas, realização de tratamento adequado e do encaminhamento para transplante de medula óssea, prevenindo desfechos fatais, e para contraindicar a vacina BCG para pacientes com DGC.

Trabalho Científico - Original

Área: Genética Comunitária e Saúde Pública

200 - RETRATO DO DIAGNÓSTICO E DAS BARREIRAS DE ACESSO NO SUS PARA AS DOENÇAS RARAS EM UM SERVIÇO DE REFERÊNCIA NA AMAZÔNIA.

MIGUEL RODRIGUES TEIXEIRA (FACULDADE DE NUTRIÇÃO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), MARINA GABRIELLA DO NASCIMENTO SILVA (FACULDADE DE NUTRIÇÃO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), LUAN MATHEUS VIEIRA RIBEIRO (FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), ISABEL CRISTINA NEVES DE SOUSA (SERVIÇO DE REFERÊNCIA EM DOENÇAS RARAS - HOSPITAL UNIVERSITÁRIO BETTINA FERRO DE SOUZA), TÊMIS MARIA FÉLIX (SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE (HCPA-RS)), LUIZ CARLOS SANTANA DA SILVA (LABORATÓRIO DE ERROS INATOS DO METABOLISMO (LEIM-UFPA))

As Doenças Raras (DR) representam um desafio significativo para os sistemas de saúde, por serem condições de baixa prevalência que exigem diagnósticos precisos e, muitas vezes, complexos. O avanço das tecnologias moleculares têm ampliado as possibilidades diagnósticas, no entanto, a realidade dos serviços brasileiros ainda reflete uma combinação de métodos tradicionais e modernos. Compreender o perfil dos diagnósticos realizados em Serviços de Referência em Doenças Raras (SRDR), bem como suas fontes de financiamento, é fundamental para aprimorar fluxos assistenciais, capacitações e políticas públicas.Descrever e analisar os fatores que influenciam o diagnóstico de doenças raras em um Serviço de Referência, considerando os tipos de diagnóstico realizados, os métodos empregados, as fontes de financiamento e o perfil diagnóstico dos pacientes atendidos.Trata-se de um estudo descritivo, transversal, com análise de dados clínicos e laboratoriais de pacientes atendidos no SDRD-Hospital Universitário Bettina Ferro de Souza, entre junho de 2023 a junho de 2025 e que aceitaram participar da coleta prospectiva do inquérito RARAS, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa sob o CAAE 33970820.0.1001.5327 e parecer n° 5147289. Foram avaliados os tipos de diagnóstico, os métodos laboratoriais utilizados e a fonte pagadora dos exames. Os dados foram inseridos no software RedCap, e a análise estatística foi realizada por meio de estatística descritiva no Microsoft Excel.Foram avaliados 123 pacientes considerando diversos fatores relacionados ao diagnóstico de doenças raras (DR). Entre esses fatores, foram analisados os casos diagnosticados, o tipo de diagnóstico, o perfil dos pacientes e os métodos laboratoriais utilizados. Destacou-se que a maioria dos pacientes apresentou diagnóstico etiológico (82,1%), seguido pelo diagnóstico clínico (23,1%). Em relação às metodologias aplicadas, os testes moleculares foram os mais utilizados (53,8%), com destaque para o sequenciamento de exoma (33,3%), evidenciando a relevância dessas tecnologias para a confirmação diagnóstica em DR.Dessa forma, conforme os dados demonstrados, é evidente a urgência no fortalecimento de políticas públicas que garantam o diagnóstico precoce, preciso e equitativo das DRs, promovendo acesso a tecnologias moleculares e fortalecendo os serviços especializados.

Trabalho Científico - Original

Área: Oncogenética

202 - ESTUDO CITOGENÉTICO EM PACIENTES COM LEUCEMIAS EM UMA POPULAÇÃO DA BAHIA

JÉSSICA SOUZA DOS SANTOS (UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA), PAULA MONIQUE LEITE PITANGA (DNA - CENTRO LABORATORIAL DE GENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR), CLÓVIS FARIAS PEIXOTO JUNIOR (DNA - CENTRO LABORATORIAL DE GENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR), ACÁCIA FERNANDES LACERDA DE CARVALHO (1- INSTITUTO DE BIOLOGIA DA UFBA LABORATÓRIO DE GENÉTICA HUMANA PROFª LILIA AZEVEDO MOREIRA 2- PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO PROCESSOS INTERATIVOS DOS ÓRGÃOS E SISTEMAS - UFBA)

A leucemia ocupa a décima posição entre os tipos de câncer mais frequentes. Ela ocorre a partir de mutações genéticas e/ou epigenéticas em células sanguíneas imaturas, que provocam erros na produção de proteínas e perda de sinais regulatórios responsáveis pela apoptose e divisão celular, resultando em células alteradas com crescimento desregulado. As leucemias são classificadas em quatro tipos principais, de acordo com o tipo celular acometido (linfocítica ou mielocítica) e a velocidade de progressão da doença (aguda ou crônica). Considerando que existem mais de doze tipos de leucemias e que cada um apresenta alterações cromossômicas específicas, algumas das quais são relacionadas ao agravamento da doença.Este trabalho teve como objetivo analisar e descrever as principais alterações cromossômicas encontradas em pacientes com leucemias em uma população da Bahia e correlacionando-as com os tipos de leucemias.A pesquisa utilizou uma abordagem transversal e descritiva, com dados de cariótipo obtidos do Laboratório DNA – Centro laboratorial de genética e Biologia Molecular, referente aos exames realizados nos anos de 2023 e 2024. A amostra inicial foi composta por 952 indivíduos que realizaram cariótipo de medula óssea, dos quais 887 amostras obtiveram crescimento celular e foram incluídos no estudo. Foram observadas alterações cromossômicas em 205 (23,1%) casos. A média de idade da amostra foi de 53,8 anos, sendo 401 indivíduos do sexo masculino e 486 do sexo feminino. As alterações mais frequentes foram a presença do cromossomo Filadélfia (Ph), a perda do cromossomo Y e a trissomia 8. A Leucemia Mielóide Crônica foi o tipo mais observado, presente em 46 casos, enquanto a Leucemia Mielóide Aguda foi a mais frequente entre os cariótipos complexos.Mesmo diante das alterações moleculares específicas, as alterações citogenéticas continuam a oferecer informações clínicas valiosas, reforçando sua relevância para a citogenética médica.

Trabalho Científico - Relato de Caso

Área: Imunogenética

203 - DIAGNÓSTICO GENÔMICO DE PACIENTE COM IMUNODEFICIÊNCIA COMBINADA GRAVE LIGADA AO X POR ANÁLISE DE SEQUENCIAMENTO COMPLETO DO GENOMA: UM RELATO DE CASO

LEONARDO MARTINELLO DA ROSA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), JOÃO PEDRO PAZ TAKEUCHI (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE), MARCELA RODRIGUES NUNES (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE), BIBIANA MELLO DE OLIVEIRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE), IDA VANESSA DOEDERLEIN SCHWARTZ (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), FERNANDA SPERB-LUDWIG (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL)

A imunodeficiência combinada grave ligada ao X (SCID-X) é um erro inato da imunidade raro, ocasionado por defeitos no gene IL2RG (OMIM 308380), que codifica a cadeia gama comum de receptores das interleucinas 2, 4, 7, 9, 15, e 21, vitais para sinalização em processos da imunidade inata e adaptativa, como diferenciação, desenvolvimento, proliferação e sobrevivência de células imunológicas. Pacientes com SCID-X apresentam redução no número de linfócitos T e NK, e função reduzida de linfócitos B. O presente relato se justifica pela importância de se identificar precocemente a SCID-X em pacientes afetados, que acabam falecendo até o primeiro ano de vida em decorrência de infecções severas e oportunistas, em que o diagnóstico genético se torna uma ferramenta de extrema importância para definição etiológica da doença e para permitir manejo correto da doença e tratamento adequado. Paciente do sexo masculino com cinco meses de idade, internado em hospital terciário para manejo de infecções de vias aéreas e quadros respiratórios recorrentes, duas internações prévias decorrentes e baixo ganho de peso, uso de múltiplos antimicrobianos, engasgos com cianose durante amamentação, sem histórico de alergias, nódulo no local de aplicação da vacina BCG medindo cerca de 0,5cm, mas sem cicatriz, baixa contagem linfocitária (381uL, VR: 5400-10400) e de imunoglobulinas séricas para grupo etário: IgM <21mg/dL (VR: 25-100), IgG <140mg/dL (VR: 200-700), IgA<15mg/dL (VR: 4-80) e IgE <2UI/mL (VR até 52). Tem em sua história familiar um irmão falecido aos quatro meses de idade, em decorrência de infecção respiratória, tem pais hígidos e não consanguíneos.

Trabalho Científico - Relato de Caso

Área: Dismorfologia e Displasias Esqueléticas

206 - ICTIOSE ARLEQUIM: ESTRATÉGIAS DE MANEJO MULTIDISCIPLINAR EM CASO NEONATAL GRAVE.

NAYANA MARQUES VIDAL (HOSPITAL INFANTIL ALBERT SABIN), FLORA MÈRE LÚCIO (HOSPITAL INFANTIL ALBERT SABIN), WALLACE WILIANS MEIRELES DA SILVA (HOSPITAL INFANTIL ALBERT SABIN), MARCUS VINICIUS OLIVEIRA DE MELLO (HOSPITAL INFANTIL ALBERT SABIN), ANTÔNIO CAVALCANTI DE BARROS WANDERLEY NETO (HOSPITAL INFANTIL ALBERT SABIN), CLAUDIA MACIEL BRITO AGUIAR DE ARRUDA (HOSPITAL INFANTIL ALBERT SABIN), ANA GLORIA VALE DE MELO (HOSPITAL INFANTIL ALBERT SABIN), MADNA AVELINO SILVA (HOSPITAL INFANTIL ALBERT SABIN), THIAGO DO VALE MACHADO (HOSPITAL INFANTIL ALBERT SABIN), ERLANE MARQUES RIBEIRO. (HOSPITAL INFANTIL ALBERT SABIN)

Bebê Arlequim é uma forma rara e grave da ictiose congênita de herança autossômica recessiva que causa uma hiperqueratinização da pele, podendo causar óbito neonatal. Objetivamos apresentar um caso atendido no Serviço de Referência de Doenças Raras, enfatizando a importância do tratamento multidisciplinar e a construção de um protocolo para manejo clínico. Menina, RNPT nasceu com 34s 6d, peso=2.188g, APGAR 9/9, fruto da primeira gestação de pais consanguíneos. Na gestação houve diabetes gestacional, hipertireoidismo e ruptura prematura de membranas, evoluindo para parto cesáreo em hospital secundário e transferida para suporte neonatal em hospital terciário, público e de referência em doenças raras. Avaliada por equipe de genética em UTI neonatal, observou-se múltiplas placas espessas com fissuras profundas na pele, ectrópio bilateral, eclábio e necrose de dedos de mãos e pés. Houve necessidade de suporte respiratório em ventilação mecânica, fez uso de antibiótico de largo espectro, cuidados intensivos para infecção neonatal e atendimento por equipe multidisciplinar com pediatra, estomatoterapeuta, dermatologista, cirurgião infantil, geneticista, paliativista, porém faleceu após 7 dias por septicemia. Foi feito aconselhamento genético com risco de recorrência de 25% para a prole do casal. A paciente usou lubrificação ocular, emolientes para pele e pela gravidade do caso foi decidido por não realizar a cirurgia de amputação dos dedos necrosados. Não conseguimos realizar teste molecular por problemas técnicos.

Trabalho Científico - Relato de Caso

Área: Erros Inatos do Metabolismo e Triagem Neonatal

207 - DOENÇA DE FABRY SIMULANDO NEFRITE LÚPICA: RELATO DE CASO E DESAFIO DIAGNÓSTICO

ANNA KAROLINNE NASCIMENTO (APAE), MARIA GORETTI POLITO (HOSPITAL DO RIM DE GOIANIA), THAIS BOMFIM TEIXEIRA (APAE), RAFFAEL ZATARIN (APAE), ILANA DE FREITAS PINHEIRO (APAE), JOÃO VICENTE DA SILVA (APAE), FERNANDA CHRISTINA ARANTES DE CARVALHO GOYA (APAE), AMANDA CAETANO BOLONHINI (APAE), NERIANE NUNES MENDONÇA DA SILVA (APAE), RUAMA SILVA DE QUEIROZ (APAE), ANNA CLARA ELIAS FERREIRA (APAE), FERNANDA MORAES DA SILVA (APAE), ÉRICA RODRIGUES DIAS (APAE), EDNEIA GONÇALVES SILVEIRA NOGUEIRA (APAE)

A Doença de Fabry é uma doença genética rara ligada ao X, classificada como uma doença de depósito lisossomal, causada por deficiência ou ausência da enzima alfa-galactosidase A. Nas formas de início tardio ou atenuadas em mulheres heterozigotas, frequentemente apresenta um curso clínico insidioso e inespecífico, o que contribui para o atraso no diagnóstico significativo. Manifestações como proteinúria, fadiga, artralgia, sintomas neurológicos inespecíficos e lesões cutâneas podem mimetizar doenças autoimunes sistêmicas, particularmente o Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), especialmente em pacientes do sexo feminino, onde a variabilidade fenotípica é maior.Este caso refere-se a uma paciente do sexo feminino, de 49 anos, filha de casal não consanguíneo e mãe de 2 filhos do sexo masculino. Em 1999 apresentou astenia importante, edema em MMII, com aumento de volume urinário, proteinúria nefrótica, urina tipo 1 telescopada, FAN/1280 e ANCA negativo. Solicitou-se uma biópsia renal no mesmo ano e a mesma acusou apresentou-se com membranoproliferativa e IF rica (IgM 3+, IgG 2+, IgA 1+, Clq 3+ e C3 3+). Na época recebeu o diagnóstico de LES, com tratamento padrão. Desde 2010 evoluiu sem imunossupressão com FR estável, proteinúria~1,5g/dia,sem leucocitúria e hematúria, marcadores inflamatórios e complemento normal, HAS de consultório/IECA. Diante do quadro clínico, em 2024 foi realizada uma nova biópsia renal que trouxe como resultado: achados ultra estruturais compatíveis com nefropatia relacionada à Doença de Fabry. Para confirmação do diagnóstico, fez o sequenciamento do gene GLA, que apresentou o seguinte achado: GLA, c.1088G>A, p.Arg365His), em heterozigose, classificada como patogênica. Foi realizada a análise de variantes dos 2 filhos e somente um é portador da mesma variante. Após a confirmação diagnóstica, a paciente foi orientada e iniciou-se o tratamento disponível preconizado em PCDT específico para Doença de Fabry e deve manter acompanhamento regular.

Trabalho Científico - Original

Área: Erros Inatos do Metabolismo e Triagem Neonatal

208 - MISDIAGNOSED OR UNDERDIAGNOSED? ENPP1 AND ABCC6 DEFICIENCY CARRIER FREQUENCY IN A COHORT OF BRAZILIAN PATIENTS

CHARLES LOURENCO (FACULDADE DE MEDICINA DE SAO JOSE DO RIO PRETO (FAMERP)), DANIELA AGUIAR (FACULDADE DE MEDICINA DE SAO JOSE DO RIO PRETO (FAMERP)), REGINA ALBUQUERQUE (FACULDADE DE MEDICINA DE SAO JOSE DO RIO PRETO (FAMERP)), AMADEU QUEIROZ (FACULDADE DE MEDICINA DE SAO JOSE DO RIO PRETO (FAMERP))

Ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 1 (ENPP1, OMIM 173,335) is a transmembrane protein responsible for cleaving ectonucleotides, predominantly adenosine triphosphate (ATP), to generate adenosine monophosphate (AMP) and pyrophosphate (PPi). ENPP1 Deficiency can result in two main phenotypes: Generalized Arterial Calcification of Infancy (GACI, OMIM 208,000) which is characterized by ectopic mineralization, particularly along the internal elastic lamina of large and medium-sized arteries, as well as periarticular calcification, and Autosomal Recessive Hypophosphatemic Rickets Type 2 (ARHR2, OMIM 613,312) in those who survive GACI, or in individuals who never had clinical cardiovascular manifestations. In 9% of cases, GACI results from biallelic inactivating variants in ABCC6, which encodes a plasma membrane transporter highly expressed in the liver, biallelic variants in ABCC6 typically cause pseudoxanthoma elasticum (PXE), a disorder characterized by calcification and fragmentation of elastic fibers in the skin, retina, and cardiovascular system.To investigate the frequency of two genes connected to overlapping disorders on a cohort of patients under investigation of genetic connective disorderRetrospective cohort study of 1254 patients referred to a National Center for Rare Connective Disorders in Brazil. All patients underwent genetic tests with two customized Next Generation Sequencing (NGS) panels for skeletal dysplasias and inherited connective diseases.Overall, pathogenic variants were detected in 6% patients, no difference in ABCC6 prevalence for male or female, although the variants in ENPP1 deficiency were only found in male patients. A carrier frequency for ENPP1 1 in 440 individuals with suspicion of bone/connective disease and for ABCC6 1 in 89 individuals submitted for NGS studies. Different from other studies performed in a non-selected population, our study had phocus in evaluating a targeted cohort of Brazilian patients with features of a connective/metabolic bone disorder Our study is the first frequency analysis of GACI and PXE gene variants in Brazilian population, suggesting that ABCC6 and GACI variants frequency may be higher than previously expected and many patients are still underdiagnosed.

Trabalho Científico - Original

Área: Erros Inatos do Metabolismo e Triagem Neonatal

209 - EPIDEMIOLOGIA DA DOENÇA DE POMPE NO DISTRITO FEDERAL: DIAGNOSTICADOS POR MEIO DA TRIAGEM NEONATAL DO SERVIÇO DA SECRETARIA DE SAÚDE DO DISTRITO FEDERAL.

ANA CÉLIA COSTA MATOS SILVA (FUNDAÇÃO DE ENSINO E PESQUISA EM CIÊNCIAS DE SAÚDE), ROMINA SOLEDAD HEREDIA (SECRETARIA DE SAÚDE DO DISTRITO FEDERAL), ARTHUR FERREIRA SABIÁ (FUNDAÇÃO DE ENSINO E PESQUISA EM CIÊNCIAS DE SAÚDE), MATHEUS CAVALCANTI MUNIZ (FUNDAÇÃO DE ENSINO E PESQUISA EM CIÊNCIAS DE SAÚDE), LUYSA MIRELLA BORGES SILVA FERREIRA (FUNDAÇÃO DE ENSINO E PESQUISA EM CIÊNCIAS DE SAÚDE), CLARA RORIZ FERNANDES REPUBLICANO (FUNDAÇÃO DE ENSINO E PESQUISA EM CIÊNCIAS DE SAÚDE), ARTUR TEMIZIO OPPELT RAAB (FUNDAÇÃO DE ENSINO E PESQUISA EM CIÊNCIAS DE SAÚDE), LOURENÇO LEITE EVANGELISTA DOS SANTOS (SECRETARIA DE SAÚDE DO DISTRITO FEDERAL), LÍVIA CARNEIRO MATOS AVELINO (SECRETARIA DE SAÚDE DO DISTRITO FEDERAL), NATÁLIA VELASCO NOLETO (SECRETARIA DE SAÚDE DO DISTRITO FEDERAL), GERSON SILVA CARVALHO (SECRETARIA DE SAÚDE DO DISTRITO FEDERAL), FABRÍCIO MACIEL SOARES (SECRETARIA DE SAÚDE DO DISTRITO FEDERAL), GABRIELLE ROOS DIEHL (SECRETARIA DE SAÚDE DO DISTRITO FEDERAL)

O Programa Nacional da Triagem Neonatal (PNTN) visa o diagnóstico precoce de doenças tratáveis. No Distrito Federal, a Lei Distrital 4.190/08, institui que o teste seja realizado na alta hospitalar e a Lei 6.382/19, incorporou as doenças lisossomais. A doença de Pompe é um erro inato do metabolismo do grupo das doenças lisossomais, é dividida em dois tipos: doença de Pompe de início infantil (IOPD), possui início dos sintomas no 1º ano de vida com cardiopatia, e doença de Pompe de início tardio (LOPD) que tem início após o 1º ano de vida, ou que não apresente cardiopatia durante o primeiro ano. A prevalência é de 1:14000 em afro-americanos, mas chega a 1:100000 nos europeus. A triagem é realizada por dosagem da atividade enzimática alfa-glicosidase acida (GAA) em sangue impregnado em papel filtro e o diagnostico por atividade enzimática nos leucócitos ou por testes genéticos. A IOPD cursa com hipotonia, retardo do crescimento, desconforto respiratório e cardiomiopatia hipertrófica, e a LOPD com fraqueza muscular proximal e insuficiência respiratória. Laboratorialmente apresenta elevação da creatina quinase (CK), elevação de tetrassacarídeo de glicose urinário (Glc4). A doença possui tratamento com terapia de reposição enzimática.Avaliar a epidemiologia da doença de Pompe no DF a partir da triagem neonatal e comparar com literatura.Foi realizado um estudo analítico retrospectivo de coorte com dados da triagem neonatal do DF entre 2023 e 2024 e comparado com dados da literatura.Entre os anos avaliados, realizaram 68100 coletas, dos pacientes que nasceram no Sistema Único de Saúde no DF. Aqueles nascidos em 2023, 18 pacientes foram convocados para consulta, sendo que destes, 2 perderam o acompanhamento antes do confirmatório, 14 tiveram alta após descartar doença, 1 confirmou para LOPD e 1 mantém acompanhamento para LOPD por variante de significado incerto (VUS). Entre nascidos em 2024, 17 chamados para consulta, 13 tiveram alta, 1 confirmou para IOPD, e está em tratamento, e 3 mantêm acompanhamento para LOPD por VUS. Aqueles com presença de VUS para LOPD estão sendo acompanhados com dosagem de Glc4 seriado, exames de bioquímica, além de avaliação de variante.O objetivo da triagem neonatal é detectar possíveis doenças graves em tempo hábil para intervenção, portanto, a paciente em tratamento para IODP mostra a importância da triagem neonatal. Porém, é observado uma necessidade de estabelecer um fluxo de seguimento para os triados para doenças com início tardio.

Trabalho Científico - Original

Área: Oncogenética

210 - INVESTIGAÇÃO MOLECULAR E CORRELAÇÃO GENÓTIPO-FENÓTIPO EM PACIENTES COM NEUROFIBROMATOSE TIPO 1

RAQUEL RODRIGUES LOIOLA (A.C.CAMARGO CANCER CENTER), SABRINA DOS SANTOS PINHO COSTA (A.C.CAMARGO CANCER CENTER), VIVIANE SONAGLIO (A.C.CAMARGO CANCER CENTER), DIOGO CORDEIRO DE QUEIROZ SOARES (A.C.CAMARGO CANCER CENTER), GIOVANA TARDIN TORREZAN (A.C.CAMARGO CANCER CENTER)

A neurofibromatose tipo 1 (NF1) é uma doença autossômica dominante resultante de variante germinativa herdada ou de variantes patogênicas de novo no gene supressor de tumor NF1. Indivíduos com NF1 podem manifestar amplo espectro fenotípico, incluindo predisposição a tumores benignos e malignos. Existem milhares de variantes germinativas descritas para NF1, mas apenas 6 correlações genótipo-fenótipo são bem estabelecidas. Em vista disso, fazem-se necessárias investigações adicionais para relações genótipo-fenótipo. No Brasil, há poucos estudos sobre os aspectos clínicos e moleculares da NF1.Este estudo tem como objetivo caracterizar molecularmente pacientes brasileiros com NF1, correlacionando achados genéticos e clínicos.Para isso, será realizado o sequenciamento de painel germinativo de DNA contendo os genes NF1, NF2 e SPRED1 em cerca de 50 indivíduos com critérios clínicos de NF1 e um levantamento de dados clínicos e genéticos de pacientes retrospectivos. Pacientes com resultados negativos no teste genético germinativo serão investigados para mosaicismo genético por meio de sequenciamento de amostras tumorais e para variantes genéticas raras através do sequenciamento de RNA constitutivo.Até o momento, mediante ao levantamento de bancos de dados institucionais, foram identificados 94 pacientes potencialmente elegíveis para o estudo. Destes, 27 estão em tratamento com selumetinibe, 22 apresentam resultados prévios de testes genéticos e 19 possuem material de leucócito armazenado em biobanco da instituição. Dentre os 22 pacientes com teste genético, 19 apresentaram variantes germinativas patogênicas (VGP) em NF1, 1 apresentou variante de significado clínico incerto (VUS) em NF1 e 2 apresentaram resultado negativo, sendo esses últimos 3 casos elegíveis para investigação de mosaicismo e de análise de RNA constitutivo. Para os 17/19 pacientes com VGPs, foi obtido detalhamento da variante encontrada, sendo identificadas 16 variantes únicas (somente a variante NF1 NM_001042492.3 c.1756_1759del, p.(Thr586Valfs*18) ocorreu em 2 pacientes). A maioria das variantes (9/18) foram indels frameshift, 2 foram variantes em sítio de splice, 3 missenses, 2 stopcodons e 2 deleções completas do gene NF1. Além disso, aproximadamente um terço dos pacientes apresentou histórico de outros tumores além de neurofibromas comuns (1 tumor maligno da bainha do nervo periférico, 2 cânceres de mama e 3 gliomas do nervo óptico). Pouco mais de 1/3 desses pacientes foram diagnosticados com neurofibroma plexiforme. A mediana da idade dos pacientes é de 27 anos, com as idades variando entre 2 e 66 anos.A correlação genótipo-fenótipo poderá contribuir para um diagnóstico mais preciso e um manejo clínico mais eficaz da NF1, aprimorando o conhecimento sobre a doença e resposta a terapias e, potencialmente, influenciando estratégias terapêuticas e de aconselhamento genético.

Trabalho Científico - Original

Área: Erros Inatos do Metabolismo e Triagem Neonatal

211 - DOSAGEM DE THCY EM PAPEL-FILTRO: NOVA PERSPECTIVA PARA TRIAGEM E MONITORAMENTO DA HOMOCISTINÚRIA CLÁSSICA

FERNANDA MEDEIROS SEBASTIÃO (HOSPITAL DE CÍNICAS DE PORTO ALEGRE), KRISTIANE MICHELIN TIRELLI (HOSPITAL DE CLINICAS DE PORTO ALEGRE), PATRICK IGNACIO DUTRA (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), JULIANA FONTANA (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), FRANCIELE CABRAL PINHEIRO (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), TIAGO FRANCO DE OLIVEIRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE), IDA VANESSA DOEDERLEIN SCHWARTZ (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE)

Em 2022, a Lei nº 14.154 ampliou o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) no Brasil, contemplando doenças como a Homocistinúria Clássica (HCU). A HCU é um erro inato do metabolismo que resulta em aumento da homocisteína total (tHcy), podendo causar complicações vasculares, oftalmológicas e neurológicas se não diagnosticada precocemente. Hoje, a triagem baseia-se na dosagem de metionina (Met), cuja sensibilidade e especificidade são limitadas, favorecendo o subdiagnóstico. Desenvolver uma alternativa para a triagem da HCU em amostras de sangue impregnado em papel filtro (SIPF), reduzindo a taxa de falsos negativos. Etapa 1: quantificação de tHcy pelo método ´padrão-áureo" [plasma, espectrometria de massas em tandem (MS/MS)] em amostras de controles positivos (CP, n=25) e negativos (CN, n=25). Etapa 2: quantificação de tHcy em SIPF utilizando MS/MS nas mesmas amostras do grupo 1. Etapa 3: quantificação de tHcy em 9.000 amostras de pacientes da triagem neonatal com Met normal.(referentes à etapa 1): o Grupo CP (n=25) apresentou uma média de idade de 24,7 anos (2-49 anos) e de tHcy de 142,8 µmol/L (17,8–432,3 µmol/L, VR= 5-15 µmol/L), sendo assim distribuído: 18 pacientes com HCU (F=06, M=15, média tHcy 178 µmol/L) e 3 pacientes com CblC (todos do sexo masculino, média tHcy 33,8 µmol/L), todos em tratamento, e 1 paciente com deficiência parcial de MTHFR (sexo masculino, média tHcy 18,6 µmol/L). Grupo CN (n=25), com média de idade de 24,7 anos (8-73 anos) e de tHcy de 7,6 µmol/L (1,4–13,2 µmol/L), incluindo 13 pacientes com doença de Gaucher (F=06, M=07, média tHcy 7,5 µmol/L) e 12 com fenilcetonúria (F=05, M=07, média tHcy 7,7 µmol/L). As etapas 2 e 3 estão em andamento. Nossos dados confirmam a ocorrência de hiperhomocisteinemia na Homocistinúria Clássica, MMA e deficiência parcial de MTHFR, mesmo sob tratamento. Conforme esperado, a deficiência parcial de MTHFR e a MMA apresentaram hiperhomocisteinemia leve a moderada, enquanto a HCU mostrou níveis marcadamente elevados. Níveis normais de tHcy foram observados em pacientes com doença de Gaucher e Fenilcetonúria.

Trabalho Científico - Original

Área: Oncogenética

212 - CARACTERIZAÇÃO MOLECULAR DE SÍNDROMES RARAS EM PACIENTES COM CONDROSSARCOMAS

MARIANA AMÉLIA SILVA DE SOUZA (A.C.CAMARGO CANCER CENTER), NATHÁLIA DE ANGELIS DE CARVALHO (A.C.CAMARGO CANCER CENTER), FELIPE D´ALMEIDA COSTA (A.C.CAMARGO CANCER CENTER), FERNANDO AUGUSTO BATISTA CAMPOS (A.C.CAMARGO CANCER CENTER), SUELY AKIKO NAKAGAWA (A.C.CAMARGO CANCER CENTER), DIRCE MARIA CARRARO (A.C.CAMARGO CANCER CENTER), GIOVANA TARDIN TORREZAN (A.C.CAMARGO CANCER CENTER)

Os condrossarcomas (CS) são tumores ósseos raros e heterogêneos que podem ter origem secundária a partir de tumores cartilaginosos benignos preexistentes. Nestes casos, podem estar associados à encondromatose observada na doença de Ollier (DO) e na síndrome de Maffucci (SM)- com hemangiomas-, ou à osteocondromas múltiplos, na exostose múltipla hereditária (EM). DO e SM são síndromes raras de predisposição tumoral não hereditárias, com risco de transformação maligna para CS (40% e >50%, respectivamente), geralmente associadas a mutações somáticas pós-zigóticas de mosaicismo nos genes IDH1 e IDH2 (~80% dos casos). A EM é uma condição hereditária autossômica dominante causada por variantes germinativas patogênicas em EXT1 e EXT2 (70–94% dos casos), com risco de malignização estimado em 3,9%.O objetivo do estudo é caracterizar alterações somáticas e germinativas em pacientes com essas síndromes raras, correlacionando-as ao fenótipo clínico e à transformação maligna para CS.A presença das síndromes foi investigada em uma coorte de 168 casos de CS do A.C.Camargo Cancer Center. Os dados clínicos dos pacientes foram obtidos através de prontuário eletrônico. A análise germinativa de 23 pacientes foi previamente realizada em painel multigenes para predisposição ao câncer (Carvalho et al., 2023, PMID: 37536918). Foram utilizados DNA de tumor disponíveis no Biobanco do A.C.Camargo Cancer Center. As mutações hotspot em IDH1 (R132) e IDH2 (R172) foram analisadas por PCR multiplex e sequenciamento de nova geração (NGS) na plataforma Ion S5, com análise no software IGV e avaliação da frequência alélica da variante (VAF). Os casos negativos seguirão para o painel Oncomine Comprehensive Assay Plus (OCAPlus), que avalia 517 genes e biomarcadores somáticos ou para sequenciamento de exoma.Foram identificados 10 pacientes com diagnóstico de CS grau 1 ou 2, ou diagnóstico incerto entre encondroma e CS: 5 com EM, 3 com DO e 2 com SM. A idade média ao diagnóstico foi de 31 anos, 50% dos pacientes eram mulheres, 2 tiveram recidiva local e nenhum desenvolveu metástase. Entre os casos de EM, 3 apresentavam variantes germinativas patogênicas (2 em EXT2 e 1 em EXT1), os outros 2 tinham somente diagnóstico clínico e todos foram negativos para IDH1/2. O sequenciamento hotspot identificou mutações IDH1 R132 em 2 pacientes com DO (VAF 12% e 39%) e IDH2 R172 em 1 (VAF 5%). Entre os com SM, 1 apresentou IDH1 R132 (VAF 5%) e outro foi negativo. A análise genômica somática segue em andamento para o caso negativo para IDH.Nossos achados contribuem para a caracterização genômica de síndromes raras de tumores cartilaginosos e ajudarão a ampliar a compreensão dos mecanismos moleculares envolvidos no seu desenvolvimento e transformação maligna.

Trabalho Científico - Original

Área: Tecnologias Ômicas

213 - IDENTIFICAÇÃO DE VARIANTES EM ARID1B E ARID2 EM PACIENTES COM SUSPEITA CLÍNICA DE WILLIAMS-BEUREN

LETICIA CASSIMIRO BATISTA (INSTITUTO DE BIOCIÊNCIAS DE BOTUCATU-UNESP), ÉRIKA CRISTINA PAVARINO (FACULDADE DE MEDICINA DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO), ENY MARIA GOLONI BERTOLLO (FACULDADE DE MEDICINA DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO), DEISE DEISE HELENA DE SOUZA (INSTITUTO DE BIOCIÊNCIAS DE BOTUCATU-UNESP), DANILO MORETTI-FERREIRA (INSTITUTO DE BIOCIÊNCIAS DE BOTUCATU-UNESP), SARAH H.ELSEA (BAYLOR COLLEGE OF MEDICINE)

A síndrome de Coffin-Siris (SCS) (Coffin Siris, 1970) é uma condição genética rara caracterizada por atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, dismorfismos faciais e hipoplasia da falange distal do quinto dedo. Já a síndrome de Williams-Beuren (SWB) resulta da deleção hemizigótica em 7q11.23 e apresenta alterações cardiovasculares, perfil cognitivo típico e dismorfismos faciais.Esclarecer o diagnóstico de pacientes com suspeita clínica de SWB, mas com resultados negativos nos exames de FISH e MLPA.Foi realizado o sequenciamento do exoma completo de dois pacientes utilizando a plataforma Illumina NovaSeq 6000 (configuração NovaSeq 2x150 bp S4 lane), com alinhamento ao genoma de referência GRCh38. As análises revelaram variantes em genes do complexo SWI/SNF: no caso 1, a mutação NM_001374828.1:c.5715dup (p.Lys1906Ter) no éxon 20 do gene ARID1B, e no caso 2, a mutação NM_152641.4:c.103A>T (p.Lys35Ter) no éxon 2 do gene ARID2. Ambas são variantes provavelmente patogênicas associadas à SCS. A análise do exoma permitiu o diagnóstico de SCS tipo 1 e tipo 6 nos casos avaliados, excluindo SWB. A sobreposição dos sinais clínicos entre as síndromes de Williams-Beuren e Coffin-Siris evidencia a importância do diagnóstico diferencial, ressaltando que a investigação genômica é essencial quando há suspeita clínica, especialmente se os resultados do FISH e do MLPA forem negativos para SWB.

Trabalho Científico - Original

Área: Avaliação de Tecnologias em Saúde

214 - LOW-COST GENETIC SCREENING FOR AADC DEFICIENCY: APPLICATION OF NANOPORE SEQUENCING

JULIANA SANTANA DE CURCIO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS), LIVIA DO CARMO SILVA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS), DIEGO MICHEL FERNANDES (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS), LUIZ MOREIRA PEREIRA NETO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS), IGOR MARQUES CESÁRIO CALASSA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS), SILVA MARIA SALEM IZACC FURLANETO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS), ELISÂNGELA DE PAULA SILVEIRA8208,LACERDA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS)

Aromatic L-amino acid decarboxylase (AADC) deficiency is a rare genetic disorder caused by mutations in the DDC gene. Symptoms typically appear in the neonatal period and include poor sucking, feeding difficulties, ptosis, lethargy, hypothermia, hypotension, and neurological and motor dysfunctions. In the absence of effective pharmacological treatment, life expectancy is usually reduced. Diagnosis is often delayed and may be mistaken for other neurological conditions, such as cerebral palsy, especially due to reliance on invasive methods like cerebrospinal fluid (CSF) analysis.In this context, the aim of this study was to validate a genetic screening method for the identification of pathogenic variants in the DDC gene using the MinION platform.Blood samples from eight patients presenting clinical signs compatible with AADC deficiency were analyzed. These patients were referred by the HEMU and HC hospitals in Goiás, which performed screening based on defined clinical inclusion and exclusion criteria for suspected cases of the syndrome. Genomic DNA was extracted using the Flexigene R DNA Kit. The DDC gene was amplified using two pools of primers covering the entire gene region. PCR reactions were carried out with Long TAQ DNA Polymerase (Uniscience), using 90 ng/956,L of DNA per reaction. PCR products were visualized on agarose gel, quantified, and approximately 250 fmol of each sample were used for sequencing on the MinION platform.All samples showed an amplicon of approximately 10 kb on agarose gel. The average coverage obtained with pool 1 was 100×, while pool 2 had an average coverage of around 50×. One of the samples was known to be positive for a pathogenic mutation in the DDC gene, previously identified by next-generation sequencing (NGS) using the Illumina platform. This sample carried the variant DDC c.1040G>A p.(Arg347Gln), located near the highly conserved splice donor site of exon 11, previously described as pathogenic (Verbeek et al., 2007, Barth et al., 2012, Montioli et al., 2014). This sample was used as a positive control to compare the results obtained with the MinION and Illumina platforms, showing high concordance between the methods.Despite moderate coverage in some samples, the mutation was successfully identified, demonstrating the effectiveness of the approach. The use of MinION proved to be not only technically feasible but also substantially more cost-effective, reinforcing its potential for neonatal screening and genetic diagnosis of rare diseases such as AADC deficiency.

Trabalho Científico - Relato de Caso

Área: Erros Inatos do Metabolismo e Triagem Neonatal

215 - THE DIAGNOSTIC ODISSEY OF A ML II PHENOCOPY: THE FIRST WESTERN PATIENT WITH LYSET DEFICIENCY

FERNANDA SPERB LUDWIG (UFRGS), TACIANE ALEGRA (CHILDREN´S HEALTH IRELAND), LEONARDO MARTINELLO DA ROSA (UFRGS), NATANIEL FLORIANO LUDWIG (UFRGS), RENATA VOLTOLINI VELHO (DEPARTMENT OF GYNECOLOGY CHARITÉ WITH CENTER OF ONCOLOGICAL SURGERY), IDA VANESSA DOEDERLEIN SCHWARTZ (ENDOMETRIOSIS RESEARCH CHARITÉ)

The LYSET gene (TMEM251, OMIM619332) discovered in 2021 codify the transmembrane protein 251 that regulates the lysosome biogenesis by activating the mannose-6-phosphate (M6P) pathway. DMAN is an autosomal recessive ultrarare and severe progressive skeletal dysplasia with coarse facies, distended abdomen, short stature and severe physical disability, a phenocopy of mucolipidosis II/III (ML) caused by variants in LYSET gene. Only two homozygous variants were associated to DMAN diasease in 8 reported cases - 5 Pakistani and 3 Iranians. A female patient, daughter of non-consanguineous parents, born in 2008, had hand contractures and typical face since 5 months old. Clinically diagnosed at 2 years old with contractures and joint limitations in hands, feet and shoulder. Cardiac auscultation revealed systolic murmur and echocardiogram showing thickening of mitral and aortic valves, those with mild regurgitation, but without hemodynamic effect. It was also observed functional tricuspid regurgitation. Biochemical analizes were performed to investigate the clinical suspicion of ML. Eight different enzymatic activities presented increased levels in plasma and one normal level in leukocytes. Thin-layer chromatography, dosage of GAGs and OLS/SOLS chromatography in urine detected abnormal sialic acid profile and normal GAGs in urine. These results suggested the diagnosis of ML II. Sanger sequencing and aCGH were negative to variants in GNPTAB and GNPTG. Exome was performed and no suspicious variants were detected, however the LYSET gene had not yet been discovered. In an effort to reanalyze the patient with more advanced methods and knowledge, the whole genome was recently realyzed presenting the homozygous nonsense variant NM_001098621.4:c.112C>T (p.Gln38Ter) in LYSET gene. The variant is not predicted to undergo nonsense mRNA decay (NMD), however, the gene was recently discovered and its mechanism of pathogenicity is still being established.

Trabalho Científico - Original

Área: Erros Inatos do Metabolismo e Triagem Neonatal

217 - DIAGNOSTIC UTILITY OF THE MULTIGENE PANEL IN HEPATIC GSDS: UPDATE OF A BRAZILIAN COHORT

FERNANDA SPERB LUDWIG (UFRGS), FABIANO POSWAR (HCPA), IDA VANESSA DOEDERLEIN SCHWARTZ (UFRGS)

Hepatic glycogen storage diseases (GSD) are a group of rare genetic disorders in which glycogen cannot be metabolized to glucose in the liver because of enzyme deficiencies along the glycogenolytic pathway. GSDs are recognized diseases that can occur without the full spectrum, and with overlapping in symptoms.To present an update the of the Brazilian Hepatic GSD cohort genomically investigated by our group. 145 GSD patients were included (125 have been previously reported). Patients had clinical diagnosis of GSD and were analyzed by a multigene panel in Ion Torrent platform.In the update cohort (n= 20 patients), 15 variants were identified. The most frequent GSD was type Ia (n=10), followed by Ib (n=8), GSDIXa (n=1) and GSDIXb (n=1). Considering the complete cohort, the most frequent GSD was Ia (n=63/145), followed by Ib (n=31/145). The most frequent variants were p.Arg83Cys (n=48/250) and p.Gln347* (19/250) in G6PC gene, and p.Leu348Valfs (27/250) in SLC37A4 gene. Molecular diagnosis of hepatic GSDs is an important step in the characterization of different forms of these diseases with similar clinical symptoms, avoiding hepatic biopsy and speeding results.

Trabalho Científico - Original

Área: Tecnologias Ômicas

218 - WHOLE-EXOME SEQUENCING ANALYSIS AND OLIGOGENIC INHERITANCE INVESTIGATION IN A BRAZILIAN FAMILY WITH A RARE NR5A1 VARIANT

FELIPE RODRIGUES DE OLIVEIRA (FCM-UNICAMP), GEOVANA CARDOSO-DE-ASSIS (PUC-CAMPINAS), MARICILDA PALANDI DE MELLO (CBMEG-UNICAMP), ANDRÉA TREVAS MACIEL-GUERRA (FCM-UNICAMP), MARA SANCHES GUARAGNA (FCM-UNICAMP), GIL GUERRA-JUNIOR (FCM-UNICAMP), HELENA FABBRI-SCALLET (FCM-UNICAMP)

Differences of sex development (DSD) comprise heterogeneous congenital conditions with atypical chromosomal, gonadal, or anatomical features. Given that a same genetic variant may sometimes lead to distinct DSD phenotypes, the involvement of multiple variants in more than one gene has been proposed. Next-generation sequencing (NGS) has highlighted the potential of oligogenic inheritance in cases lacking a monogenic explanation.To investigate a potential oligogenic inheritance pattern in a Brazilian family harboring a previously known NR5A1 pathogenic variant, through whole exome sequencing (WES).WES was performed on the proband and his father using the XGEN IDT Exome v2 library and NovaSeq 6000 (Illumina). Reads were aligned to GRCh38 via BWA, and variants were called with DeepVariant and filtered for MAF<0.001 (gnomAD v4.1.0) and CADD>20. Analysis was performed via Franklin (QIAGEN), using an in-house DSD gene panel and genes described in the Human Phenotype Ontology database. Oligogenic interaction was explored using the Oligogenic Resource for Variant Analysis (ORVAL) software. STRING and JASPER/FIMO software´s were used to determine protein interactions and motif identification, respectively.The NR5A1 variant c.938G>A was identified in five members of a Brazilian family: the proband and his first cousin, both diagnosed with 46,XY partial gonadal dysgenesis (PGD), the proband´s father and paternal aunt, absent of clinical signs for DSD and ovarian insufficiency, respectively, and the proband´s paternal grandmother, with primary ovarian insufficiency. WES revealed seven rare heterozygous variants, present only in the proband and absent in his unaffected father, in the genes ALK, KLHL40, SRCAP, SOX18, IRX6, CDKN1B, and TBX1. The strongest interaction predicted by ORVAL was between NR5A1 and SOX18 variants (median score: 0.97). While STRING showed no protein-protein interaction, JASPAR and FIMO identified four high-confidence binding sites (p<0.001) in the NR5A1 promoter, suggesting SOX18 may bind and act as a transcription factor.This novel familial case highlights the phenotypic diversity associated with NR5A1. Establishing a definitive molecular diagnosis in conditions driven by oligogenic inheritance is challenging. Functional studies could clarify if the SOX18 variant interferes with NR5A1 transcriptional activity. WES analysis provides valuable insights into the genetic background of these individuals and unravel the possibility of a synergistic effect between variants in genes involved in sex and gonadal development.

Trabalho Científico - Relato de Caso

Área: Neurogenética e Transtornos do Neurodesenvolvimento

219 - TRAJETÓRIA DE UM DIAGNÓSTICO DIFÍCIL: NEURODEGENERAÇÃO POR WDR45 EM ADULTO JOVEM

ANNA KAROLINNE NASCIMENTO (APAE), THAIS BOMFIM TEIXEIRA (APAE), RAFFAEL ZATARIN (APAE), ILANA DE FREITAS PINHEIRO (APAE), JOÃO VICENTE DA SILVA (APAE), ÉRICA RODRIGUES DIAS (APAE), FERNANDA CHRISTINA ARANTES DE CARVALHO GOYA (APAE), AMANDA CAETANO BOLONHINI (APAE), RUAMA SILVA DE QUEIROZ (APAE), FERNANDA MORAES DA SILVA (APAE), NERIANE NUNES MENDONÇA DA SILVA (APAE), ANNA CLARA ELIAS FERREIRA (APAE), JEANIA CHRISTIELIS DAMASCENO DE SOUZA (APAE)

A Neurodegeneração associada à proteína da hélice beta (BPAN), classificada como Neurodegeneração com Acúmulo de Ferro no Cérebro tipo 5 (NBIA 5), é uma doença neurogenética extremamente rara. Desde sua primeira descrição molecular em 2012, o número de casos confirmados tem permanecido baixo, com estimativas populacionais indicando uma prevalência de menos de 1 caso por milhão de indivíduos. A herança ligada ao cromossomo X, associada à letalidade em homens hemizigotos, contribui para sua baixa incidência clínica, restringindo sua ocorrência predominantemente ao sexo feminino.O presente relato de caso refere-se a uma jovem, do sexo feminino, 28 anos, segunda filha de casal não consanguíneo, sem intercorrências na gestação e no parto. Ao nascimento, não observaram dismorfias ou sinais de condições neurológicas. Evoluiu com ADNPM, andou com mais de 2 anos, teve atraso de fala associado. Iniciou investigação com a neuropediatria que introduziu algumas medicações mas seguia sem diagnóstico. Passou por avaliação genética de uma instituição, em 2010 e apresentou os seguintes exames em relatório: cariótipo, triagem para lisossomopatias, EIM, distúrbios de glicosilação, FISH para Síndrome de Angelman, de Smith-Magenis e Southern Blotting para Síndrome do X Frágil: todos negativos. Mantinha quadro clínico, deambulava e falava poucas palavras. Porém, em 2023 iniciou regressão clínica: deixou de deambular, apresentou espasticidade, perdeu 20 kg em 1 ano. Ainda em 2023, evoluiu com crises de ausência, iniciando medicações para controle e atualmente tem tetraparesia espástica severa. Foi solicitado o sequenciamento do exoma que trouxe o seguinte resultado: Gene WDR45, Variante: c.667_684delinsGGAGGCGAAACT, p.(Gln223_Leu228delinsGlyGlyGluThr), em heterozigose, classificada como VUS. O gene WDR45 foi relacionado no OMIM a fenótipos tais como a neurodegeneração com acúmulo de ferro no cérebro tipo 5 (NBIA 5). O quadro é compatível com o fenótipo da paciente, mas está como VUS.

Trabalho Científico - Relato de Caso

Área: Outra

221 - IDENTIFICAÇÃO DE VARIANTES EM WFS1 E KCNJ11 EM DIABETES MONOGÊNICO ATÍPICO: UM RELATO DE CASO

AMANDA FERREIRA ANDRADE (UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO/AFYA), RITIELE BASTOS SOUZA (INSTITUTO OSWALDO CRUZ), DEBORAH SNAIDER (INSTITUTO OSWALDO CRUZ), VERÔNICA MARQUES ZEMBRZUSKI (INSTITUTO OSWALDO CRUZ), IZADORA STHEPHANIE DE ASSIS (INSTITUTO OSWALDO CRUZ), ZILTON FARIAS MEIRA DE VASCONCELOS (INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA), DANIELA PRADO CUNHA (INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA), BRUNA NUNES DA SILVA AGONIGI (INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA), MARÍLIA BERNARDO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO), CAROLINA CABIZUCA (POLICLÍNICA UNIVERSITÁRIA PIQUET CARNEIRO,), ANA CAROLINA PROENÇA DA FONSECA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO), MÁRIO CAMPOS JUNIOR (INSTITUTO OSWALDO CRUZ), GABRIELLA DE MEDEIROS ABREU (INSTITUTO OSWALDO CRUZ)

O MODY (Maturity-Onset Diabetes of the Young) decorre de variantes causais em genes específicos, sendo classificado como uma forma monogênica de diabetes com padrão de herança autossômico dominante, início precoce e disfunção primária das células beta pancreáticas. Com o advento das tecnologias de sequenciamento de nova geração (NGS), tem-se observado um número crescente de diagnósticos de diabetes monogênico com características atípicas, incluindo a ocorrência de alterações em dois genes associados à doença, uma condição denominada MODY digênico.Neste estudo, descrevemos os achados do rastreamento genético de um paciente brasileiro com suspeita de diabetes monogênico. A partir da análise de exoma completo foi desenhado um painel com os 15 genes envolvidos no desenvolvimento do MODY, incluindo também genes sindrômicos previamente relacionados à doença, como WFS1 e MT-TL1, por meio da técnica de sequenciamento completo do exoma, realizado no sequenciador Illumina NovaSeq X. No probando foram identificadas duas variantes em heterozigose nos genes WFS1 e KCNJ11. A variante c.1145T>C, p.(Leu382Pro), localizada no éxon 8 do gene WFS1, em uma região conservada entre diferentes espécies, está registrada no dbSNP (rs942793250), apresenta frequência de 0,04% no banco ABraOM e <0,01% no gnomAD, além de já ter sido previamente associada à síndrome de Wolfram na literatura. Esta variante foi classificada como provavelmente patogênica segundo as diretrizes da ACMG, com base nos critérios PS4, PM1, PP2, PM2, PM5 e PP3. A segunda variante, c.185C>T, p.(Tre62Met), localizada no éxon 1 do gene KCNJ11, também ocorre em uma região altamente conservada, está registrada no dbSNP (rs1057518775), não foi observada no banco ABraOM, apresenta frequência <0,01% no gnomAD e não possui relatos prévios na literatura. Foi classificada como patogênica conforme os critérios da ACMG PS4, PM2 e PP3.

Trabalho Científico - Original

Área: Oncogenética

222 - RECLASSIFICAÇÃO DE VARIANTES DE SIGNIFICADO INCERTO (VUS) EM GENES ASSOCIADOS À SÍNDROME DE CÂNCER DE MAMA E OVÁRIO HEREDITÁRIO (HBOC): ANÁLISE BASEADA EM CRITÉRIOS ACMG/AMP E DADOS POPULACIONAIS BRASILEIROS

BRUNO EDUARDO FEITOSA DO NASCIMENTO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS), PAULA FRANCINETE FAUSTINO DA SILVA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS), REBECA MOTA GOVEIA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS), IGOR MARQUES CESÁRIO CALASSA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS), LUIZ HENRIQUE ALVES COSTA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS), KÉSSILA MACEDO VEIGA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS), ELISÂNGELA DE PAULA SILVEIRA LACERDA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS)

A presença de variantes de significado incerto (VUS) representa um desafio frequente na análise genética de pacientes com suspeita de síndrome de câncer de mama e ovário hereditário (HBOC). A sub-representação de populações miscigenadas em bancos genômicos globais contribui para a dificuldade de classificação adequada dessas variantes, afetando diretamente decisões clínicas e o aconselhamento genético.Reavaliar VUS detectadas em genes de predisposição ao câncer hereditário utilizando critérios ACMG/AMP, dados funcionais preditivos e frequências alélicas em bancos populacionais, com foco em variantes raras na população brasileira.Foram analisados dados genéticos de 105 pacientes com critérios clínicos para HBOC. Foram selecionadas 13 VUS distribuídas entre os genes ATM, BARD1, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CHEK2 e TP53. A reclassificação seguiu os critérios da ACMG/AMP com base em evidências como localização funcional (PM1), ausência ou baixa frequência em bancos (PM2, BA1), predições in silico (PP3, BP4), tipo de alteração (BP1) e dados clínicos disponíveis. As análises utilizaram ClinVar, Varsome, Franklin, ABraOM e gnomAD.Das 13 variantes analisadas, quatro apresentaram critérios suficientes para reclassificação como provavelmente benignas (ex: BRCA2:c.811G>A e BRIP1:c.415T>G). Já a variante TP53:c.472C>T foi considerada provavelmente patogênica por apresentar múltiplos critérios ACMG/AMP (PM1, PM2, PM5, PP3). A ausência ou frequência extremamente baixa das variantes em bancos genômicos reforça sua raridade e destaca a importância da análise contextualizada em populações miscigenadas. As divergências entre as plataformas (ClinVar, Franklin, Varsome) foram discutidas caso a caso.As reclassificações obtidas têm potencial para modificar condutas clínicas e estratégias de rastreamento familiar, beneficiando diretamente o aconselhamento genético e a gestão personalizada dos pacientes. O uso combinado de critérios ACMG/AMP, dados funcionais preditivos e frequência alélica populacional contribui para uma análise mais precisa e adequada à realidade brasileira.

Trabalho Científico - Original

Área: Oncogenética

223 - CLASSIVUS: UMA PLATAFORMA INSTITUCIONAL PARA AUXILIAR NA CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA DE VARIANTES GENÉTICAS ASSOCIADAS AO CÂNCER HEREDITÁRIO

BRUNO EDUARDO FEITOSA DO NASCIMENTO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS), PAULA FRANCINETE FAUSTINO DA SILVA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS), REBECA MOTA GOVEIA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS), IGOR MARQUES CESÁRIO CALASSA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS), LUIZ HENRIQUE ALVES COSTA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS), KÉSSILA MACEDO VEIGA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS), ELISÂNGELA DE PAULA SILVEIRA LACERDA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS)

A aplicação dos critérios da ACMG/AMP para a classificação de variantes genéticas requer interpretação cuidadosa de múltiplas evidências. Embora ferramentas como Varsome e Franklin by Qiagen automatizem essa tarefa, suas limitações incluem baixa personalização e dependência de bancos eurocêntricos. No contexto brasileiro, miscigenado e sub-representado em repositórios genômicos, a padronização local torna-se essencial para reduzir incertezas e orientar condutas clínicas.Desenvolver e validar uma plataforma bioinformática institucional (CLASSIVUS) para sistematizar a classificação de variantes genéticas, com foco especial em VUS (variantes de significado incerto) associadas à síndrome de câncer de mama e ovário hereditário (HBOC).Foram analisadas 13 VUS identificadas em 105 pacientes com perfil clínico compatível com HBOC. As variantes foram previamente classificadas em bancos como ClinVar, Franklin by Genoox, Varsome, ABraOM e gnomAD. Os critérios da ACMG foram aplicados manualmente com base num sistema de pontuação adaptado de Tavtigian et al. (2018). Em paralelo, foi desenvolvida a plataforma CLASSIVUS utilizando FastAPI (Python), SQLite e tecnologias web (HTML/CSS/JS). A ferramenta permite registrar critérios aplicados (ex: PM1, BP4, PP3), justificar cada decisão, armazenar classificações anteriores e gerar relatórios com rastreabilidade.A CLASSIVUS demonstrou alto potencial para sistematizar a análise de variantes, com funcionalidades como: busca por gene, data, usuário, rastreio de variantes recorrentes, e associação de critérios ACMG a cada caso. Das 13 VUS, quatro foram reclassificadas como provavelmente benignas com base em múltiplas evidências integradas (ex: baixa frequência em ABraOM, predição in silico benigna). A plataforma foi capaz de refletir discordâncias entre bancos (ex: TP53 c.472C>T, classificada como patogênica no Varsome e ainda VUS no ClinVar), facilitando decisões clínicas contextualizadas.Além de ser uma ferramenta de apoio à decisão, a CLASSIVUS se configura como uma base de conhecimento genômico da população local. Seu potencial de integração com redes nacionais de genômica clínica destaca seu valor como instrumento estratégico na medicina de precisão no Brasil, especialmente para síndromes hereditárias como HBOC.

Trabalho Científico - Original

Área: Tecnologias Ômicas

225 - MIGRAÇÃO DO FLUXO DE TRABALHO DE SEQUENCIAMENTO PREVIAMENTE VALIDADO DE 4.700 GENES ASSOCIADOS A FENÓTIPOS CLÍNICOS PARA A PLATAFORMA MGI DNBSEQ-G400: DADOS NGS DE ALTA QUALIDADE E CONCORDÂNCIA COM OS RESULTADOS ESPERADOS

NARA DINIZ (SABIN DIAGNÓSTICO E SAÚDE), GUSTAVO BARRA (SABIN DIAGNÓSTICO E SAÚDE), ANDERSON COQUEIRO (SABIN DIAGNÓSTICO E SAÚDE), PEDRO MESQUITA (SABIN DIAGNÓSTICO E SAÚDE), ILÁRIA SGARDIOLI (SABIN DIAGNÓSTICO E SAÚDE), AMANDA LAMAS (SABIN DIAGNÓSTICO E SAÚDE), ROSENELLE BENÍCIO (SABIN DIAGNÓSTICO E SAÚDE), LORENA GAMA (SABIN DIAGNÓSTICO E SAÚDE), LETÍCIA BRITO (SABIN DIAGNÓSTICO E SAÚDE), GABRIELA MEGUERDITCHIAN (SABIN DIAGNÓSTICO E SAÚDE), ALESSANDRA ANDRADE (SABIN DIAGNÓSTICO E SAÚDE), GRACIELA MARTINS (SABIN DIAGNÓSTICO E SAÚDE), RAFAEL JÁCOMO (SABIN DIAGNÓSTICO E SAÚDE), LÍDIA NERY (SABIN DIAGNÓSTICO E SAÚDE)

Os avanços no sequenciamento de nova geração (NGS) aprimoraram significativamente o diagnóstico clínico, permitindo uma análise abrangente de genes associados a diversas doenças hereditárias.Este estudo teve como objetivo transferir o fluxo de trabalho de sequenciamento previamente validado no NextSeq-500 (Illumina, Inc.) para a plataforma DNBSEQ-G400 (MGI Tech Co.), avaliando o desempenho desta em termos de rendimento de dados, qualidade e precisão na identificação de variantes e sua concordância com variantes detectadas no NextSeq-500. A biblioteca de NGS com 12 pacientes (DNA extraído da saliva) foi preparada utilizando o kit xGEN DNA Library Prep e enriquecida com o xGen Inherited Disease Panel V1 (~4.700 genes com associações gene-doença) e o kit Hybridization Capture (Integrated DNA Technologies, Inc.) e sequenciada nas plataformas NextSeq-500 (150 ciclos paired-end) e DNBSEQ-G400 (300 ciclos paired-end). Para o DNBSEQ-G400, as bibliotecas foram convertidas de DNA linear para nanoballs com o kit reagente DNBSEQ™ OneStep DNB Make V4.0. O processamento de dados foi realizado utilizando o Dragen v.4.2.4 na plataforma EMEDGENE (Illumina, Inc.). Foram calculadas as principais métricas de desempenho do DNBSEQ-G400 (%>Q30, contagem total de reads, % de reads mapeadas, profundidade média de cobertura, % de bases com cobertura >20X e duplicatas). Além disso, foi comparado o número de SNVs e INDELs e calculado F-measure entre as duas plataformas de sequenciamento.O DNBSEQ-G400 gerou uma mediana de 54.143.871 reads por amostra (range: 31.912.278–72.109.870). Obteve-se uma mediana de 93,06% das bases >Q30 (range: 93,03%–93,22%) e 99,1% das reads foram mapeadas para o genoma humano de referência hg38 (range: 98,02%–99,32%). A mediana de cobertura média foi de 397X (range: 230X–537X), a mediana de 99,7% de cobertura >20X (range: 99,60%–99,80%) e mediana de 13,52% de taxa de duplicação (range: 12,37%–15,09%). Foi identificada uma mediana de 7.709 SNVs (range: 7.437–8.028) e 344 INDELs (range: 329–367) por amostra. A F-measure foi de 99% para SNVs (range: 98,5%–99,5%) e 82,3% para INDELs (range: 79,3%–84,6%). Esses achados corroboram a adoção da plataforma DNBSEQ-G400 em ambientes clínicos.

Trabalho Científico - Original

Área: Pré-natal e Reprodução Humana

227 - CYTOGENOMIC ALTERATIONS IN POSTMORTEM PATIENTS WITH CONGENITAL HEART DEFECTS: INSIGHTS INTO SYNDROMIC ETIOLOGIES

GLEYSON FRANCISCO DA SILVA CARVALHO (FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), FABRICIA ANDRÉIA ROSA MADIA (FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), EVELIN ALINE ZANARDO (FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), AMOM MENDES NASCIMENTO (FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), GIL MONTEIRO NOVO-FILHO (FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), MARILIA MOREIRA MONTENEGRO (FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), REGINA SCHULTZ (FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), ALEXANDRE TORCHIO DIAS (UNIVERSIDADE PAULISTA | CITOGEM BIOTECNOLOGIA), LESLIE DOMENICI KULIKOWSKI (FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO)

Congenital heart defects (CHDs) are the most common birth anomalies and a leading cause of neonatal morbidity and mortality. Advances in cytogenomic testing have significantly improved our ability to uncover the genetic basis of CHDs, including in challenging postmortem investigations, where clinical and phenotypic data may be limited or incomplete.This study aimed to investigate pathogenic genomic alterations, such as copy number variations (CNVs) and other chromosomal anomalies, in postmortem samples from stillbirths and neonates with CHDs, and to evaluate their contribution to disease etiology. The study also aimed to identify other congenital anomalies frequently associated with CHDs.This study analyzed 42 cases referred to the Death Verification Service of the Faculty of Medicine, University of São Paulo (FMUSP). DNA was extracted from heart tissue and the samples was assessed using the AmpF8467,STR® MiniFiler™ PCR Amplification Kit (Life Technologies™, CA, USA) and Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA - MRC-Holland, Amsterdam, NL) with various probe sets. Fluorescence in situ hybridization (FISH) was performed to validate selected findings.Pathogenic or likely pathogenic genomic alterations were identified in 15 of the 42 cases. These included trisomies of chromosomes 13, 18, and 21, monosomy X, and a duplication at 22q11 involving the ZNF74 gene. CHDs frequently co-occurred with additional congenital anomalies, particularly severe malformations linked to chromosomal syndromes (13 cases), as well as musculoskeletal and limb anomalies. Septal defects (atrial and ventricular) were notably associated with the detected genomic alterations.These findings can enhance diagnostic yield, improve genetic counseling, and inform future reproductive decisions for affected families.

Trabalho Científico - Original

Área: Erros Inatos do Metabolismo e Triagem Neonatal

228 - DO SERTÃO À CAPITAL: DESVENDANDO OS PADRÕES EPIDEMIOLÓGICOS DA FENILCETONÚRIA NO CEARÁ

ERLANE MARQUES RIBEIRO (HOSPITAL INFANTIL ALBERT SABIN), FLORA MÈRE LÚCIO (HOSPITAL INFANTIL ALBERT SABIN), WALLACE WILLIAMS MEIRELES DA SILVA (HOSPITAL INFANTIL ALBERT SABIN), ANA PAULA GIRÃO LESSA (HOSPITAL INFANTIL ALBERT SABIN), VERA LÚCIA CANDIDO ROCHA (HOSPITAL INFANTIL ALBERT SABIN), NAYANA MARQUES VIDAL (HOSPITAL INFANTIL ALBERT SABIN)

Desde 2001 a triagem neonatal iniciou no Ceará de forma gratuita com o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN). As amostras são colhidas nos municípios, encaminhadas ao Laboratório Central e os alterados são acompanhados no Serviço de Referência em Fortaleza. Examinar os dados epidemiológicos da fenilcetonúria (PKU) e hiperfenilalaninemia (HPE) no Ceará através do PNTN. Estudo quantitativo, descritivo, observacional, retrospectivo e transversal sobre PKU e HPE com as variáveis: gênero, idade, procedência, prevalência temporal e co-morbidades, com base em registros de prontuários médicos de 2001-2024. Os dados foram organizados em Excel e analisados com funções nativas do JavaScript. A aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa local foi obtidaTivemos 201 casos entre 0-40 anos (mediana = 15 anos) sendo 102 (50,7%) PKU, 83 (41,3%) HPE e 16 (8%) sem especificação. A população pediátrica era 64,1% dos casos. Do total, 85 (49,4%) eram meninas, com 46 (54,1%) PKU e 39 (45,9%) HPE. Os meninos eram 49 (56,3%) PKU e 38 (43,7%) HPE. Fortaleza tinha 45 casos (21 PKU, 23 HPE, 1 Outro), Origem não especificada: 10 (5 PKU, 2 HPE, 3 Outros), Sobral: 7 (6 PKU, 1 HPE), Campos Sales: 6 (4 PKU, 2 HPE), Crato: 5 (5 PKU), Santa Quitéria: 5 (4 PKU, 1 HPE), Caucaia: 5 (4 PKU, 1 Outro), Ipu: 4 (2 PKU, 2 HPE), Limoeiro do Norte: 3 (1 PKU, 1 HPE, 1 Outro), Quixadá: 3 (2 PKU, 1 HPE). A variação temporal da incidência de PKU e HPE foi: 2002-2003: 23 HPE, 4 PKU, 2004-2005: 14 PKU, 2 HPE, 2007: 9 PKU, 8 HPE, 2016-2018: 15 PKU, 7 HPE. A distribuição regional: 63 (31,3%) na Região Metropolitana (29 PKU, 31 HPE), Norte: 30 (15%) com 18 PKU e 10 HPE, Cariri: 15 (7,5%) com 12 PKU e 3 HPE, Vale do Jaguaribe: 14 (7%) com 7 HPE e 5 PKU. A prevalência de casos/100.000 habitantes foi: Crato: 3,85, Sobral: 3,33, Fortaleza: 1,67, Caucaia: 1,39, Juazeiro do Norte: 1,11, Campos Sales: 22,22 (PKU: 14,81, HPE: 7,41), Santa Quitéria: 11,11 (PKU: 8,89, HPE: 2,22) e Limoeiro do Norte: 5,00 (PKU: 1,67, HPE: 1,67). Havia co-morbidade em 4 casos: HPE e fenda palatina, HPE e toxoplasmose congênita, HPE e nefropatia, PKU e Síndrome de Ehlers Danlos. A proporção de casos de PKU (2,22/100.000) e HPE (1,81/100.000) no Ceará demonstra equilíbrio relativo. Entre os adultos, houve diferença na distribuição diagnóstica por gênero, (62,2% no feminino com HPE, 61,3% no masculino com PKU).No Ceará, há maior número de pacientes com PKU em relação aos com HPE, que vem de mais de 60 municípios, com maior concentração em Fortaleza (22,4%). Não há diferença estatística significativa entre os gêneros. Há poucos casos com doença co-esxistente.

Trabalho Científico - Original

Área: Cardiogenética

229 - UNRAVELING BLENDED PHENOTYPES IN CARDIOVASCULAR GENETICS THROUGH BROAD-RANGE SEQUENCING

BRUNO DE OLIVEIRA STEPHAN (INCOR - HC/FMUSP), BIANCA DOMIT WERNER LINNENKAMP (INCOR - HC/FMUSP), LUCAS VIEIRA LACERDA PIRES (INCOR - HC/FMUSP), GIOVANNA NAPOLITANO (INCOR - HC/FMUSP), ÉDER ALENCAR MOURA (INCOR - HC/FMUSP), ATMIS HAIDAR (INCOR - HC/FMUSP), JULIANA PACHECO (BENEFICÊNCIA PORTUGUESA DE SÃO PAULO), PAULA DE MENDONÇA SENRA (INCOR - HC/FMUSP), MARJORIE MIZUTA (INCOR - HC/FMUSP), NATALIA DE SILVA ASSIS (INCOR - HC/FMUSP), LAYARA FERNANDA VICENTE PEREIRA LIPARI (INCOR - HC/FMUSP), MARIANA LOMBARDI PERES DE CARVALHO (INCOR - HC/FMUSP), EMANUELLE LEONÍLIA MARQUES (INCOR - HC/FMUSP), JOSÉ EDUARDO KRIEGER (INCOR - HC/FMUSP), GRUPO DE PESQUISADORES MAPA GENOMA BRASIL (INCOR - HC/FMUSP + BENEFICÊNCIA PORTUGUESA DE SÃO PAULO)

The growing use of broad-range next-generation sequencing (NGS), including whole-exome (WES) and whole-genome sequencing (WGS), has enhanced the detection of rare diseases and revealed the presence of blended phenotypes, clinical presentations resulting from pathogenic or likely pathogenic variants (P/LP) in more than one gene. In cardiogenetics, recognizing these complex cases is critical for accurate diagnosis, prognosis and treatment.To investigate the prevalence and clinical relevance of blended phenotypes among Brazilian patients undergoing molecular testing for suspected genetic cardiovascular diseases within the MAPA Genoma Brasil project.Between January 2021 and November 2024, a total of 3,541 individuals with suspected genetic cardiovascular disorders, including cardiomyopathies, arrhythmias, dyslipidemias, aortopathies, and congenital heart defects, underwent WES or WGS. All individuals tested negative for Chagas disease. Variant classification followed ACMG guidelines and was performed by clinical geneticists, with cardiologists reviewing results. Pre- and post-test genetic counseling was provided, and cascade testing was offered when indicated.Among the 3,541 individuals analyzed, 292 (8.2%) had reports indicating variants of clinical significance (VCS) in more than one gene. However, many of these (129/292) involved one VCS and one or more variants of uncertain significance (VUS), and 92 had only VUS, with limited diagnostic utility. Seven additional cases involved two P/LP variants in the same gene, suggesting compound heterozygosity, and were not considered blended. Notably, 45 patients (1.3% of total, 15% of 292) carried multiple P/LP variants in different genes associated with cardiac conditions, most frequently involving hypertrophic cardiomyopathy. A smaller subset (9 patients, 0.25% of total, 3% of 292) had blended phenotypes that included extracardiac features such as developmental delay, muscle weakness, or craniofacial dysmorphisms.Although not the primary objective, our analysis identified a relevant subset of individuals with multiple genetic diagnoses contributing to blended cardiovascular and multisystem phenotypes. Comprehensive genetic testing enhances clinical insight into these complex presentations, informing more accurate and individualized patient care.

Trabalho Científico - Original

Área: Neurogenética e Transtornos do Neurodesenvolvimento

230 - REDE IAXON BRAZIL HSP: CONSTITUIÇÃO DE REDE DE PESQUISA BRASILEIRA TRANSLACIONAL DEDICADA ÀS PARAPARESIAS ESPÁSTICAS HEREDITÁRIAS

JONAS ALEX MORALES SAUTE (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), FRANCIELE DOS SANTOS MACIEL (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), FREDERICO ARRIAGA CRISCUOLI DE FARIAS (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), MARIA EDUARDA RIVEIRO D DE SOUZA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), ARTHUR CARPEGGIANI WEBER (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), KATIANE RAISA SERVELHERE (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO), PABLO JHUAN HERINGER BERNARDINO (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), PAULO RIBEIRO NÓBREGA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ), INGRID FABER (UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA), JOSÉ LUIZ PEDROSO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO), FERNANDO FREUA (UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), WILSON MARQUES JR. (UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO DE RIBEIRÃO PRETO), PEDRO JOSÉ TOMASELLI (UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO DE RIBEIRÃO PRETO), DIANA MARIA CUBILLOS ARCILA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), MARCONDES CAVALCANTE FRANÇA JR, (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS)

As paraparesias espásticas hereditárias (PEH) são um grupo de doenças genéticas sem tratamentos específicos disponíveis que levam à degeneração comprimento-dependente do trato corticoespinhal, com consequente perda da capacidade de locomoção. A raridade dessas condições, associada à lenta progressão, dificulta a definição de desfechos e biomarcadores com utilidade clínica, sendo necessários estudos multicêntricos para superar essas barreiras.Descrever a constituição da Rede iAXON Brazil HSP, criada em 2024, seus aspectos gerenciais e apresentar os resultados iniciais dos primeiros meses de recrutamento.A rede é composta por sete centros de quatro regiões do Brasil, coordenada pelo HCPA e gerida por um comitê gestor com representantes de todos os centros. O estudo tem desenho ambispectivo, na fase prospectiva (duração mínima de cinco anos, com reavaliações anuais), foi padronizado um Formulário de Registro de Caso (CRF), incluindo desfechos clínicos (COAs — avaliados pelo clínico, autorrelatados e de desempenho), tecnologias digitais de saúde (DHTs) para análise da marcha e exames de neuroimagem, com dados depositados no RedCAP. Foram também padronizados diversos protocolos operacionais padrão (POPs), inclusive laboratoriais, para processamento e armazenamento de amostras de sangue, líquor e urina em biorrepositório. Até o momento, 5 dos 7 centros obtiveram aprovação ética, e 89 casos foram incluídos na fase prospectiva. Destes, 88/89 (98,8%) realizaram coleta de sangue (83 amostras de plasma, 82 de RNA, 82 de exossomos, 81 de DNA e 13 de PBMC), e 85/89 (95,5%) realizaram coleta de urina, 6/89 (6,7%) foram submetidos à biópsia de pele e 3/89 (3,3%) à coleta de líquor. Dados clínicos completos foram registrados para 87,5% dos casos, indicando boa adesão ao CRF. Adicionalmente, foram coletadas amostras biológicas e dados clínicos de 21 controles saudáveis. No âmbito da gestão, já foram realizadas 6 reuniões do Comitê Gestor, 46 reuniões do centro coordenador e 2 seminários científicos voltados à formação e qualificação dos pesquisadores envolvidos. Foram implementadas técnicas de gestão como: elaboração de Procedimentos Operacionais Padrão (POPs), definição de organograma funcional em Rede e uso sistemático de ferramentas digitais como Google Drive e Redcap para compartilhamento de dados e decisões.O modelo da rede pode ser replicado em outras condições e reflete o potencial da integração de competências multidisciplinares para o avanço no manejo de doenças genéticas complexas.

Trabalho Científico - Original

Área: Erros Inatos do Metabolismo e Triagem Neonatal

231 - ANÁLISE DE DADOS EPIDEMIOLÓGICOS SOBRE DEFICIÊNCIA DE BIOTINIDASE NO CEARÁ A PARTIR DO PROGRAMA NACIONAL DE TRIAGEM NEONATAL

NAYANA MARQUES VIDAL (HOSPITAL INFANTIL ALBERT SABIN), ERLANE RIBEIRO MARQUES (HOSPITAL INFANTIL ALBERT SABIN), FLORA MÈRE LÚCIO (HOSPITAL INFANTIL ALBERT SABIN), WALLACE WILLANS MEIRELES DA SILVA (HOSPITAL INFANTIL ALBERT SABIN)

O Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) no Brasil foi implantado em 06/06/2001 e no Ceará e todos os casos têm sido acompanhados em um único Serviço para tratamento localizado em Fortaleza. As amostras são colhidas nos municípios e encaminhadas para a capital onde são avaliadas pelo Laboratório Central da Secretaria de Saúde do Estado. Analisar os dados epidemiológicos sobre deficiência de biotinidase no Ceará a partir do PNTNEstudo quantitativo, descritivo, observacional, retrospectivo, transversal sobre deficiência de biotinidase com as variáveis sexo, idade, procedência, prevalência ao longo do tempo, condições associadas a partir dos dados dos prontuários de pacientes do PNTN do Ceará no período de 2001-2024. Os dados foram tabulados em Excel e a analisados com funções nativas do JavaScript. O estudo foi aprovado pelo CEP local.Avaliamos 94 casos de 1-17 anos (mediana 5,97 anos), sendo classificados conforme orientado no PCDT como: Normais 50 casos (53,2%), heterozigotos 25 casos (26,6%), deficiência parcial 7 casos (7,5%), deficiência total 4 casos (4,2%), 5 casos em investigação (apenas com exames em papel filtro) (5,3%) e 3 casos não foi possível colher informação do prontuário. (3,2%). A população pediátrica (menores de 18 anos) eram 100% dos casos. Do total, 44 (46,8%) eram do sexo feminino e, 50 (53,2%) masculino. A distribuição por cidades foi Fortaleza: 25 casos (26,6%), 1 caso não especificado (1,1%) As maiores incidências se encontram nas seguintes cidades: Tianguá 4 casos (4,2%), São Gonçalo do Amarante, Pacoti, Mombaça e Caucaia tem 3 casos (3,2%) em cada cidade respectivamente. A distribuição dos casos por regiões mostrou: 42 (44,7% do total) na Região Metropolitana, Norte: 5 casos (5,3% do total), Cariri: 4 (4,2%) do total), Vale do Jaguaribe: 5 (5,3% do total). Utilizando dados populacionais aproximados, a prevalência casos/100.000 habitantes nas principais cidades foi: Fortaleza 1,03, Tianguá 4,9, Caucaia 0,83. Cidades menores apresentaram alta prevalência como Pacoti 35,76, Poranga 8,29, Guaiuba 8,22, Chaval 8,02, Mombaça 7,95, São Gonçalo do Amarante 6,96, Umirim 5,32, Massapê 5,31. Tivemos 7 casos com condições associadas sendo: 3 autismos, 1 TDHA, 1 convulsão, 2 casos de atraso do desenvolvimento neuropsicomotor.Estas análises podem contribuir para a compreensão epidemiológica, clínica e genética dessas condições no Ceará, apontando para necessidades específicas de políticas públicas de saúde.

Trabalho Científico - Original

Área: Cardiogenética

232 - UNCOVERING GENETIC DRIVERS OF CARDIOVASCULAR DISEASE IN BRAZIL: INSIGHTS FROM NEXT-GENERATION SEQUENCING OF 3,869 CASES IN THE MAPA GENOMA BRASIL PROJECT

LUCAS PIRES (INSTITUTO DO CORAÇÃO), FERNANDO GIUGNI (HOSPITAL DAS CLLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), BIANCA LINNENKAMP (INSTITUTO DO CORAÇÃO), BRUNO STEPHAN (HOSPITAL DAS CLLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), GIOVANNA NAPOLITANO (INSTITUTO DO CORAÇÃO), EDER MOURA (HOSPITAL DAS CLLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), ATMIS HAIDAR (INSTITUTO DO CORAÇÃO), MARIANA CARVALHO (HOSPITAL DAS CLLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), LUCIANA SACILOTTO (INSTITUTO DO CORAÇÃO), EMANUELLE MARQUES (HOSPITAL DAS CLLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), ROGÉRIO ROSA (INSTITUTO DO CORAÇÃO), LAYARA LIPARI (HOSPITAL DAS CLLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), VINICIUS CORREA (INSTITUTO DO CORAÇÃO), JOSÉ KRIEGER (HOSPITAL DAS CLLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), PESQUISADORES MAPA GENOMA BRASIL (INSTITUTO DO CORAÇÃO)

Advances in genetic sequencing have transformed cardiovascular medicine by enabling the identification of pathogenic variants that can inform diagnosis, prognosis, treatment, and family screening. In genetically admixed populations like Brazil´s, large-scale sequencing initiatives are essential to uncover the underrepresented genetic contributions to cardiovascular diseases.To report the findings and implementation experience of a large-scale, multicenter precision medicine initiative in cardiology, the MAPA Genoma Brasil Project.This is an ongoing prospective multicenter study enrolling individuals with clinical diagnoses suggestive of inherited cardiovascular diseases, including cardiomyopathies, channelopathies/arrhythmias, dyslipidemias, thoracic aortic diseases, and congenital heart defects, between January 2021 and June 2025. Genetic testing was performed using whole-exome or whole-genome sequencing on the Illumina platform. Variant calling was conducted using GATK HaplotypeCaller, and annotation and prioritization were done through the Franklin platform by Genoox. Variants were classified according to ACMG guidelines. Secondary findings were disclosed when participants consented. Relatives of probands carrying relevant variants underwent targeted Sanger sequencing and clinical evaluation when indicated. All participants received both pre- and post-test genetic counseling, and cascade testing was offered to at-risk relatives.A total of 3,869 probands and 1,399 relatives were included. Median age was 50 years [36–60] for probands and 40 years [25–53] for relatives, 45% and 61% were female, respectively. Self-reported race among probands was 50% White, 35% Admixed, and 13% Black. Median age at diagnosis was 43 years [30–54], and 63.9% had a positive family history. Cardiomyopathies accounted for the majority of cases (61%), followed by thoracic aortic diseases (15%), dyslipidemias (9%), arrhythmias (8%), and congenital heart diseases (7%). Among relatives, 51% carried the familial variant. In probands, 29% had pathogenic or likely pathogenic (P/LP) variants, 25% had variants of uncertain significance (VUS), and 46% tested negative. Frequently implicated genes included: MYBPC3, MYH7, and TTN (cardiomyopathies), LDLR (dyslipidemias), SCN5A, KCNH2 (channelopathies), FBN1 (aortopathies), MYH7 (congenital heart disease).The initiative enabled the identification of key disease-associated genes, improved diagnostic yield, and facilitated family-based screening. These findings underscore the feasibility and clinical value of integrating genomic medicine into national healthcare systems, particularly in admixed populations.

Trabalho Científico - Relato de Caso

Área: Outra

234 - DESAFIOS DA INTERPRETAÇÃO DO EXOMA COMPLETO NA DISCINESIA CILIAR PRIMÁRIA COM SITUS INVERSUS: RELATO DE CASO COM VARIANTES EM CCDC39 E CFC1

MARIA EDUARDA GOMES (INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - SERVIÇO DE REFERÊNCIA PARA DOENÇAS RARAS (SRDR) - IFF/FIOCRUZ), LETÍCIA AZEVEDO BARRETO (INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - SERVIÇO DE REFERÊNCIA PARA DOENÇAS RARAS (SRDR) - IFF/FIOCRUZ), ISABELLE MORAES (INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - SERVIÇO DE REFERÊNCIA PARA DOENÇAS RARAS (SRDR) - IFF/FIOCRUZ), NATANA CHAVES RABELO (INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - SERVIÇO DE REFERÊNCIA PARA DOENÇAS RARAS (SRDR) - IFF/FIOCRUZ), BIANCA BARBOSA ABDALA (INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - SERVIÇO DE REFERÊNCIA PARA DOENÇAS RARAS (SRDR) - IFF/FIOCRUZ), NAIARA GOMES FERREIRA DA SILVA (INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - SERVIÇO DE REFERÊNCIA PARA DOENÇAS RARAS (SRDR) - IFF/FIOCRUZ), DANIELLE FINS (INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - SERVIÇO DE REFERÊNCIA PARA DOENÇAS RARAS (SRDR) - IFF/FIOCRUZ), ANDRESSA ALVAREZ ARANTES (INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - SERVIÇO DE REFERÊNCIA PARA DOENÇAS RARAS (SRDR) - IFF/FIOCRUZ), PATRÍCIA FERNANDES BARRETO MACHADO COSTA (INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - SERVIÇO DE REFERÊNCIA PARA DOENÇAS RARAS (SRDR) - IFF/FIOCRUZ), TANIA WROBEL FOLESCU (INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - SERVIÇO DE REFERÊNCIA PARA DOENÇAS RARAS (SRDR) - IFF/FIOCRUZ), RENATA WROBEL FOLESCU COHEN (INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - SERVIÇO DE REFERÊNCIA PARA DOENÇAS RARAS (SRDR) - IFF/FIOCRUZ), DAFNE HOROVITZ (INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - SERVIÇO DE REFERÊNCIA PARA DOENÇAS RARAS (SRDR) - IFF/FIOCRUZ), JUAN LLERENA JR. (INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - SERVIÇO DE REFERÊNCIA PARA DOENÇAS RARAS (SRDR) - IFF/FIOCRUZ), SAYONARA GONZALEZ (INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - SERVIÇO DE REFERÊNCIA PARA DOENÇAS RARAS (SRDR) - IFF/FIOCRUZ)

A Discinesia Ciliar Primária (DCP) é uma doença genética rara, caracterizada por alterações estruturais e funcionais dos cílios, levando a manifestações respiratórias crônicas como sinusite, rinite, otite, bronquiectasias, pneumonia de repetição e, em alguns casos, infertilidade. Cerca de metade dos pacientes com DCP apresenta situs inversus, configurando a síndrome de Kartagener. A condição apresenta ampla heterogeneidade clínica e genética, com mais de 50 genes associados. O diagnóstico precoce é fundamental para o manejo clínico e prevenção de sequelas pulmonares. Neste relato, descrevemos um caso de DCP em que o sequenciamento do exoma completo (WES) permitiu a identificação de duas variantes já descritas no gene CCDC39 e uma variante inédita no gene CFC1, associado à heterotaxia.Paciente do sexo feminino, com quadro clínico compatível com DCP, escore PICADAR 12, incluindo rinite e sinusite crônicas desde a infância, otite média de repetição, tosse produtiva persistente, pneumonia recorrente e bronquiectasias. Exames de imagem revelaram situs inversus total e dextrocardia, sem repercussões clínicas aparentes. Após consentimento informado (6.193.786), foi realizado o WES, com análise guiada por fenótipo e classificação segundo critérios do ACMG. Foram identificadas duas variantes provavelmente patogênicas em heterozigose no gene CCDC39: c.1167+1261A>G (PS3, PM3, PP5) e c.210+2T>C (PM4, PM2, PP3, PP5), previamente associadas à DCP. Adicionalmente, foi detectada uma variante no gene CFC1 (c.195dup, p.Glu66ArgfsTer52), ausente no Clinvar e classificada como provavelmente patogênica (PVS1, PM2).

Trabalho Científico - Relato de Caso

Área: Dismorfologia e Displasias Esqueléticas

236 - COARTAÇÃO DE AORTA, DISMORFISMOS FACIAIS E SURDEZ NEUROSSENSORIAL RELACIONADAS AO GENE CHD7: DESCRIÇÃO DE NOVA VARIANTE

ROBERTA CARNEIRO GARCIA TUCHE (UNIDADE CLÍNICA DO CENTRO DE GENÉTICA MÉDICA SERVIÇO DE REFERÊNCIA PARA DOENÇAS RARAS IFF FIOCRUZ), MARIA EDUARDA GOMES (LABORATÓRIO DE BIOLOGIA MOLECULAR E MEDICINA GENÔMICA DO CENTRO DE GENÉTICA MÉDICA SERVIÇO DE REFERÊNCIA PARA DOENÇAS RARAS IFF FIOCRUZ), ANA CLARA FANDINHO (UNIDADE CLÍNICA DO CENTRO DE GENÉTICA MÉDICA SERVIÇO DE REFERÊNCIA PARA DOENÇAS RARAS IFF FIOCRUZ), SANDRA VITÓRIA THULER PIMENTEL (UNIDADE CLÍNICA DO CENTRO DE GENÉTICA MÉDICA SERVIÇO DE REFERÊNCIA PARA DOENÇAS RARAS IFF FIOCRUZ), DANIELA KOELLER RODRIGUES VIEIRA (UNIDADE CLÍNICA DO CENTRO DE GENÉTICA MÉDICA SERVIÇO DE REFERÊNCIA PARA DOENÇAS RARAS IFF FIOCRUZ), ANNELIESE LOPES BARTH (UNIDADE CLÍNICA DO CENTRO DE GENÉTICA MÉDICA SERVIÇO DE REFERÊNCIA PARA DOENÇAS RARAS IFF FIOCRUZ), JUAN CLINTON LLERENA JUNIOR (UNIDADE CLÍNICA DO CENTRO DE GENÉTICA MÉDICA SERVIÇO DE REFERÊNCIA PARA DOENÇAS RARAS IFF FIOCRUZ), DAFNE D. G. HOROVITZ (UNIDADE CLÍNICA DO CENTRO DE GENÉTICA MÉDICA SERVIÇO DE REFERÊNCIA PARA DOENÇAS RARAS IFF FIOCRUZ), NAIARA GOMES FERREIRA DA SILVA (LABORATÓRIO DE BIOLOGIA MOLECULAR E MEDICINA GENÔMICA DO CENTRO DE GENÉTICA MÉDICA SERVIÇO DE REFERÊNCIA PARA DOENÇAS RARAS IFF FIOCRUZ), NATANA CHAVES RABELO (LABORATÓRIO DE BIOLOGIA MOLECULAR E MEDICINA GENÔMICA DO CENTRO DE GENÉTICA MÉDICA SERVIÇO DE REFERÊNCIA PARA DOENÇAS RARAS IFF FIOCRUZ), PATRÍCIA SANTANA CORREIA (UNIDADE CLÍNICA DO CENTRO DE GENÉTICA MÉDICA SERVIÇO DE REFERÊNCIA PARA DOENÇAS RARAS IFF FIOCRUZ), SAYONARA GONZALEZ (LABORATÓRIO DE BIOLOGIA MOLECULAR E MEDICINA GENÔMICA DO CENTRO DE GENÉTICA MÉDICA SERVIÇO DE REFERÊNCIA PARA DOENÇAS RARAS IFF FIOCRUZ)

O gene CHD7 (Chromodomain Helicase DNA-binding 7), localizado em 8q12, codifica uma proteína envolvida na remodelagem da cromatina dependente de ATP, atuando na regulação transcricional e biogênese ribossômica. Alterações neste gene causam um espectro de anomalias do desenvolvimento, que inclui Hipogonadismo hipogonadotrófico com ou sem anosmia do tipo 5 (OMIM 612370) e a Síndrome CHARGE (do inglês, coloboma, heart defect, choanal atresia, retarded growth and development, genital hypoplasia, ear anomalies, OMIM 214800), ambas com herança autossômica dominante. Neste relato, apresentamos o caso de uma criança com múltiplas anomalias congênitas e atraso do desenvolvimento, em que foi identificada uma variante inédita no gene CHD7 compatível com síndrome CHARGE.Paciente do sexo feminino, encaminhada ao serviço de genética aos 2 anos por dismorfismos faciais, cardiopatia congênita e surdez. É filha de casal jovem não consanguíneo, com história de perda gestacional anterior. Apesar de parto sem intercorrências, evoluiu com dificuldade de sucção nos primeiros dias de vida e hipoglicemia, necessitando de internação em UTI. Na ocasião, foi identificada laringomalácia e coarctação de aorta, necessitando de cirurgia corretiva. Evoluiu com crises convulsivas pós-cirurgia. Apresenta atraso global do desenvolvimento, hipotonia e transtorno do espectro autista. Exame físico aos 2 evidenciou: baixo peso e estatura, microcefalia, sinofris, baixa implantação de cabelos em fronte, ponte nasal baixa, orelhas rodadas posteriormente, cílios longos, pectus excavatum, hipertelorismo, inversão e hipoplasia mamilar, hockey- stick palmar bilateral, estrabismo, pescoço encurtado, escápula alada, genitália típica feminina. Aos 3 anos e 9 meses balbucia e anda com apoio. Resultados do eletroencefalograma, cariótipo e MLPA para microdeleções e rearranjos subteloméricos sem alterações. Potencial evocado auditivo de tronco cerebral mostrou perda de audição neurossensorial bilateral. RNM de crânio com achados sugestivos de insulto hipóxico-isquêmico. O sequenciamento do exoma completo identificou a variante ausente na literatura e em bases públicas c.5761C>T, p.(Gln1921Ter) no gene CHD7, classificada como provavelmente patogênica (PVS1, PM2_Suporte) pelos critérios do ACMG/AMP e recomendações ClinGen (SVI).

Trabalho Científico - Original

Área: Genética Comunitária e Saúde Pública

237 - PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DE SEQUÊNCIA DE PIERRE ROBIN NA BASE BRASILEIRA DE ANOMALIAS CRANIOFACIAIS - BBAC

FLÁVIA CALHEIROS DA SILVA (PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE/INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE/UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS), JOSÉ LUCAS SANTOS BEZERRA (SETOR DE GENÉTICA MÉDICA/FACULDADE DE MEDICINA/UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS), DÉBORA DE PAULA MICHELATTO (SETOR DE GENÉTICA MÉDICA/FACULDADE DE MEDICINA/UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS), ERLANE MARQUES RIBEIRO (HOSPITAL INFANTIL ALBERT SABIN), NAYANA MARQUES VIDAL (HOSPITAL INFANTIL ALBERT SABIN), MARSHALL ÍTALO BARROS FONTES (SERVIÇO DE GENÉTICA CLÍNICA/HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR ALBERTO ANTUNES/UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS), CHRYSTENISE VALÉRIA FERREIRA PAES (SERVIÇO DE GENÉTICA CLÍNICA/HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR ALBERTO ANTUNES/UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS), ANA CAROLINA XAVIER (CENTRINHO PREFEITO LUIZ GOMES), TÊMIS MARIA FÉLIX (SERVIÇO DE GENÉTICA/HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), AGNES CRISTINA FETT CONTE (SERVIÇO DE GENÉTICA/HOSPITAL DE BASE/FUNFARME/FACULDADE DE MEDICINA DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO), ADRIANA AUGUSTO DE REZENDE (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ONOFRE LOPES/UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO NORTE), RUI PEREIRA (CENTRO DE ATENÇÃO AOS DEFEITOS DE FACE/INSTITUTO MATERNO INFANTIL DE PERNAMBUCO), VERA LÚCIA GIL-DA-SILVA-LOPES (DEPARTAMENTO DE GENÉTICA MÉDICA E MEDICINA GENÔMICA/FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS/UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS), ISABELLA LOPES MONLLEÓ ()

A sequência de Pierre Robin (SPR) é caracterizada por micrognatia, glossoptose e obstrução das vias aéreas comumente associadas à fissura palatal. Em 50% dos casos ocorrem outras anomalias compondo quadros sindrômicos. Mudanças temporais nessa definição impactam os estudos sobre a SPR ao redor do mundo. No cenário nacional, o código Q87.0 da CID-10, utilizado para alimentar o DATASUS, não permite distingui-la de outras síndromes que afetam a face. Neste cenário, a BBAC, vinculada ao Projeto Crânio-face Brasil (PCFB), se constitui em uma importante fonte de dados para o delineamento clínico-epidemiológico da SPR no país.Descrever o perfil clínico-epidemiológico da SPR em uma amostra brasileira oriunda da BBAC.Estudo retrospectivo-descritivo com amostra inicial de 494 participantes com micrognatia registrados na BBAC entre 2018 e 2024 por 8 centros integrantes do PCFB. Eliminadas duplicidades e situações em que o quadro não era sugestivo de SPR, a amostra final foi de 116 participantes.O registro foi realizado por 4 centros do Nordeste, 2 do Sudeste e 2 do Sul, sendo o Ceará responsável por 47,4% dos registros. A média de idade foi 2,92 (±3,79) anos, predominaram participantes do sexo feminino (52,5%), famílias com renda de até 2 salários-mínimos (54,3%), mães declaradas como “do lar” (44,8%), residentes fora da cidade onde está o centro de atendimento (75,9%). Fissura palatal ocorreu em 93,1%, anomalias em outras regiões anatômicas em 52,6%, atraso neuropsicomotor em 57,6%. Apenas 13 (11,2%) casos foram classificados como SPR não sindrômica. Entre os SPR sindrômicos, 34 (29,3%) apresentavam síndromes conhecidas, sendo a Deleção 22q11.2, o Transtorno do Espectro do Álcool Fetal e a Síndrome de Stickler as nosologias mais frequentes.Este estudo abrangeu pessoas com SPR atendidas no SUS nas três regiões mais populosas do Brasil. O nível de especialização dos centros de atendimento interferiu no perfil clínico-etiológico que foi majoritariamente representado por casos complexos e raros em que a SPR não era o diagnóstico final, mas um dos achados clínicos.

Trabalho Científico - Original

Área: Imunogenética

238 - ASSOCIATION OF SINGLE NUCLEOTIDES POLYMORPHISMS OF ENTDP1 GENE WITH SUSCEPTIBILITY TO HTLV AND PROGNOSIS TO HTLV-ASSOCIATED MYELOPATHY (HAM/TSP)

MATHEUS BOMFIM (UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO - CAMPUS SANTO AMARO), LARYSSA MELO SILVA (UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO - CAMPUS SANTO AMARO), JOÃO BEZERRA NETO (UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO - CAMPUS PETROLINA), MARÍLIA BARBOSA DA SILVA (UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO - CAMPUS SANTO AMARO), GABRIEL ARAÚJO (UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO - CAMPUS SANTO AMARO), JOÃO LIMA DE FREITAS (UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO - CAMPUS SANTO AMARO), JOSÉ BRITO (SETOR DE CUIDADOS PALIATIVOS - HOSPITAL UNIVERSITÁRIO OSWALDO CRUZ-UPE), PEDRO SAMPAIO (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO OSWALDO CRUZ-UPE), STEFFANY GALDINO (INSTITUTO AGGEU MAGALHÃES-FIOCRUZ), PAULA MAGALHÃES (SETOR DE CUIDADOS PALIATIVOS - HOSPITAL UNIVERSITÁRIO OSWALDO CRUZ-UPE), NICOLLY DE OLIVEIRA (UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO - CAMPUS SANTO AMARO), LUYDSON VASCONCELOS (INSTITUTO AGGEU MAGALHÃES-FIOCRUZ), PATRÍCIA MOURA (UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO)

Association of single nucleotides polymorphisms of ENTDP1 gene with susceptibility to HTLV and prognosis to HTLV-associated myelopathy (HAM/TSP) In this context, our study aimed to investigate the association of single nucleotide polymorphisms (SNPs) in the gene which encodes CD39 (ENTPD1), with the infection by HTLV and development of the HAM/TSP. Between January 2023 to 2024 was collected blood and clinical data of 98 PLwHTLV assisted at Oswaldo Cruz University Hospital (HUOC-UPE), and control group included 69 HTLV-negative individuals, the Ethics Committee Approval was no. 5.543.999. Genotyping was carried out by TaqMan evaluating the rs10748643 and rs11188513, the genotypes were organized into diplotypes according to the levels of expression reported in the literature, followed by statistical analysis in R.The presence of ENTPD1 diplotypes associated high and moderate expression levels of CD39 was linked with a lower risk of infection by HTLV, either asymptomatic/oligosymptomatic cases (p-value: 0.01, OR: 0.41, IC 95%: 0.20-0.84) as carriers of HAM/SP (p-value: 0.02, OR: 0.26, IC 95%: 0.06-0.90). Just the diplotypes AG/CT was associated with the susceptibility of infection by HTLV, contemplating both cases asymptomatic/oligosymptomatic (p-value: $6.5x10^{3}$, IC 95%: 0-0.64) and HAM/TSP individuals (p-value: 0.04, IC 95%: 0-1.18).More studies on HTLV and ENTPD1 are needed, employing advanced methods like next-generation sequencing to better capture biological complexity and identify relevant genetic markers.

Trabalho Científico - Original

Área: Genética Comunitária e Saúde Pública

239 - ESTUDO EXPLORATÓRIO SOBRE A JORNADA ASSISTENCIAL DE PESSOAS COM SEQUÊNCIA DE PIERRE ROBIN NO BRASIL

FLÁVIA CALHEIROS DA SILVA (PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE/ INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE/UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS), JOSÉ LUCAS SANTOS BEZERRA (SETOR DE GENÉTICA MÉDICA/FACULDADE DE MEDICINA/ UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS), DÉBORA DE PAULA MICHELATTO (SETOR DE GENÉTICA MÉDICA/FACULDADE DE MEDICINA/UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS), ERLANE MARQUES RIBEIRO (HOSPITAL INFANTIL ALBERT SABIN), NAYANA MARQUES VIDAL (HOSPITAL INFANTIL ALBERT SABIN), MARSHALL ÍTALO BARROS FONTES (SERVIÇO DE GENÉTICA CLÍNICA/HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR ALBERTO ANTUNES/UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS), CHRYSTENISE VALÉRIA FERREIRA PAES (SERVIÇO DE GENÉTICA CLÍNICA/HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR ALBERTO ANTUNES/UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS), ANA CAROLINA XAVIER (CENTRINHO PREFEITO LUIZ GOMES), TÊMIS MARIA FÉLIX (SERVIÇO DE GENÉTICA/HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), AGNES CRISTINA FETT CONTE (SERVIÇO DE GENÉTICA/HOSPITAL DE BASE/FUNFARME/FACULDADE DE MEDICINA DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO), ADRIANA AUGUSTO DE REZENDE (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ONOFRE LOPES/UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO NORTE), RUI PEREIRA (CENTRO DE ATENÇÃO AOS DEFEITOS DE FACE/INSTITUTO MATERNO INFANTIL DE PERNAMBUCO), VERA LÚCIA GIL-DA-SILVA-LOPES (DEPARTAMENTO DE GENÉTICA MÉDICA E MEDICINA GENÔMICA/FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS/UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS), ISABELLA LOPES MONLLEÓ ()

O diagnóstico precoce e a distinção entre Sequência de Pierre Robin (SPR) sindrômica (SPRS) e não sindrômica (SPRNS) são essenciais para o projeto terapêutico adequado à complexidade de cada caso. No Brasil não há diretrizes para o cuidado integral às pessoas com SPR, sendo a assistência orientada por normas sobre o uso do distrator osteogênico mandibular e atenção às doenças raras. Explorar comorbidades e procedimentos empregados no cuidado de pessoas com SPR em uma amostra brasileira.Estudo retrospectivo-descritivo com amostra inicial de 494 participantes com micrognatia registrados na BBAC entre 2018 e 2024 por 8 centros integrantes do PCFB. Eliminadas duplicidades e situações em que o quadro não era sugestivo de SPR, a amostra final foi de 116 participantes. A SPRNS correspondeu a 13 casos (11,2%). Entre os SPRS, as nosologias foram Deleção 22q11.2 (n=8), Transtorno do Espectro do Álcool Fetal (n=7), Síndrome de Stickler (n=5), Treacher Collins (n=4), Moebius (n=4), CHARGE (n=2), Orofaciodigital tipo I, Narger, Larsen e Wolf Hirschhorn (n=1 cada). Apenas 23 (19,8%) casos figuravam com diagnóstico concluído, 16 destes eram SPRS, seis com diagnóstico laboratorial. Em 84 (69,0%) casos foram registradas intercorrências neonatais abrangendo desde desconforto respiratório até apneia obstrutiva e parada cardiorrespiratória. A média de intercorrências foi de 1,89 (±2,05) na SPRS e 1,91 (±2,12) na SPRNS. Sessenta participantes passaram por um a cinco procedimentos cirúrgicos, como palatoplastia (36,2%), gastrostomia (11,2%), traqueostomia e distração mandibular (5,2% cada). Cinquenta e seis (48,3%) estavam em terapia multiprofissional, com predominância da fonoaudiologia (51,8%). O tempo médio até a confirmação diagnóstica foi de 3,56 anos (±3,89) na SPRS e 1,41 anos (±1,15) na SPRNS. O tempo de acompanhamento foi de 13,9 anos (±2,58) na SPRS e 13,8 anos (±1,99) na SPRNS.Este estudo lança luzes sobre a complexa jornada assistencial de pessoas com SPR no Brasil e indica a necessidade de avaliar a existência e efetividade dos fluxos de cuidado em todos os níveis de atenção do SUS.

Trabalho Científico - Original

Área: Avaliação de Tecnologias em Saúde

241 - IMPLEMENTAÇÃO DE FLUXO AUTOMATIZADO PARA RECLASSIFICAÇÃO DE VARIANTES COM ATUALIZAÇÃO CLINVAR

PAULA BRITO CORRÊA (DASA GENÔMICA), ANA CAROLINA VAQUEIRO FIGUEIREDO (DASA GENÔMICA), BEATRIZ HELENA DANTAS RODRIGUES ALBUQUERQUE (DASA GENÔMICA), MELISSA MACHADO VIANA (DASA GENÔMICA), RENATA BARRETO TENORIO (DASA GENÔMICA), DARINE VILLELA (DASA GENÔMICA), JULIANA SANTOS SILVA (DASA GENÔMICA), CRISTOVAM SCAPULATEMPO NETO (DASA GENÔMICA), HENRIQUE DE CAMPOS GALVÃO (DASA GENÔMICA), EDUARDO DA CAS (DASA GENÔMICA), FELIPE ARISTIDES SIMÃO NETO (DASA GENÔMICA), GUILHERME LOPES YAMAMOTO (DASA GENÔMICA), THEREZA TAYLANNE SOUZA LOUREIRO CAVALCANTI (DASA GENÔMICA)

A reclassificação de variantes genéticas representa um desafio contínuo em laboratórios de diagnóstico molecular, especialmente nas áreas de oncogenética e doenças raras. A evolução constante das evidências científicas e as atualizações em bases públicas, como ClinVar, exigem fluxos estruturados que assegurem a comunicação eficiente de novas interpretações a médicos e pacientes, além de garantir a conformidade com padrões regulatórios e científicos. Este trabalho descreve a implementação de um fluxo sistematizado para reclassificação de variantes genéticas em um laboratório de referência nacional, integrando revisão manual, monitoramento automatizado e comunicação clínica. Foram incluídos casos submetidos à reanálise por solicitação clínica ou por atualização de evidências, abrangendo variantes nos genes BRCA2 e RAD51C, além de outros genes relevantes. A reclassificação foi realizada com base em diretrizes do American College of Medical Genetics, literatura científica e dados clínicos. Um algoritmo interno monitora continuamente alterações no ClinVar, acionando automaticamente a reavaliação interna e notificação subsequente do médico solicitante.Os resultados preliminares demonstraram efeito direto em decisões clínicas e aconselhamento genético, além de maior agilidade no tempo entre a atualização da base pública e a comunicação clínica.A experiência demonstrou a viabilidade e o impacto positivo da integração entre tecnologia, curadoria científica e comunicação clínica em um cenário de alta complexidade, podendo servir de referência para outros laboratórios que buscam excelência em medicina de precisão.

Trabalho Científico - Original

Área: Oncogenética

244 - PERFIL DOS PACIENTES ENCAMINHADOS PARA AVALIAÇÃO ONCOGENÉTICA EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO, PÚBLICO E TERCIÁRIO NO SUL DO BRASIL

AMARO FREIRE DE QUEIROZ JÚNIOR (SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA - HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE (HCPA)), LAURA BOUERI TICLE LIMA (SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA - HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE (HCPA)), PATRÍCIA SANTOS DA SILVA (LABORATÓRIO DE MEDICINA GENÔMICA (CENTRO DE PESQUISA EXPERIMENTAL) - HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE (HCPA)), CRISTINA BRINCKMANN OLIVEIRA NETTO (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 avaliação em oncogenética identifica indivíduos com predisposição hereditária ao câncer, viabilizando ações preventivas e terapêuticas personalizadas. Em centros públicos, conhecer o perfil dos pacientes encaminhados é essencial para otimizar fluxos e promover equidade no acesso.Descrever o perfil clínico e sociodemográfico de pacientes encaminhados para avaliação em oncogenética no Serviço de Genética Médica de um hospital universitário público e terciário do Sul do Brasil.Estudo observacional, descritivo, com coleta de dados retrospectiva e prospectiva, com análise de pacientes adultos e pediátricos atendidos em primeira consulta entre julho de 2022 e junho de 2024 no ambulatório de oncogenética do HCPA. Foram incluídos pacientes encaminhados pela rede pública de saúde e por interconsultas ambulatoriais internas. As informações foram obtidas por meio de revisão de prontuário e banco de dados assistencial, após consentimento conforme LGPD. Foram avaliadas variáveis sociodemográficas, clínicas e hereditárias. Também estão incluídas análises sobre adequação dos encaminhamentos, intenção de testagem e realização de testes genéticos. Os resultados apresentados são preliminares.Foram realizados 466 atendimentos de um total de 623 consultas agendadas (taxa de não comparecimento média de 25,2%), dos quais 158 foram avaliados em Primeira Consulta (PC) e 308 em Interconsulta (IC). A taxa de comparecimento foi superior no grupo de PC (87,4%) em relação ao grupo de IC (69,8%). Os encaminhamentos para IC originaram-se principalmente da Oncologia Clínica (48,4%), seguida por Mastologia (12,5%) e Oncologia Pediátrica (6,1%). As principais indicações para avaliação foram história pessoal de câncer de mama, ovário e intestino, além de história familiar sugestiva de síndromes de predisposição hereditária ao câncer. A maioria dos pacientes era do sexo feminino (PC:88,6%, IC:74,7%), com idade média de aproximadamente 46,2 anos (DP±16,91). Entre os pacientes com câncer, o tumor mais comum foi o de mama, presente em cerca de 46% dos casos. A prevalência de histórico pessoal e/ou familiar de câncer foi elevada (>86%), o que contribuiu para indicação clínica de testagem genética em 91,7% dos casos. Destes, 46,7% realizaram o exame, sendo o painel multigênico a modalidade mais utilizada (61%). Destaca-se, ainda, a concentração dos atendimentos de pacientes provenientes da capital (PC: 25,9%, IC: 29,6%) e região metropolitana (PC: 15,8%, IC: 19,8%).O estudo evidencia um predomínio de mulheres com histórico de câncer de mama. A alta prevalência de critérios clínicos para testagem genética contrasta com uma menor taxa de realização dos exames, destacando barreiras como indisponibilidade do teste no SUS, custo do teste na rede privada e concentração regional dos serviços. A caracterização dos pacientes pode subsidiar estratégias para otimização de fluxos assistenciais e políticas públicas que promovam o acesso equitativo à medicina de precisão no SUS.

Trabalho Científico - Original

Área: Dismorfologia e Displasias Esqueléticas

245 - SEQUENCIAMENTO DE EXOMA NA INVESTIGAÇÃO DE SÍNDROMES DE FRAGILIDADE ÓSSEA

ANNANDA PINK HOLTZ (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), LILIANE TODESCHINI DE SOUZA (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), CAMILA BANDINELLI VAZ (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), DANIELLE ROBERTA TOMASI (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), ISADORA VIEGAS (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), BARBARA ZANESCO MOEHLECKE (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), ANGELINA XAVIER ACOSTA (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR EDGAR SANTOS), GENOIR SIMONI (HOSPITAL INFANTIL JOANA DE GUSMÃO), TÊMIS MARIA FÉLIX (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE)

A fragilidade óssea é um importante sintoma em diversas patologias ósseas levando a fraturas recorrentes e deformidades ósseas.Investigar alterações genéticas relacionadas à fragilidade óssea em indivíduos com fraturas de repetição.Sequenciamento do exoma foi realizado pela plataforma Illumina NOVASEQ, cobertura média de 80X. O VCF foi analisado através do software Franklin (Genoxx) e a patogenicidade das variantes determinada através dos critérios da ACMG. Dos 33 indivíduos avaliados, em 31 foram identificadas 31 variantes diferentes em genes associados à osteogênese imperfeita (OI), dentre eles COL1A1 (20), COL1A2 (6) e IFITM5 (1), que possuem padrão de herança autossômico dominante, e SERPINF1 (2), FKBP10 (1) e KDELR2 (1) que possuem padrão de herança autossômico recessivo, sendo que, as variantes genéticas em SERPINF1 e FKBP10 foram identificadas em heterozigose composta. Dentre estes indivíduos 74,2% possuíam histórico familiar de OI. Quanto a COL1A1 e COL1A2 variantes de haploinsuficiência foram identificadas em 16 indivíduos, sendo 15 em COL1A1, e a maioria com fenótipo leve (OI tipo 1). As variantes qualitativas foram identificadas em 10 casos, 5 em COL1A1 e 5 em COL1A2, com fenótipo moderado a grave (OI tipo 4 e 3). A variante em IFITM5 é associada à OI tipo V (fenótipo moderado). A variante, em homozigose, no KDELR2 (OI tipo 21) foi identificada, em um indivíduo com consanguinidade parental e fenótipo moderado. Uma variante no gene PLS3, associado à uma forma leve de osteoporose ligada ao X foi observada em um indivíduo do sexo masculino. Outra variante no gene PRDM5, associada à síndrome da córnea frágil (SCF) , foi detectada em homozigose em um indivíduo com histórico de consanguinidade parental, fraturas, ceratocone e surdez progressiva.Nossos achados demonstram que o diagnóstico diferencial com OI permite o direcionamento adequado para o tratamento, prognóstico assim como o aconselhamento genético adequado às famílias.

Trabalho Científico - Original

Área: Oncogenética

246 - IDENTIFICAÇÃO DE UMA NOVA VARIANTE PATOGÊNICA NO GENE BRCA2 (C.8786DELT) ASSOCIADA AO CÂNCER DE MAMA E OVÁRIO HEREDITÁRIO

MANUELA DA ROCHA MATOS REZENDE (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS), PAULA FRANCINETE FAUSTINO DA SILVA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS), ROSÂNGELA ROCHA HATTORI (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS), ELISÂNGELA DE PAULA SILVEIRA LACERDA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS)

O câncer de mama hereditário está frequentemente associado a variantes patogênicas nos genes BRCA1 e BRCA2. A identificação de novas variantes contribui para o refinamento das correlações genótipo-fenótipo e para o aconselhamento genético adequado das famílias. Variantes inéditas no BRCA2, principalmente em regiões funcionais críticas, podem estar associadas a maior risco de câncer de mama e ovário em idades precoces.Relatar a identificação de uma nova variante no gene BRCA2 ainda não descrita em bases de dados públicos, em uma paciente com câncer de mama diagnosticado aos 31 anos, e discutir sua possível relevância clínica.Paciente do sexo feminino, 31 anos, com diagnóstico de carcinoma ductal invasivo de mama, foi encaminhada à oncogenética. Realizou-se extração de DNA a partir do sangue total e análise por sequenciamento de nova geração (NGS). Foram analisados os genes BRCA1, BRCA2, ATM, BARD1, BRIP1, CHEK2, PALB2 e TP53. A interpretação das variantes seguiu os critérios American College of Medical Genetics and Genomics ACMG/AMP (2015), com apoio de bases como Varsome, Franklin, ClinVar, gnomAD e ABRAOM.Foi identificada uma variante provavelmente patogênica no gene BRCA2, do tipo nonsense, que leva à introdução de um códon de parada prematuro na posição 2929 da proteína (p.Leu2929Ter). Esse tipo de alteração resulta, presumivelmente, em perda de função da proteína BRCA2, um mecanismo já estabelecido na predisposição hereditária ao câncer de mama e ovário. A variante c.8786delT não está registrada em bancos públicos como dbSNP, ABRAOM ou gnomAD e não consta em bases clínicas amplas, o que reforça seu caráter raro e possivelmente inédito. Com base nos critérios da ACMG, esta variante é classificada como ´provavelmente patogênica´.A identificação de variantes inéditas em genes como o BRCA2 é fundamental para aprimorar a oncogenética clínica, especialmente em populações geneticamente diversas como a brasileira. Essa caracterização melhora o diagnóstico, a prevenção e o tratamento personalizado, além de fortalecer bancos de dados nacionais como o ABRAOM. Ampliar o acesso a testes genéticos e investir em pesquisa são estratégias essenciais para reduzir incertezas diagnósticas, promover equidade no SUS e diminuir a mortalidade por câncer no país.

Trabalho Científico - Original

Área: Tecnologias Ômicas

247 - IDENTIFICATION OF METABOLITE VARIATIONS AMONG LUMINAL B BREAST CANCER USING SERUM NMR-METABOLOMICS

ESTER MAZEPA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), LUIZ FERNANDO CARDOSO GARCIA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), LEOCILEY MENEZES (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), REGIANE STAFIM DA CUNHA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), ANA CAROLINA DEMCZUK (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), RUBENS SILVEIRA DE LIMA (HOSPITAL NOSSA SENHORA DAS GRAÇAS), JAQUELINE CARVALHO DE OLIVEIRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), DANIELA FIORI GRADIA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), ENILZE MARIA DE SOUZA FONSECA RIBEIRO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), GUILHERME LANZI SASSAKI (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), CAROLINA MATHIAS (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Breast cancer is a heterogeneous disease comprising four major molecular subtypes: luminal A, luminal B, HER-2 positive and basal-like. Although luminal B share hormone receptor positivity with luminal A, they often exhibit more aggressive behavior and reduced response to hormonal therapy, reflecting a biological complexity. This heterogeneity is reflected in treatment and clinical management, highlighting the need of improved stratification strategies. In this context, nuclear magnetic resonance (NMR)-based metabolomics represents a valuable tool in order to identify metabolic alterations and even identifying potential biomarkers that could support luminal B stratification and improve diagnosis, prognosis, and personalized therapy strategiesThis study aimed to investigate the serum metabolome of luminal B breast cancer patients to find potential alterations on metabolite composition that allow its sub-stratificationSerum samples were obtained from 103 luminal B breast cancer patients and stored at -80 °C. Based on molecular characteristics, samples were classified into 6 subgroups: A: ER+/PR+/HER2+, no metastasis, B: ER+/PR+/HER2+, with metastasis, C: ER+/PR-/HER2-, D: ER+/PR-/HER2+, E: ER+/PR+/HER2-, Ki-67 < 35, F: ER+/PR+/HER2-, Ki-67 > 35. For metabolomics analysis, serum samples were treated with methanol and analyzed in a Bruker Ascend 600 MHz spectrometer (D2O, 25 °C). Spectra were pre-processed using Topspin 4.4.1 software. Metabolite pre-identification and quantification were performed using COLMAR 1D with global spectral deconvolution. Statistical analyses were performed with RStudio Desktop (version 2025.05.0+496)Hierarchical clustering showed partial overlap among samples from different subgroups, suggesting that serum metabolic profiles alone may not fully reflect clinical classifications. However, PLS-DA revealed partial separation between the groups, with subgroup A contributing most strongly to the variation along Component 1. The loading plot of Component 1 indicated that L-aspartic acid, L-glutamic acid and L-serine were negatively associated with group A, while L-arginine, L-threonine and acetate were positively associated with group F. Notably, L-aspartic acid was identified as a candidate metabolite (VIP > 1 and high loading), with significant higher levels in group A when compared to group F (ANOVA p < 0,001).These findings suggest the presence of metabolically distinct subgroups within luminal B breast cancer and highlight the potential of NMR-based metabolomics for luminal B patient sub-stratification

Trabalho Científico - Original

Área: Oncogenética

249 - TREINAMENTO EM ONCOGENÉTICA NOS PROGRAMAS DE RESIDÊNCIA MÉDICA EM GENÉTICA NO BRASIL: DESAFIOS E OPORTUNIDADES DE MELHORIA

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

A oncogenética é uma área de atuação da Genética Médica voltada para a identificação e redução de risco de câncer em pessoas com predisposição hereditária à doença. No Brasil, a qualificação adequada de médicos geneticistas nessa área de atuação é crucial para otimizar o reconhecimento de casos suspeitos, aconselhamento genético e manejo adequado. Este estudo visa coletar informações sobre o treinamento em oncogenética nos Programas de Residência Médica (PRM) em Genética Médica certificados pelo Ministério da Educação do Brasil, identificando oportunidades de melhoria na formação de médicos geneticistas. Realizou-se uma pesquisa descritiva com um questionário estruturado de 25 itens enviado aos coordenadores de todos os 12 PRM no Brasil. O questionário investigou a presença de estágio em oncogenética, carga horária, duração, número de pacientes atendidos, formação teórica e prática, avaliação de competências, abordagem multidisciplinar, oportunidades de pesquisa, parcerias institucionais e participação na Rede Brasileira de Câncer Hereditário (ReBraCH).Todos os PRM responderam ao questionário. A maioria dos programas (58,3%) está localizada na região Sudeste do país e sete são reconhecidos como Serviços de Referência em Doenças Raras. Apenas um PRM não inclui em seu programa estágio em oncogenética, embora metade não o ofereça em sua própria instituição e um o realize parcialmente de forma interna. Apenas um PRM distribui o estágio ao longo dos três anos de residência, embora 11 dos 12 (um com resposta não aplicável) incluam atividades no R3, e cinco também no R2. A carga horária média (CHm) das atividades com pacientes é de 232 (40-400) horas ao longo de 6,5 (1-14) meses. Onze PRM oferecem treinamento teórico formal - CHm de 28 (4-70) horas. Atendimento multiprofissional está presente em 58,3% dos programas, com média de 13 (5-50) atendimentos semanais por residente. Todos os PRM realizam avaliação de desempenho por meio da avaliação de método institucional dos residentes, sendo que 2 programas realizam avaliação complementar específica. Oito PRM integram a ReBraCH e sete oferecem oportunidades de pesquisa. Todos abordam ética em oncogenética e permitem estágios externos. Parcerias com centros especializados, laboratórios ou instituições de pesquisa estão presentes em 75% dos PRM.Todos os PRM oferecem formação em oncogenética, mas há desigualdades na disponibilidade de treinamento teórico prático, carga horária de treinamento, etapa (ano) em que ocorre o treinamento, tipo de preceptoria e número de pacientes atendidos com supervisão. Metade dos PRM não oferece estágio na própria instituição, e há variações nas oportunidades de pesquisa. Embora parcerias institucionais sejam comuns, é necessário ampliar e padronizar a formação teórica e prática em oncogenética em uma matriz de capacitação com competências previamente estabelecidas e metas uniformes entre os PRM, promovendo qualificação mais sólida aos médicos geneticistas em formação no Brasil.

Trabalho Científico - Original

Área: Tecnologias Ômicas

251 - XERODERMA PIGMENTOSO VARIANTE: ANÁLISE CLÍNICA E MOLECULAR DE PACIENTES DE UMA COMUNIDADE EM GOIÁS COM ALTA FREQUÊNCIA DA DOENÇA

LILIAN SAMPAIO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS), ELISÂNGELA SILVEIRA LACERDA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS), PAULA FAUSTINO DA SILVA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS), FLÁVIA BARRETO DE SOUZA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS), DIEGO DA SILVA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS), IGOR CALASSA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS)

O xeroderma pigmentoso variante (XP-V) é uma condição genética autossômica recessiva de penetrância completa caracterizada por defeitos na síntese de translesão, processo mediado pela polimerase eta, codificada pelo gene POLH. Duas variantes patogênicas nesse gene, localizadas no íntron 6 (c.764+1G>A) e no éxon 8 (c.907C>T, p.Arg303X), foram previamente identificadas com alta frequência em uma comunidade do interior de Goiás, sugerindo um possível efeito fundador.Investigar a ocorrência das variantes c.764+1G>A e c.907C>T, p.Arg303X no gene POLH em indivíduos do Centro-Oeste brasileiro com histórico familiar de XP-V , sintomatologia ou vínculo geográfico com áreas de alta prevalência da condição. Foram incluídos 19 participantes encaminhados ao Centro de Genética Humana, sendo 8 oriundos do Hospital Geral de Goiânia, 8 da Associação Brasileira de XP e 3 do Hospital das Clínicas da UFG. Os participantes eram naturais de Goiânia (GO), Cidade de Goiás (GO), Hidrolândia (GO), Jaraguá (GO), Faina (GO), Itapuranga (GO), Aruanã (GO), Matrinchã (GO), Imperatriz (MA) e Correntina (BA). Todos apresentavam vínculo familiar com indivíduos portadores de variantes patogênicas do gene POLH ou sintomas sugestivos de XP-V. Após assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, foram coletados dados clínicos e amostras para extração de DNA genômico, nesse caso, sangue periférico. A genotipagem das variantes foi realizada por PCR em tempo real e analisada no software do equipamento. O protocolo foi validado com avaliação de especificidade, precisão, exatidão e limite de detecção. Para a variante c.764+1G>A, observou-se 1 indivíduo homozigoto mutante, 3 heterozigotos e 15 com genótipo selvagem. Para a c.907C>T, 4 indivíduos eram heterozigotos e 15 selvagens. Cinco participantes apresentaram sintomas compatíveis com XP, mas exibiram genótipos selvagens para ambas as variantes. Destes, três eram de Correntina (BA), um de Imperatriz (MA) e um de Itapuranga (GO), o que sugere a circulação de outras mutações relacionadas ao XP nestas regiões. Também foram identificados dois casos inéditos de heterozigose para c.764+1G>A em indivíduos naturais de Goiânia (GO) e Hidrolândia (GO), ambos com vínculo familiar com pacientes diagnosticados com XP-V. O estudo confirma a persistência e dispersão das variantes fundadoras do gene POLH em Goiás e destaca a importância de expandir a investigação genética em indivíduos com suspeita clínica de XP-V, mas negativos para variantes conhecidas.

Trabalho Científico - Relato de Caso

Área: Neurogenética e Transtornos do Neurodesenvolvimento

252 - DUCHENNE MUSCULAR DYSTROPHY: A CASE SERIES REPORT FROM A TERTIARY REFERRAL HOSPITAL OF MIDWEST BRAZIL

VITÓRIA BATISTA E MATRICARDI (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO), JULIA MAYUMI YAKABE NELSON (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO), AMANDA HELENA LAMEIRO DIZ (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO), MARCO AURÉLIO PEREIRA DA SILVA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO), SOPHIA OLIVA SCHOMMER (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO), MANUELA OLIVEIRA ALVES VICTOR (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO), BIANCA BORSATTO GALERA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO), BRUNO JHONATAN COSTA BORDEST LIMA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO), MARCIAL FRANCIS GALERA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO), GLAUCIA CHIYOKO AKUTAGAVA-MARTINS (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO)

Duchenne muscular dystrophy (DMD, OMIM310200) is the most common hereditary neuromuscular disease. It is caused by mutation of the dystrophin gene (DMD) on chromosome Xp21, presenting X-linked recessive inheritance. The prevalence is estimated at 4 – 5 cases per 100,000 males. In females, it is even rarer: <1 case per million.Seven patients, all male, were referred to the Genetics Outpatient Clinic of Hospital Universitário Júlio Müller (HUJM, Cuiabá, Brazil) for evaluation due to symptom presentation suggestive of DMD or positive familial history. All patients were born and reside in Mato Grosso (MT) state, only one resides in the metropolitan area of Cuiabá. Current age ranges from 3 years, 3 months old (mo) up to 19 years old (yo). The mean age of onset was 3.5 yo, ranging from 20 mo up to 6 years, 10 mo. The most common symptoms were toe walking (4 cases), positive Gowers sign (3 cases), bilateral pseudohypertrophy of calves (2 cases), bilateral hypertrophy of calves (2 cases), frequent falling (2 cases), and attention-deficit/hyperactivity disorder (2 cases, 1 of whom with intellectual disability). Less common symptoms were scoliosis (1 case), generalized muscle hypertrophy (1 case), bone deformity due to joint contracture (1 case), loss of ambulation (1 case), dilated cardiomyopathy (1 case), and respiratory compromise with need for bilevel positive airway pressure machine (1 case). Four patients, 2 of whom are brothers, present a positive familial history of DMD. All cases were confirmed by molecular testing: nonsense point mutations were the most common (4 cases, 2 of whom are brothers), followed by large deletions spanning several exons (2 cases), and single nucleotide splice donor variant (1 case). Five patients are currently on glucocorticoid treatment (3 on deflazacort and 2 on prednisolone). Four patients are taking D vitamin supplements. Only one patient, carrying a nonsense mutation, was treated with ataluren for 2 years. Despite positive results regarding muscle function, medication had to be discontinued due to side effects.

Trabalho Científico - Relato de Caso

Área: Neurogenética e Transtornos do Neurodesenvolvimento

253 - AUTOSOMAL DOMINANT DOPA-RESPONSIVE DYSTONIA: A CASE REPORT

AMANDA HELENA LAMEIRO DIZ (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO), BIANCA BORSATTO GALERA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO), GLAUCIA CHIYOKO AKUTAGAVA-MARTINS (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO), BRUNO JHONATAN COSTA BORDEST LIMA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO), MARCIAL FRANCIS GALERA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO)

Autosomal dominant dopa-responsive dystonia (DRD, OMIM128230), also known as autosomal dominant Segawa syndrome, is a neurological syndrome caused by heterozygous mutation of the GTP cyclohydrolase I gene (GCH1, chr14q22.2). It is characterized by childhood-onset dystonia and a dramatic and sustained response to low doses of oral levodopa. The most common initial symptom is gait difficulties attributable to flexion-inversion of the foot (equinovarus posture). The worldwide incidence is estimated at 1 – 9 cases per 1.000.000 individuals. Despite autosomal dominant inheritance, clinical manifestation is more commonly observed in women (1.3:1 up to 8.3:1), an indicative of sex-biased penetrance.A male patient, currently 10 years old (yo), was referred to the Genetics Outpatient Clinic of Hospital Universitário Júlio Müller (HUJM, Cuiabá-MT, Brazil) for evaluation due to having a sister previously diagnosed with DRD. The patient initially presented adequate neurodevelopment, achieving motor milestones within the expected timeframe. The first motor symptoms appeared at 4 yo, when frequent falls and gait alteration were observed, resembling an equinovarus posture on the right side. No other symptoms were reported. After neurological assessment, pharmacological treatment with 50 mg levodopa/day was initiated and symptoms greatly improved. At 5 yo, the patient was referred to and underwent initial evaluation at our facility. A molecular panel test identified a pathogenic variant at GCH1 (chr14:54.902.627, GCTTCTCCGCC>GTCA, p.Ala10Hisfs*54). At 7 yo, symptoms of hyperactivity and inattention were noticed at school. At the present time, he is on 200 mg levodopa/day and remains clinically asymptomatic. In contrast, the patient´s sister, currently 20 yo, presented the first motor symptoms much earlier, at 1 yo. Whole exome sequencing identified the GCH1 pathogenic variant, confirming DRD diagnosis. She is currently under pharmacological treatment and remains asymptomatic. Following identification of GCH1 pathogenic mutation in both children, molecular testing of the mother was performed. Despite the absence of symptoms, the same GCH1 mutation was identified in the mother.

Trabalho Científico - Relato de Caso

Área: Dismorfologia e Displasias Esqueléticas

255 - DISPLASIA MESOMÉLICA TIPO REARDON-KOZLOWSKI ASSOCIADA A VARIANTES BIALÉLICAS EM PLOD2 E LETAL: UM NOVO CASO

GABRIELA FERRAZ LEAL (CENTRO INTEGRADO DE SAÚDE AMAURY DE MEDEIROS - UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO), JÚLIA LEAL RIBEIRO (UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO)

O gene procolágeno-lisina 2-oxoglutarato 5-dioxigenase 2 (PLOD2) codifica a lisil hidroxilase 2, enzima crucial para a estabilidade das fibras do colágeno, proteína importante dos ossos. Variantes patogênicas em PLOD2 causam uma grande variedade de displasias esqueléticas com fraturas ósseas. Relatamos aqui o quarto caso de displasia mesomélica tipo Reardon-Kozlowski (DM-RK) associada a variantes bialélicas em PLOD2 e letalEsta paciente nasceu no Nordeste do Brasil. Ultrassonografia realizada na 29ª semana de gestação mostrou membros curtos e encurvados (exceto úmeros), micrognatia e poliidrâmnio. Ao nascer (idade gestacional: 34 semanas) apresentava peso: 1,8 kg, comprimento: 37 cm, perímetro cefálico: 32 cm, membros superiores e inferiores curtos e encurvados, camptodactilia bilateral, microrretrognatia, fenda palatal e sopro cardíaco. A paciente faleceu no sétimo dia de vida por falência respiratória. Radiografias feitas no primeiro dia de vida mostravam fraturas de costelas, fêmures com angulação acentuada, rádios e ulnas curtos e angulados, tíbias e fíbulas curtas e encurvadas. Análise molecular identificou, no pai, uma variante patogênica e em heterozigose em PLOD2 [c.1682G>A p.(Trp561*)] e, na mãe, uma variante diferente em PLOD2, também em heterozigose e ausente nos controles populacionais [c.512G>A p.(Gly171Asp)].

Trabalho Científico - Original

Área: Neurogenética e Transtornos do Neurodesenvolvimento

258 - USO DO SEQUENCIAMENTO COMPLETO DO GENOMA COMO FERRAMENTA DE PRIMEIRA ESCOLHA PARA AVALIAÇÃO DE PACIENTES COM TRANSTORNOS DO NEURODESENVOLVIMENTO

JÉSSICA GRASIELA DE ARAUJO ESPOLAOR (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO (UNIFESP/EPM) / HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN (HIAE) - PROJETO GENOMAS RAROS (GRAR)), LUIZA DO AMARAL VIRMOND (HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN (HIAE) - PROJETO GENOMAS RAROS (GRAR)), JOANA ROSA MARQUES PROTA (HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN (HIAE) - PROJETO GENOMAS RAROS (GRAR)), CLAUDIA BERLIM DE MELO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO (UNIFESP/EPM)), MARIA FERNANDA DE CAMPOS NEPOMUCENA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO (UNIFESP/EPM)), ANDRÉ LUIZ DE SOUZA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO (UNIFESP/EPM)), VÂNIA D' ALMEIDA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO (UNIFESP/EPM)), EDUARDO PERRONE (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO (UNIFESP/EPM) / HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN (HIAE) - PROJETO GENOMAS RAROS (GRAR))

A investigação genética dos transtornos do neurodesenvolvimento (TND) é um desafio na prática clínica devido à grande heterogeneidade etiológica. Torna-se, portanto, cada vez mais relevante estudar o potencial do sequenciamento completo do genoma (WGS) como abordagem de primeira linha para o diagnóstico etiológico dessas condições.Este estudo tem como objetivo caracterizar uma amostra de pacientes com TND, investigados com WGS em primeira linha, sob as perspectivas clínica e molecular. Adicionalmente, busca-se aprofundar o entendimento sobre a utilidade clínica do WGS na investigação molecular dessa coorte.Trata-se de estudo prospectivo com pacientes do Centro de Genética Médica da UNIFESP/EPM, submetidos à avaliação morfológica estruturada e encaminhados para WGS em parceria com o Projeto Genomas Raros (GRAR). O critério de inclusão consiste em atraso de desenvolvimento neuropsicomotor e/ou deficiência intelectual (DI). Os critérios de exclusão são: existência de qualquer exame genético prévio, síndromes cromossômicas clássicas vistas ao cariótipo, etiologia ambiental clara e suspeita de síndrome cujo mecanismo principal não é detectado por WGS. Prevê-se uma amostra de 100 indivíduos. A utilidade clínica será avaliada por meio de questionário semiestruturado respondido pelo médico assistente de cada caso.Até o momento, 35 pacientes (12 meninas e 23 meninos) foram avaliados e sequenciados, com média de idade de 6,6 anos. Os resultados obtidos foram: 12 positivos (34,3%), 11 negativos (31,4%) e 12 inconclusivos (34,3%). Entre os positivos, 5 (41,6%) corroboraram a hipótese diagnóstica inicial, enquanto 7 (58,3%) revelaram diagnósticos sem suspeita prévia. Tal coorte incluiu 23 indivíduos dismórficos (65,7%) e 12 não dismórficos (34,3%), sendo que a resolutividade do WGS foi superior no grupo de dismórficos em comparação ao grupo de não dismórficos (47,8% vs 8,3%). Quanto aos tipos de variantes causais identificadas, 10 (83,3%) são variantes de nucleotídeo único (SNV) e 2 (16,6%) são microdeleções. Dentre os 5 indivíduos que completaram a avaliação neuropsicológica, 3 apresentam DI moderada, 1 apresenta transtorno do espectro autista (TEA) nível 3 de suporte e 1 apresenta transtorno misto do desenvolvimento. Os dados referentes à utilidade clínica ainda estão em análise.O WGS, como abordagem de primeira linha, é uma ferramenta robusta na elucidação etiológica dos TND, dada sua capacidade de detectar simultaneamente diversos tipos de variantes genômicas. A avaliação de sua custo-efetividade frente a outras abordagens é crucial para determinar sua viabilidade no contexto clínico.

Trabalho Científico - Relato de Caso

Área: Neurogenética e Transtornos do Neurodesenvolvimento

259 - ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA-LIKE DE INÍCIO PEDIÁTRICO ASSOCIADA AO GENE SPTLC1: UM RELATO DE CASO

JÚLIA RACKEL FERREIRA DE MENEZES (UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA (UFPB)), YOLANDA RIOS DA COSTA GUEDES (UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA (UFPB)), ALANA MARIA PESSOA ANDRADE (UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA (UFPB)), MARIA EDUARDA PEREIRA RAMALHO TRIGUEIRO (UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA (UFPB)), DRIZIA RENALLY MACEDO LIMA (UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA (UFPB)), RAYANA ELIAS MAIA (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO LAURO WANDERLEY (HULW)), KARINA CARVALHO DONIS (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO LAURO WANDERLEY (HULW))

A esclerose lateral amiotrófica juvenil-27 (ELA27) é uma doença autossômica dominante caracterizada por espasticidade dos membros inferiores de início precoce na infância, manifestando-se com alteração na marcha, seguida por fraqueza progressiva mediada por neurônios motores inferiores, sem ou com sintomas sensitivos. Desse modo, o presente relato contribui para a caracterização do espectro clínico associado ao gene SPTLC1, destacando uma apresentação rara e precoce de fenótipo ELA-like em paciente pediátrica. A descrição da variante provavelmente patogênica c.992C>T (p.Ser331Phe) reforça a importância do diagnóstico molecular em quadros neuromusculares atípicos, com implicações para o prognóstico e o aconselhamento genético.Feminino, 9 anos, com atrofia importante de membros superiores e inferiores. Pré-natal sem intercorrências, sem consanguinidade parenteral e teste do pezinho sem alterações. Atingiu satisfatoriamente os marcos de desenvolvimento infantil, exceto no quesito motor: iniciou a marcha com 1 ano e 4 meses com uso de apoio. Refere catarata há 5 anos e prévia realização de cirurgia nos tendões dos pés. Ao exame físico, atrofia muscular de membros bilaterais, com força proximal grau IV e força distal grau IV em mãos e II em pés. Hiperreflexia de membros superiores e hiporreflexia em membros inferiores, com reflexo cutâneo plantar em extensão à direita. Sensibilidade vibratória preservada e sensibilidade tátil diminuída nos pés. Ausência de dismetria ou disdiadococinesia. Presença de fasciculações em língua (sem atrofia associada) e movimentos oculares preservados.

Trabalho Científico - Original

Área: Avaliação de Tecnologias em Saúde

260 - CONCORDÂNCIA NA CLASSIFICAÇÃO DE VARIANTES GENÉTICAS EM DOENÇAS MONOGÊNICAS: COMPARAÇÃO ENTRE OS CRITÉRIOS DO COLÉGIO AMERICANO DE GENÉTICA MÉDICA E GENÔMICA E TRÊS MODELOS DE LINGUAGEM BASEADOS EM INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL

FELÍCIO DE FREITAS NETTO (UNICAMP), TAÍS ROSA CALISTO (UNICAMP), MARA SANCHES GUARAGNA (UNICAMP)

A correta classificação de variantes genéticas em doenças monogênicas é um pilar fundamental para a interpretação molecular e a prática da medicina de precisão, com impacto direto no aconselhamento genético e no manejo clínico. O Colégio Americano de Genética Médica e Genômica (ACMG) estabelece diretrizes reconhecidas internacionalmente para essa classificação e fornece um padrão baseado em critérios validados. Com o avanço da inteligência artificial (IA), em especial dos modelos de Large Language Models (LLM), surge o interesse em avaliar o potencial dessas ferramentas como suporte à análise de variantes. Entretanto, a aplicação da IA nesse contexto ainda necessita de validação formal e comparação direta com os critérios tradicionais.Comparar a classificação de variantes de sequência (SNV) realizada por três IA (ChatGPT, Gemini e Claude) com a classificação do ACMG (2015).Foram analisadas 56 SNVs com classificação definitiva e curadas por especialistas pelo ClinVar segundo os critérios do ACMG. O cálculo amostral foi obtido a partir da aplicação do modelo clássico de Donner e Eliasziw. As mesmas variantes foram submetidas à classificação por três ferramentas de IA distintas. A análise de concordância categórica global foi realizada pelo coeficiente Kappa de Fleiss, incluindo cálculos par a par entre o ACMG e cada IA, com intervalos de confiança de 95% e testes de significância. A identificação das principais discrepâncias foi realizada por meio de análise de resíduos padronizados.A concordância global entre as três IA e o ACMG foi moderada (Kappa de Fleiss = 0,47, IC 95% entre 0,36 e 0,58, $p < 0,0001$). Na análise par a par, Claude apresentou a melhor concordância (Kappa = 0,57, IC 95% entre 0,50 e 0,64, $p < 0,0001$), seguido de Gemini (Kappa = 0,35, IC 95% entre 0,27 e 0,42, $p < 0,0001$) e ChatGPT (Kappa = 0,29, IC 95% entre 0,21 e 0,36, $p < 0,0001$). A análise de resíduos padronizados revelou que o ChatGPT e Gemini tenderam a superclassificar variantes benignas como VUS e a subclassificar variantes patogênicas como VUS, enquanto Claude apresentou maior precisão na classificação de variantes patogênicas.Este trabalho reforça a visão de que a IA, quando utilizada com rigor e responsabilidade, poderá consolidar-se como uma aliada estratégica no avanço da medicina genômica e no aprimoramento da prática clínica.

Trabalho Científico - Original

Área: Dismorfologia e Displasias Esqueléticas

262 - VACINAÇÃO CONTRA A COVID-19 DURANTE A GESTAÇÃO E ANOMALIAS CONGÊNITAS: UMA ABORDAGEM A PARTIR DA INTEGRAÇÃO DE BASES DE DADOS

RICARDO ROHWEDER (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), JULIANA HERRERO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), LAVÍNIA SCHULER-FACCINI (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL)

A literatura atual indica que a vacinação contra a COVID-19 durante a gestação é segura e reduz significativamente os riscos associados à infecção por SARS-CoV-2. Contudo, os estudos existentes concentram-se majoritariamente em vacinas de mRNA e em populações de países de alta renda. No Brasil, a variedade de plataformas vacinais utilizadas durante a pandemia oferece uma oportunidade singular de avaliar, com dados do mundo real, a segurança de diferentes imunizantes administrados a gestantes.Avaliar a associação entre a vacinação contra a COVID-19 durante a gestação e a ocorrência de anomalias congênitas.Estudo observacional de base populacional, com uso de dados secundários e linkage probabilístico entre os sistemas SINASC, SIM, SI-PNI e IndicaSUS. A população incluiu gestantes de 18 a 49 anos, residentes em Tangará da Serra (MT), entre 1º de janeiro de 2020 e 31 de dezembro de 2023. Utilizou-se o teste do qui-quadrado para comparar a frequência de anomalias congênitas entre gestantes vacinadas e não vacinadas. Projeto aprovado por comitê de ética (CAAE 82557524.7.0000.5347).Foram incluídas 3.210 gestantes, das quais 517 (16,1%) receberam vacinação durante a gestação. As vacinas aplicadas foram: Pfizer (234, 45,3%), Coronavac (167, 32,3%), AstraZeneca (93, 18,0%), Janssen (4, 0,8%) e combinações vacinais (19, 3,7%). A aplicação da primeira dose ocorreu em 241 casos (46,6%) no primeiro trimestre, 193 (37,3%) no segundo e 83 (16,1%) no terceiro trimestre gestacional. Não houve diferença estatisticamente significativa na frequência de anomalias congênitas entre gestantes vacinadas e não vacinadas (1,0% vs. 0,7%, p = 0,574). Além disso, não se observou padrão específico de tipos de anomalias no grupo exposto, tampouco diferenças relevantes em relação às anomalias registradas entre as gestantes não vacinadas.Os achados sustentam a segurança da vacinação contra a COVID-19 durante a gestação, independentemente da plataforma vacinal utilizada, e contribuem para fortalecer a confiança em estratégias de imunização materna no contexto brasileiro.

Trabalho Científico - Original

Área: Genética Comunitária e Saúde Pública

263 - ODISSEIA DIAGNÓSTICA DAS DOENÇAS RARAS NO BRASIL: DADOS DA REDE NACIONAL DE DOENÇAS RARAS

MONIQUE SARTORI BROCH (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE (HCPA)), GABRIELLA ZANIN FIGHERA (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE (HCPA)), CAROLINA PEÇAIBES DE OLIVEIRA (REDE NACIONAL DE DOENÇAS RARAS), FILIPE BERNARDI (REDE NACIONAL DE DOENÇAS RARAS), CLAUDIA FERNANDES LOREA (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE (HCPA)), ANTONETTE SOUTO EL HUSNY (HOSPITAL BETTINA FERRO DE SOUZA), MARA LUCIA SCHMITZ FERREIRA SANTOS (HOSPITAL PEQUENO PRÍNCIPE), VICTOR EVANGELISTA DE FARIA FERRAZ (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO), MARCELA CÂMARA MACHADO COSTA (ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA), ANGELINA XAVIER ACOSTA (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROF. EDGARD SANTOS), ERLANE RIBEIRO (HOSPITAL INFANTIL ALBERT SABIN), JÚLIO MULLER (HOSPITAL GERAL DR. CÉSAR CALS), BIBIANA MELLO DE OLIVEIRA (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE (HCPA)), TÊMIS MARIA FÉLIX (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE (HCPA)), RARAS NETWORK GROUP GROUP (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE (HCPA))

A jornada diagnóstica em doenças raras (DR) é marcada por desafios clínicos, psicossociais e econômicos significativos. Essa odisseia envolve múltiplas consultas, exames e revisões sucessivas de hipóteses clínicas, especialmente em casos com manifestações inespecíficas ou fenótipo atípico.Descrever a odisseia diagnóstica para DR no Brasil com dados da Rede Nacional de Doenças Raras (RARAS).Estudo transversal descritivo baseado em dados do projeto RARAS, incluindo fases retrospectiva (2018–2019) e prospectiva (2022–2025). A principal variável foi o tempo entre início dos sintomas e diagnóstico, obtido pela diferença entre a data do diagnóstico e a idade de início dos sintomas. As análises foram estratificadas por faixa etária, pelas 10 DR mais frequentes e pela região de residência.Do total de 18.625 registros, 5.984 foram elegíveis para análise da odisseia diagnóstica. A média geral do tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico foi de 6,21 anos (±8,41). Ao estratificar por idade de início dos sintomas, observou-se uma variação nas médias de odisseia: 5,12 anos para sintomas iniciados antes de 1 ano de idade, 7,42 anos entre 1 e 5 anos, 9,55 anos entre 6 e 12 anos, 9,87 anos entre 13 e 19 anos, e 4,79 anos para aqueles com início a partir dos 20 anos. Dentre as doenças investigadas, as maiores médias de odisseia diagnóstica foram observadas no angioedema hereditário (16,40 anos), na osteogênese imperfeita tipo 1 (11,73 anos) e na síndrome de Marfan (10,28 anos). As menores médias de odisseia diagnóstica foram observadas na fenilcetonúria (1,19 anos) e na acondroplasia (2,01 anos). Na comparação entre as regiões brasileiras, as médias de odisseia diagnóstica foram significativamente superiores na região Sudeste (7,80 anos), seguidas pelas regiões Sul (6,54 anos), Nordeste (5,67 anos), Norte (4,73 anos) e Centro-oeste (3,85 anos). No percurso diagnóstico, consultaram em média 5,32 médicos e 3,14 serviços de saúde, 14,53% visitaram cinco ou mais serviços e 16,68% cinco ou mais médicos.Estes dados pioneiros refletem a jornada diagnóstica para DR no Brasil. Estratégias de encurtamento desse percurso, como ampliação do acesso a testes genéticos e a centros de referência, bem como o desenvolvimento de ferramentas de triagem clínica são essenciais para reduzir o tempo de sofrimento dos pacientes e otimizar o uso dos recursos de saúde.

Trabalho Científico - Original

Área: Avaliação de Tecnologias em Saúde

264 - TENDÊNCIA DE DISCREPÂNCIA CLASSIFICATÓRIA DE VARIANTES DE SEQUÊNCIA QUANTO À SUA NATUREZA POR MODELOS DE LINGUAGEM DE GRANDE ESCALA: UM ESTUDO DE ANÁLISE DE RESÍDUOS PADRONIZADOS

FELÍCIO DE FREITAS NETTO (UNICAMP), TAÍS ROSA CALISTO (UNICAMP), MARA SANCHES GUARAGNA (UNICAMP)

A análise de variantes genéticas é um desafio central da genética clínica e laboratorial, especialmente diante do aumento de dados oriundos do sequenciamento genômico. Os critérios estabelecidos pelo Colégio Americano de Genética Médica e Genômica (ACMG) seguem como referência para sua classificação. Com o surgimento das tecnologias de inteligência artificial (IA), surgem perspectivas para o uso dessas ferramentas no suporte a interpretação. Contudo, a forma como tais modelos se comportam frente a diferentes tipos de variantes e seu alinhamento com os padrões tradicionais precisam de investigações sistemáticas adicionais.Avaliar a distribuição das classificações de variantes de sequência (SNVs) atribuídas por três ferramentas de IA (ChatGPT, Gemini e Claude), segundo seus tipos, e identificar os principais padrões de discrepância em relação aos critérios do ACMG.Foram analisadas 56 variantes SNVs curadas por especialistas no ClinVar e classificadas de acordo com os critérios do ACMG, abrangendo variantes frameshift, missense, sinônima, intrônica, in-frame e splicing. As mesmas variantes foram submetidas à classificação por três modelos distintos de IA. Para cada IA, foram construídas tabelas de contingência entre o tipo de variante e a classificação atribuída por convenção (benigna, VUS ou patogênica), sendo aplicados o teste do qui-quadrado e a análise de resíduos padronizados para identificação dos desvios significativos em relação ao esperado.O ChatGPT apresentou excesso de classificações de variantes intrônicas como VUS (resíduo padronizado = +2,49) e déficit na classificação destas como patogênicas (resíduo = -2,20), além de excesso na atribuição de benignidade às sinônimas (resíduo = +2,47). O Gemini mostrou excesso expressivo na classificação de intrônicas como VUS (resíduo = +4,24) e sinônimas como benignas (resíduo = +6,55), além de déficit na classificação das intrônicas e sinônimas como patogênicas (resíduos = -2,34 e -2,06, respectivamente). O Claude evidenciou excesso na classificação de intrônicas como benignas (resíduo = +2,68) e de missense como VUS (resíduo = +2,18), além de déficit na classificação de intrônicas como patogênicas (resíduo = -2,20). As demais categorias de variantes, como in-frame e frameshift, não apresentaram discrepâncias estatisticamente significativas, embora suas distribuições tenham sido consistentes com os padrões clínicos esperados.Este estudo contribui para o entendimento das características e restrições das abordagens baseadas em IA ao sinalizar caminhos para o aprimoramento futuro dessas tecnologias na prática da genética molecular.

Trabalho Científico - Original

Área: Genética Comunitária e Saúde Pública

266 - SÍNDROME DE TURNER NO BRASIL: ESTUDO EXPLORATÓRIO

JOYCEANE ALVES DE OLIVEIRA (PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE / INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE / UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS), MARIANNA LOPES SABINO (SETOR DE GENÉTICA MÉDICA / FACULDADE DE MEDICINA / UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS), CHRYSTENISE VALÉRIA FERREIRA PAES (SERVIÇO DE GENÉTICA CLÍNICA / HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR ALBERTO ANTUNES / UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS), ANGELINA XAVIER ACOSTA (SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA / HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR EDGARD SANTOS / UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA), VICTOR EVANGELISTA DE FARIA FERRAZ (SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA / HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO / UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), MARCIAL FRANCIS GALERA (SERVIÇO DE PEDIATRIA E GENÉTICA MÉDICA / HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JÚLIO MÜLLER / UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO), LUIZ CARLOS SANTANA DA SILVA (INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS / SERVIÇO DE GENÉTICA CLÍNICA / HOSPITAL UNIVERSITÁRIO BETTINA FERRO DE SOUZA / UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), CARLOS HENRIQUE GRANJEIRO (SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA / HOSPITAL UNIVERSITÁRIO WALTER CANTÍDIO / UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ), RAQUEL TAVARES BOY DA SILVA (SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA / HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PEDRO ERNESTO / UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO), PAULA FRASSINETTI VASCONCELOS DE MEDEIROS (SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA / HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ALCIDES CARNEIRO / UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE,), JUAN CLINTON LLERENA JUNIOR (SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA / INSTITUTO NACIONAL DE SAÚDE DA MULHER), BIBIANA MELLO DE OLIVEIRA (DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE FERNANDES FIGUEIRA / IFF-FIOCRUZ), TÊMIS MARIA FÉLIX (SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA / HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), DÉBORA DE PAULA MICHELATTO (SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA / HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE / COORDENADORA DA REDE NACIONAL DE DOENÇAS RARAS.), ISABELLA LOPES MONLLEÓ (ETOR DE GENÉTICA MÉDICA / FACULDADE DE MEDICINA / UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS)

A Síndrome de Turner (ST) afeta cerca de 1:2.500 nascidas vivas. De caráter multissistêmico, exige abordagem multidisciplinar. Sinais clínicos sutis ao nascimento levam a atraso diagnóstico, que globalmente ocorre em torno dos 15 anos, comprometendo o tratamento e elevando a morbimortalidade. Descrever aspectos demográficos, socioeconômicos, diagnósticos e assistenciais de pessoas com ST no Brasil. Estudo multicêntrico, descritivo, com 159 participantes oriundas da coorte retrospectiva e 232 da coorte prospectiva da Rede nAcional de doenças raRAS (RARAS) recrutadas em 17 serviços, todos com aprovação ética dos seus respectivos CEP. Foram incluídas 391 participantes entre 0,1 e 70 anos (mediana: 18,6, IQ: 9,9-28,7), nascidas e residentes em todas as regiões do país, com predomínio do Nordeste (8776,50,0%), sendo apenas 27,1% domiciliadas em capitais. As classes D-E e C2 foram as mais representadas (38% em conjunto), 59,1% das participantes se declararam pardas e 7,0% negras, apenas 31,3% tinham ensino médio completo. A especialidade de genética foi a principal responsável pelo registro das participantes (96,0%), cuja origem foi principalmente ambulatorial (41,7%), seguida por encaminhamentos de unidades básicas de saúde (10,7%). O diagnóstico pré-natal ocorreu em apenas 2,9% e a mediana de início dos sintomas foi de 2,0 anos (IQ: 0,0-10,0). Do início dos sintomas até o diagnóstico as participantes visitaram, em média, 2,1 serviços de saúde (±1,6, variação: 1–10) e 4,3 médicos (variação: 1–44). A mediana da idade ao diagnóstico foi 10,0 anos (IQ: 2,1-17,0), com odisseia diagnóstica média de 5,5 anos (DP: 7,3). O tempo médio de acompanhamento na especialidade foi 6,8 anos (variação: 0-44). O diagnóstico estava confirmado em 88,5%, sendo que 80,3% dos diagnósticos etiológicos tiveram o SUS como principal fonte pagadora (80,5%), seguido por recursos próprios (9,7%). Este estudo proporcionou o primeiro panorama epidemiológico e assistencial da ST no Brasil. Os resultados obtidos abrem caminho para análises mais aprofundadas da jornada assistencial, com potencial de orientar o desenho de linhas de cuidado.

Trabalho Científico - Relato de Caso

Área: Neurogenética e Transtornos do Neurodesenvolvimento

267 - DISTROFIA MUSCULAR DE BECKER DIAGNOSTICADA POR BIÓPSIA MUSCULAR: RELATO DE CASO EM HOMEM DE 37 ANOS

MARIA EDUARDA PEREIRA RAMALHO TRIGUEIRO (UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA (UFPB)), JÚLIA RACKEL FERREIRA DE MENEZES (UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA (UFPB)), ALANA MARIA PESSOA ANDRADE (UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA (UFPB)), VINÍCIUS PEREZ PEGORARI (UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA (UFPB)), LUCAS GOMES ARAÚJO (UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA (UFPB)), ISABELLA MOTA FERNANDES (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO LAURO WANDERLEY (HULW)), RAYANA ELIAS MAIA (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO LAURO WANDERLEY (HULW)), KARINA CARVALHO DONIS (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO LAURO WANDERLEY (HULW))

A distrofia muscular de Becker (DMB) é uma doença genética ligada ao X, causada por variantes no gene DMD que afetam a produção da distrofina — proteína essencial para a integridade da fibra muscular. Apesar de clinicamente relacionada à distrofia muscular de Duchenne, a DMB apresenta curso mais lento, início mais tardio e fenótipo altamente variável. Essa heterogeneidade clínica, aliada à possibilidade de exames moleculares inconclusivos, representa um desafio diagnóstico significativo. Em cenários de forte suspeita clínica com testes genéticos negativos, a biópsia muscular com imunohistoquímica permanece uma ferramenta decisiva, oferecendo evidência funcional da doença e orientando a conduta genética e terapêutica do paciente. Dessa forma, a apresentação deste caso é relevante para reforçar a importância da biópsia muscular na confirmação diagnóstica, especialmente em contextos onde o diagnóstico molecular não é definitivo, contribuindo para a melhora do manejo clínico e aconselhamento genético.Homem, 37 anos, com fraqueza muscular proximal iniciada aos 16 anos em membros inferiores, com progressão lenta e posterior envolvimento dos membros superiores. Sem história familiar sugestiva ou sinais de acometimento cardiorrespiratório. Apresentava marcha miopática, força grau 2 proximal e grau 5 distal global, com hiporreflexia. CK persistentemente elevada (821 U/L). Ecocardiograma, espirometria e ECG normais. Sequenciamento completo do exoma e painel para doenças neuromusculares não identificaram variantes patogênicas. MLPA para AME e DMD normais. ENMG mostrou padrão miopático. Dada a forte suspeita clínica, foi realizada biópsia muscular, com achados compatíveis com distrofinopatia, o que confirmou o diagnóstico de DMB. Paciente foi encaminhado para acompanhamento multidisciplinar e recebeu aconselhamento genético.

Trabalho Científico - Original

Área: Imunogenética

269 - ANÁLISE DE POLIMORFISMO AFG2B RS12440038 EM PACIENTES COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO DE INÍCIO NA INFÂNCIA

MARIANA SILVA LUCENA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO), MARIA JULIA ALVES DE MELO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO), BIANCA MARIA RIBEIRO DE OLIVEIRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO), BRAZILIANO MIGUEL DA SILVA JÚNIOR (UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO), FRANCISCO HUGO RODRIGUES GOMES (UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), CAMILLA ALBERTINA DANTAS DE LIMA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO), PAULA SANDRIN GARCIA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO)

O lúpus eritematoso sistêmico de início na infância (LESi) é uma doença autoimune multissistêmica que se manifesta, geralmente, entre os 12 e 16 anos, com taxa de prevalência de 3,3 a 8,8 a cada 100.000 crianças. Apresenta maior mortalidade que em adultos e evolução clínica mais agressiva, tendo como uma de suas principais manifestações a nefrite lúpica (NL). Em estudo prévio, observou-se variantes do gene AFG2B em pacientes com LESi mediante sequenciamento Sanger dos 8 éxons nele contidos. Tal gene está associado a processos do sistema imune, como degradação proteica e interage com proteínas de regulação proteossomal, de controle do ciclo celular e mecanismos apoptóticos. A variante rs12440038 (A>G), localizada próximo ao éxon 5, apresentou elevada frequência nos pacientes analisados (55,5%), entretanto, ainda não há estudos de associação dessa variante com a doença.Investigar a possível associação da variante de nucleotídeo única (SNV) rs12440038 do gene AFG2B com a doença em pacientes com LESi de Pernambuco, Alagoas e São Paulo.O DNA foi extraído das amostras de sangue total dos pacientes e controles saudáveis por salting out e genotipado para a SNV rs12440038 (AFG2B) com sondas TaqMan por PCR em Tempo Real (ABI 7500). As frequências alélicas e genotípicas foram obtidas utilizando o software SNPStats, bem como o equilíbrio de Hardy-Weinberg (HW). A Razão de Odds (OR) e os intervalos de Confiança de 95% (IC) foram calculados e um valor de p <0,05 foi considerado estatisticamente significante. Foram avaliadas 227 amostras, sendo 129 pacientes e 98 controles saudáveis. Na análise do SNV foi observado que dentre o grupo controle, 42% possuíam o genótipo AA, 44% AG e 14% GG, enquanto no grupo de pacientes, foi observado 39% do genótipo AA, 47% AG e 15% GG. Os resultados mostraram que o genótipo heterozigoto foi o mais prevalente em ambos os grupos. Todos os grupos analisados estavam em equilíbrio de HW. O SNV rs12440038 não foi associado ao desenvolvimento da doença nas três populações estudadas (p valor = 0,89). Não houve associação significativa entre o SNV rs12440038 e LESi em pacientes brasileiros de Alagoas, Pernambuco e São Paulo.

Trabalho Científico - Original

Área: Outra

273 - CARACTERIZAÇÃO DAS DOENÇAS RARAS DE ORIGEM GENÉTICA SEGUNDO A POLÍTICA NACIONAL DE ATENÇÃO INTEGRAL ÀS PESSOAS COM DOENÇAS RARAS EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO NO ESTADO DA BAHIA

CAMILA FERREIRA RAMOS (UFBA), VICTORIA MARIA PEIXOTO LIMA DA COSTA (UFBA), WEVERTON CARLOS VELOZO (UFBA), NEY CRISTIAN BOA SORTE (NATS), ANGELINA XAVIER ACOSTA (UFBA), ALINE ROCHA ANÍBAL (UFBA), GRAZIELE NASCIMENTO DOS SANTOS DIAS AMBAS (UFBA)

As Doenças Raras (DR) são condições geralmente crônicas e debilitantes, cuja incidência e/ou prevalência individual é baixa. Estima-se a existência de 7.000 condições, sendo 80% de origem genética. Segundo a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com DR (PNAIPDR), as DR de origem genética estão organizadas nos seguintes grupos: Anomalias Congênitas ou de manifestação tardia (AC), Deficiência Intelectual (DI), erros inatos de metabolismo (EIM).Os objetivos deste trabalho são: descrever a frequência das DR de origem genética do Hospital Universitário Professor Edgard Santos, classificar as DR de acordo com a PNAIPDR, Avaliar a cobertura dessa classificação no centro estudado.Trata-se de um estudo transversal, prospectivo, realizado entre março de 2023 e abril de 2025. A coleta de dados foi realizada através de questionários padronizados. Os dados foram inseridos na plataforma REDCap e analisados posteriormente com estatística descritiva.A casuística foi composta por 522 DR, 95% eram de origem genética. Apenas 27% das DR estavam incluídas na PNAIPDR. Dos 269 registros incluídos, 66% pertenciam ao grupo das AC, onde 74,3% possuíam Diagnóstico Confirmado (DC) e a Síndrome de Turner foi a DR mais prevalente. Cerca de 20% da amostra pertencia ao grupo dos EIM, onde 83,3% possuíam DC e a glicogenoses eram as DR mais prevalentes. O grupo das DI corresponderam a 14%, onde 75,6% apresentaram DC e a DR mais prevalente foi a Síndrome Digeorge.

Trabalho Científico - Relato de Caso

Área: Erros Inatos do Metabolismo e Triagem Neonatal

275 - PERSISTENT CLINICAL COMPLICATIONS DESPITE ENZYME REPLACEMENT THERAPY IN TWO SIBLINGS WITH MUCOPOLYSACCHARIDOSIS VI: A CASE-BASED REFLECTION OF 17 YEARS OF FOLLOW-UP

HELOÍSA AUGUSTA CASTRALLI (UNIDADE DE GENÉTICA DO INSTITUTO DA CRIANÇA - HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA USP), GIULIA ZOCCOLI BUENO (UNIDADE DE GENÉTICA DO INSTITUTO DA CRIANÇA - HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA USP), ALEXANDRE CHAVES FERNANDES (UNIDADE DE GENÉTICA DO INSTITUTO DA CRIANÇA - HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA USP), RAFAEL AVELAR MACHADO (UNIDADE DE GENÉTICA DO INSTITUTO DA CRIANÇA - HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA USP), GABRIELA YUMI GOTO SALTI (UNIDADE DE GENÉTICA DO INSTITUTO DA CRIANÇA - HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA USP), MARIA INEZ DA CORREGGIO LEAL (UNIDADE DE GENÉTICA DO INSTITUTO DA CRIANÇA - HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA USP), CARLA TONI MARCELINO MULLER DE SIAS (UNIDADE DE GENÉTICA DO INSTITUTO DA CRIANÇA - HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA USP), DERNIVAL DANTAS DIAS JÚNIOR (UNIDADE DE GENÉTICA DO INSTITUTO DA CRIANÇA - HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA USP), ÉRIKA PRISCILA MACHADO (UNIDADE DE GENÉTICA DO INSTITUTO DA CRIANÇA - HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA US), MARCELLA CARDOSO ALLEGRO (UNIDADE DE GENÉTICA DO INSTITUTO DA CRIANÇA - HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA USP), DÉBORA E SILVA DE LAZARI (UNIDADE DE GENÉTICA DO INSTITUTO DA CRIANÇA - HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA USP), MATHEUS AUGUSTO ARAÚJO CASTRO (UNIDADE DE GENÉTICA DO INSTITUTO DA CRIANÇA - HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA USP), RACHEL SAYURI HONJO KAWAHIRA (UNIDADE DE GENÉTICA DO INSTITUTO DA CRIANÇA - HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA USP), CHONG AE KIM (UNIDADE DE GENÉTICA DO INSTITUTO DA CRIANÇA - HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA USP)

Mucopolysaccharidosis type VI (MPS VI, Maroteaux-Lamy syndrome) is a rare autosomal recessive lysosomal storage disorder caused by arylsulfatase B (ARSB) deficiency, leading to dermatan sulfate accumulation and progressive multisystem involvement. Enzyme replacement therapy (ERT) with galsulfase improves survival and slows disease progression, but its ability to prevent complications remains uncertain. This report highlights that early diagnosis and long-term ERT do not fully prevent disease progression and expands the longitudinal follow-up of two affected siblings.The older sister was referred for genetic evaluation at age 8 due to short stature and dysmorphic features. At diagnosis, she had already undergone cardiac surgery for mitral and aortic valve involvement and had a dilated, hypertrophic left ventricle. Retrospectively, signs like recurrent respiratory infections and a heart murmur had been present since infancy. At age 5, worsening cardiac function and impaired growth prompted suspicion of a lysosomal storage disorder. Biochemical testing in both siblings—at 8 years and 8 months—revealed markedly elevated urinary glycosaminoglycans (GAGs) and reduced ARSB enzyme activity in leukocytes. Molecular analysis identified the intronic variant IVS5-8T>G (c.1143-8T>G) in homozygosity, along with IVS3-22T>C and P397P polymorphisms, also in homozygosity. The IVS5-8T>G variant, though underreported in the literature, has been recurrently observed in Brazilian, Portuguese, and Spanish individuals and is associated with classical or severe MPS VI phenotypes. ERT was initiated in both siblings at 8 years and 10 months and 1 year and 5 months of age, respectively. The younger sister demonstrated milder facial coarseness, slower progression of valvular disease, and notably surpassed her sister in height after 6 years of ERT. Both siblings experienced fewer upper respiratory infections and lower apnea indices after ERT. Nevertheless, they developed progressive manifestations including corneal clouding, claw hands, and skeletal dysplasia. The younger sibling later developed cervical spinal canal stenosis secondary to craniovertebral junction dysplasia, leading to compression of the bulbomedullary junction. She lost ambulation at age 12 and underwent elective laminectomy (C1–C2), laminoplasty (C3–C6), and posterior fossa craniectomy at 14. The procedure was complicated by difficult intubation and failed extubation, requiring permanent tracheostomy. She remains tracheostomized at age 18.

Trabalho Científico - Original

Área: Neurogenética e Transtornos do Neurodesenvolvimento

276 - AVALIAÇÃO DO RENDIMENTO DIAGNÓSTICO DO SEQUENCIAMENTO DO EXOMA NA INVESTIGAÇÃO DA DEFICIÊNCIA INTELECTUAL NO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE

OSVALDO ARTIGALÁS (HCPA), LEONARDO SIMÃO MEDEIROS (HCPA), MARIANA RODRIGUES BOTTON (HCPA), THAYNE WOYCINCK KOWALSKI (HCPA), RENAN SBRUZZI (HCPA), GABRIELA FLORES GONÇALVES (HCPA), TÊMIS FÉLIX (HCPA), FERNANDA SALES LUIZ VIANNA (HCPA), JONAS SAUTE (HCPA)

O sequenciamento do exoma (ES, do inglês Exome Sequencing) tem se consolidado como uma das principais ferramentas na investigação etiológica de condições genéticas complexas, como a deficiência intelectual (DI). No Brasil, sua incorporação progressiva às diretrizes do Sistema Único de Saúde (SUS) representa um avanço significativo na Medicina Genômica, especialmente em centros de referência como o Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). A partir de 2021, o HCPA iniciou a implementação institucional do ES por meio de um projeto pioneiro, culminando em sua consolidação como exame de rotina assistencial em 2024.Este estudo visa analisar o rendimento diagnóstico do ES para DI durante esse período de implementação.Foram analisados os laudos de ES liberados nos anos de 2023 e 2024. As variantes identificadas foram classificadas com base no potencial de explicarem o fenótipo clínico principal (DI). Um achado foi considerado diagnóstico/conclusivo quando variantes patogênicas ou provavelmente patogênicas (P/LP) foram detectadas em conformidade com o padrão de herança e a zigosidade compatíveis com a condição do paciente. Casos foram considerados inconclusivos quando havia variantes de significado incerto (VUS) ou variantes P/LP que, embora relevantes, não se enquadravam no contexto causal estabelecido. Para esses casos, recomendou-se análise de segregação parental, visando esclarecer a contribuição das variantes detectadas. Achados secundários, conforme definidos pelo American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG SF v3.2), também foram registrados quando clinicamente relevantes.Entre os 63 exames avaliados, 20 (31,7%) apresentaram diagnóstico conclusivo, 24 (38,1%) foram inconclusivos e 19 (30,1%) não identificaram variantes relevantes. Notavelmente, em 8 dos casos inconclusivos, a realização da segregação parental foi indicada como potencial fator de elucidação diagnóstica, o que poderia elevar o rendimento diagnóstico para até 44,4%. Além disso, achados secundários foram identificados em 3 pacientes (4,8%), todos com variantes no gene RYR1, associadas à suscetibilidade à hipertermia maligna - uma condição com implicações clínicas relevantes, especialmente em contextos anestésicos.Ao encurtar a jornada diagnóstica, o ES contribui para um manejo mais assertivo, permite maior precisão na definição prognóstica e aconselhamento genético. Essa abordagem genômica reforça a importância de integrar tecnologias avançadas ao SUS, promovendo equidade no acesso à medicina de precisão.

Trabalho Científico - Relato de Caso

Área: Dismorfologia e Displasias Esqueléticas

278 - RELATO DE CASO: SÍNDROME DE MYHRE

RUBISTENIA ARAUJO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE), RAYANA MAIA (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ALCIDES CARNEIRO), GIULIA PARANHOS (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE), MADELEYNE NOBREGA (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ALCIDES CARNEIRO), REBECA CARDOSO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE)

Com menos de 200 casos descritos, a síndrome MYHRE está associada a variantes de ganho de função no gene SMAD4. Cursa com espectro de sintomas articulares, pulmonares e cardiovasculares e espessamento cutâneo. A maioria dos afetados tem dismorfias (fendas palpebrais curtas, ponte nasal larga, prognatismo, filtro labial curto, lábios finos, entre outros) e atraso do desenvolvimento. O curso clínico leva a fibrose progressiva com complicações diversas e tem herança autossômica dominante com variabilidade intrafamiliar. Objetivo: Relatar forma leve de Síndrome de Myhre. Paciente, sexo masculino, 8 anos e 8 meses, filho de pais hígidos e não consanguíneos, teve gestação e parto com 37 semanas sem intercorrências. Evoluiu com atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, baixa estatura, dificuldade auditiva e deficiência intelectual. Ao exame físico, apresentou baixa estatura desproporcionada, braquidactilia, mãos e pés pequenos, dismorfologias faciais (face triangular, orelhas displásicas com implantação limítrofes e anteriorizadas, enoftalmia) e sopro sistólico no foco mitral. Tem cariótipo e radiografia de idade óssea sem alterações. O sequenciamento do exoma evidenciou variante patogênica no gene SMAD4 NM_005359.3:C1498A>6, P(Ile500Val) RS281875322. O paciente mantém seguimento com equipe multiprofissional para manejo sintomatológico, com foco nas complicações cardiovasculares, ortopédicas, auditivas e do neurodesenvolvimento.

Trabalho Científico - Original

Área: Cardiogenética

282 - DOENÇA DE MCARDLE - UMA GENOCÓPIA DA CARDIOMIOPATIA HIPERTRÓFICA

FERNANDA ALMEIDA ANDRADE (UNIFESP), RENATO DONATO BARROS (UNIFESP), GUILHERME SILVA MENDES SILVA MENDES GAIA (UNIFESP), MAYARA DA SILVA CUSTÓDIO (UNIFESP), RAFAEL YANAGIZAWA DE OLIVEIRA (UNIFESP), DIRCEU RODRIGUES ALMEIDA (UNIFESP), JOSÉ EDUARDO KRIEGER (INCOR HCFMUSP)

A Cardiomiopatia Hipertrófica (CMH) é uma doença genética autossômica dominante causada por variantes patogênicas sarcoméricas e não sarcoméricas. Doenças de depósito como Fabry, Pompe, Amiloidose TTR e McArdle podem mimetizar a CMH (genocópias), dificultando o diagnóstico preciso. A genotipagem é essencial para o tratamento individualizado.Descrição de um relato de caso e revisão sistemática de Literatura.Avaliação detalhada de caso clínico com realização de teste genético, biópsia muscular e teste cardiopulmonar com dosagem de lactato. Tratamento de ICFEP e suplementação com creatina em seguimento ambulatorial. Revisão sistemática da literatura.Paciente masculino, 42 anos, hipertenso em uso de losartana e hidroclorotiazida, procurou o serviço devido cansaço aos esforços há 10 anos e dores musculares de leve intensidade intermitentes. Exame físico com poucas alterações somente força muscular grau IV proximal e simétrica. Exames de investigação de cansaço feito pela Cardiologia revelou (Figura 2) Padrão meso-miocárdico e epicárdico de predominância septal em ecocardiograma transtorácico, e posteriormente (Figura 1) ressonância Magnética Cardíaca evidenciando a assimetria septal importante. Os exames laboratoriais chamam atenção para CPK 1020 platô, demais dentro da normalidade. Realizou teste cardiopulmonar na UNIFESP submáximo onde foi visto fadiga precoce correlata a músculo esquelético mas nível de lactato mantido, sem descompensação da doença no momento do exame. Faz atividade física 3-4 x por semana, mantem uso de forxiga, aldactone e selozok com terapia para ICFEP e além disso, recebe a suplementação de creatina.A genômica revolucionou a abordagem das cardiomiopatias. Casos como este destacam a importância de avaliação genética mesmo em quadros típicos de CMH, garantindo condutas mais precisas e multidisciplinares.

Trabalho Científico - Original

Área: Genética Comunitária e Saúde Pública

283 - PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES COM MAIS DE UM DIAGNÓSTICO DE DOENÇA RARA: ANÁLISE DA REDE NACIONAL DE DOENÇAS RARAS

LAÍSE PAULETTI BARP (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), PATRICIA ABISAMBRA (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), ISADORA VIEGAS (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), BIBIANA MELLO DE OLIVEIRA (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), CLAUDIA LORREA FERNANDES (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), ANGELINA ACOSTA (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROF. EDGAR SANTOS), CARLOS EDUARDO STEINER (UNIVERSIDADE DE CAMPINAS), FRANCIS MARCIAL GALERA (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JÚLIO MULLER), TÊMIS MARIA FÉLIX (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), RARAS NETWORK GROUP (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE)

As doenças raras (DR) acometem individualmente um pequeno percentual da população, mas alcançam coletivamente milhões de pessoas em todo o mundo. Ainda mais complexa é a situação em que um único indivíduo apresenta dois ou mais diagnósticos de DR simultaneamente.Descrever o perfil clínico-epidemiológico de casos identificados com diagnóstico de múltiplas DR.Dados da Rede Nacional de Doenças Raras foram analisados, de um total de 19.148 casos registrados, foram incluídos neste estudo 105 registros de pacientes com mais de um diagnóstico confirmado. Dos 105 pacientes, 49 foram excluídos devido a critérios específicos a seguir: 1) pacientes com mais de um diagnóstico de origem autoimune, mas sem a presença de outras doenças raras associadas, sendo considerados como um único diagnóstico autoimune, 2) pacientes com deleções e duplicações cadastradas com diagnósticos separados, mas que possivelmente eram decorrentes de translocações balanceadas, o que configuraria um único diagnóstico, 3) pacientes em que uma das condições registradas não representava uma DR distinta, mas sim uma comorbidade associada ao diagnóstico de base. Após a aplicação desses critérios, 56 indivíduos foram considerados elegíveis para a análise.Dos 56 indivíduos analisados, identificamos 116 diagnósticos. 52 indivíduos apresentaram 2 diagnósticos diferentes (92,8%), enquanto 4 participantes apresentaram 3 diagnósticos distintos(7,2%). Quanto ao tipo do diagnóstico, 93 foram etiológicos (80,1%), sendo esses 51 moleculares. A fonte pagadora foi SUS em 50 diagnósticos (43,1%) e 14 foram de financiamentos provenientes de pesquisa clínica (12,0%). Em relação à história familiar, não houve recorrência familiar em 75 diagnósticos (64,6%). A consanguinidade parental foi reportada em 26 casos (22,4%), e 13 casos (11,2%) não tiveram essa informação especificada. A maioria dos diagnósticos foi realizado no período pós natal (92,2%). 18 indivíduos receberam dois diagnósticos no mesmo dia. Em 17 casos, ambos os diagnósticos foram obtidos através de um único exame, sendo o mais frequente o genoma, enquanto em um caso os diagnósticos foram realizados por exames distintos. Identificou-se 100 diferentes Orphas dentre os diagnósticos reportados, dos quais os mais frequentes são Hipotireoidismo congênito (5 casos), fenilcetonúria (4 casos) e osteogênese imperfeita (4 casos). Os outros diagnósticos foram observados em apenas um paciente cada.Este estudo destaca a complexidade diagnóstica em casos de múltiplas doenças raras em um mesmo indivíduo. Evidencia-se a importância do uso precoce de técnicas amplas, como o sequenciamento de exoma e genoma, para evitar atrasos no diagnóstico e viabilizar manejo adequado.

Trabalho Científico - Original

Área: Cardiogenética

285 - DOENÇA DE FABRY NA MULHER: O OLHAR DO CARDILOGISTA NA GENÉTICA

FERNANDA ALMEIDA ANDRADE (UNIFESP), MAYARA DA SILVA CUSTÓDIO (UNIFESP), GUILHERME SILVA MENDES SILVA MENDES GAIA (UNIFESP), RENATO DONATO BARROS (UNIFESP), RAFAEL YANAGIZAWA DE OLIVEIRA (UNIFESP), THAYSE FERREIRA TELECIO (UNIFESP), RODRIGO AMBROSIO FOCK (UNIFESP)

A doença de Fabry é uma doença genética de herança ligada ao cromossomo X, que ocorre devido a variantes no gene GLA que codifica a enzima 945,-galactosidase A (945,-GAL).No sexo feminino a atividade enzimática encontra-se reduzida ou normal, ou seja, os achados resultantes do acúmulo intralisossomal progressivo de glicoesfingolipídios, principalmente globotriaosilceramida (GL3 ou Gb3) e de seu metabólito lyso-GL3 tende a ser discreto. Descrição de caso de mulher com CMH não obstrutiva isolada, sem outros achados clínicos com resultado genético favorável a doença de Fabry. Revisão sistemática sobre abordagens de afinar esse diagnóstico com atualizações baseadas nas últimas diretrizes de cardiologia do Brasil (SBC) e do mundo (ESC e AHA/ACC)Descrição de caso de uma paciente com diagnóstico suspeito de CMH não obstrutiva sem outros achados clínicos com resultado genético favorável a doença de Fabry.Paciente com Cardiomiopatia Hipertrófica não obstrutiva com septo medioapical no máximo 24mm. Sem antecedentes de síncope, arritmias malignas ou morte súbita. Apresentando sobrecarga ventricular esquerda no eletrocardiograma. A ressonância cardíaca revelou função ventricular preservada e hipertrofia assimétrica medioapical sem gradiente ventricular, fibrose 22%. A atividade de alfa-galactosidase foi reduzida (0,38 / VR >1,68mcmol/l/h). A doença de Fabry deve ser considerada nos casos de cardiomiopatias hipertróficas, principalmente quando o quadro não apresenta maior gravidade de comprometimento sarcomérico. Nas mulheres o diagnóstico só é possível com teste genético ou estudo histopatológico, a enzima normal não afasta o diagnóstico. As variantes de GLA que acometem mais a parte cardíaca relaciona-se com uma apresentação tardia de hipertrofia ventricular esquerda, costumam desenvolver uma insuficiência cardíaca de fração de ejeção preservada e arritmias ventriculares idiopáticas, podendo gerar também quadros de dor torácica consequente ao acúmulo endotelial de GB3 e consequente isquemia.

Trabalho Científico - Original

Área: Cardiogenética

286 - MAPA GENOMA BRASIL: REGISTRO NACIONAL MULTICÊNTRICO DE GENÓTIPOS E FENÓTIPOS EM CARDIOMIOPATIAS GENÉTICAS

FERNANDA ALMEIDA ANDRADE (INCOR HCFMUSP), SILAS RAMOS FURQUIM (INCOR HCFMUSP), LUCAS VIEIRA LACERDA PIRES (INCOR HCFMUSP), KELVIN HENRIQUE VILALVA (INCOR HCFMUSP), NATALIA OLIVETTI (INCOR HCFMUSP), GIOVANNA NAPOLITANO (INCOR HCFMUSP), MARIANA LOMBARDI PERES DE CARVALHO (INCOR HCFMUSP), BIANCA LINNENKAMP (INCOR HCFMUSP), JOSÉ EDUARDO KRIEGER (INCOR HCFMUSP)

As cardiopamiopatias genéticas são um grupo heterogêneo de doenças cardiovasculares, nas quais os testes genéticos podem contribuir para a confirmação diagnóstica, prognóstico, planejamento terapêutico e, principalmente, rastreamento familiar. Descrever o genótipo e estabelecer a correlação genótipo-fenótipo em pacientes com cardiopatias genéticas na população brasileira. Assim, foi implementado um registro nacional multicêntrico. Foram incluídos pacientes com diagnóstico clínico de cardiomiopatias, dislipidemias, arritmias genéticas, aortopatias e cardiopatias congênitas. Foi realizada avaliação clínica, aconselhamento genético pré e pós-teste, e sequenciamento de exoma ou genoma completo para identificação de variantes genéticas raras associadas aos fenótipos patogênicos. Em casos em que variantes de interesse foram identificadas, foi realizado rastreamento familiar em cascata com sequenciamento de Sanger.Até o final de dezembro de 2024, foram incluídos 2597 probandos com cardiomiopatias com uma predominância discreta para o sexo masculino (55,83%). Os subtipos de cardiomiopatia mais frequente foi a hipertrófica (44,44%), seguido de dilatada (999), não compactada (139), arritmogênica (124) e amiloidose (65). Todos os pacientes incluídos realizaram teste genético e o rendimento foi de 54,76%, dentre eles, 33,97% apresentaram variantes patogênicas, 24,96 possivelmente patogênicas e 55,13% apresentaram variantes de significado incerto (VUS).Um programa de sequenciamento em pacientes com cardiopatias genéticas mostrou-se eficaz em identificar variantes patogênicas, descrever os principais genes associados aos fenótipos, e rastrear familiares em risco. Tal estratégia pode ser incorporada à prática assistencial, bem como contribuir para a investigação de mecanismos moleculares associados às doenças.

Trabalho Científico - Relato de Caso

Área: Dismorfologia e Displasias Esqueléticas

288 - EXPANDING THE GENETIC SPECTRUM: FROM BIALLELIC GDF5/BMPR1B ACROMESOMELIC DYSPLASIAS TO A NOVEL CASE OF DIGENIC INHERITANCE.

DERNIVAL DANTAS DIAS JUNIOR (INSTITUTO DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO (ICR – HC/FMUSP)), GABRIELA YUMI GOTO SALTI (INSTITUTO DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO (ICR – HC/FMUSP)), ERIKA PRISCILA MACHADO (INSTITUTO DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO (ICR – HC/FMUSP)), GIULIA ZOCCOLI BUENO (INSTITUTO DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO (ICR – HC/FMUSP)), RAFAEL AVELAR MACHADO (INSTITUTO DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO (ICR – HC/FMUSP)), HELOISA AUGUSTA CASTRALLI (INSTITUTO DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO (ICR – HC/FMUSP)), MARIA INEZ DA COREGIO LEAL (INSTITUTO DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO (ICR – HC/FMUSP)), EDUARDO DA CÁS (INSTITUTO DE ENSINO E PESQUISA DO HOSPITAL SÍRIO LIBANÊS), CONSÓRCIO GENOMAS RAROS (PROJETO GENOMAS RAROS - HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN), GUILHERME LOPES YAMAMOTO (INSTITUTO DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO (ICR – HC/FMUSP)), RACHEL SAYURI HONJO KAWAHIRA (INSTITUTO DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO (ICR – HC/FMUSP)), CHONG AE KIM (INSTITUTO DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO (ICR – HC/FMUSP)), DEBORA ROMEO BERTOLA (INSTITUTO DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO (ICR – HC/FMUSP)), MATHEUS AUGUSTO ARAUJO CASTRO (INSTITUTO DA CRIANÇA, HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO)

Acromesomelic dysplasias (AMDs) represent a clinically and genetically heterogeneous group of autosomal recessive skeletal dysplasias characterized by shortening of mesomelic/acromelic segments. AMDs include Grebe-type, Du Pan syndrome and Demirhan-type, all associated with pathogenic variants in GDF5 or its receptor BMPR1B. These genes encode components of the BMP/TGF-946, pathway, where GDF5-BMPR1B interaction regulates chondrogenesis via SMAD-dependent signaling. Heterozygous variants in GDF5 and BMPR1B genes are classically associated with type-C brachydactyly. Notably, mesomelic involvement has not been reported in clinical presentations resulting from heterozygous mutations in these genes. Although the functional interdependence between GDF5/BMPR1B in BMP signaling is well-established, and robust evidence demonstrates that biallelic variants in either gene can produce similar AMD, there are no documented reports of individuals harboring simultaneous pathogenic variants in both GDF5 and BMPR1B leading to novel or more severe phenotypes. We report on 3 individuals presenting AMD, one of them with Du Pan phenotype and heterozygous variants in GDF5 and BMPR1BCase 1:a 13-year-old boy presenting short stature with bilateral absent fibula and type-C brachydactyly, harbored a homozygous BMPR1B pathogenic variant (c.1058T>C, p.Leu353Pro), compatible with the diagnosis of Demirhan-type AMD. Case 2:a 1-year-old boy presenting severe acromesomelic and rhizomelic shortening, with absent ossification of long bones/phalanges, a globular appearance of the fingers and toes and history of consanguinity, showed a homozygous GDF5 pathogenic variant (c.1214T>C, p.Leu405Pro), compatible with the diagnosis of Grebe-type AMD. Case 3:a 15-year-old girl with type-C brachydactyly, bilateral fibular hypoplasia and postaxial polydactyly of the right foot, compatible with Du Pan AMD. Targeted Sanger sequencing of GDF5 identified a heterozygous likely-pathogenic variant(c.1198_1200dup, p.Cys400dup). In order to identify a second variant in GDF5, genome sequencing was performed and did not show another rare variant in GDF5, but identified a pathogenic variant in BMPR1B(c.1457G>A, p.Arg486Gln)

Trabalho Científico - Original

Área: Oncogenética

289 - ANÁLISE IN SILICO DA VIA IL-6/JAK2/STAT3 NO MICROAMBIENTE TUMORAL DO CÂNCER DE MAMA

KARINA MAYUMI TANI BEZERRA DE MELO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO), GABRIEL RÔMULO PARENTE DA SILVA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO), PEDRO HENRIQUE BEZERRA FONTES (UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO), STEPHANIE LOUREIRO LEÃO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO), ANTÔNIO CARLOS DE FREITAS (UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO), VANESSA EMANUELLE PEREREIRA SANTOS (UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO), ELISA FOTIN GENN BARROS (FACULDADE PERNAMBUCANA DE SAÚDE), BEATRIZ EDA DE OLIVEIRA ISÍDIO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO), DAVID BELTRÁN LUSSÓN (UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO), ISABELLE SILVA SIMÕES (UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO), ISABELA DUARTE DE FARIAS (UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO), GABRIELA VITÓRIA DE ARAUJO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO), MICAELA EVELLIN DOS SANTOS SILVA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO), LARISSA SILVA DE MACEDO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO)

O câncer de mama é uma das neoplasias de maior incidência e mortalidade no mundo, com destaque para os países em desenvolvimento. Esses tumores apresentam uma heterogeneidade biológica e clínica, além de potencial para metastizar para tecidos como pulmões e ossos. No microambiente tumoral (TME), células pró-tumorais exercem um papel central na progressão do câncer ao modular a expressão de genes-chave envolvidos em processos pró-inflamatórios. Entre as principais vias sinalizadoras moduladas por células imunológicas no TME, destaca-se a IL-6/JAK2/STAT3. Nesse contexto, ferramentas de bioinformática têm se tornado indispensáveis para a pesquisa oncológica, permitindo a análise em larga escala e a integração de dados provenientes de abordagens multi-ômicas.Esse estudo tem como objetivo avaliar, por meio de ferramentas in silico, os componentes e interações da via IL-6/JAK2/STAT3 no microambiente tumoral do câncer de mama, com foco em seus possíveis papéis na progressão tumoral.Para isso, foi utilizado o The Cancer Genome Atlas para analisar dados de expressão dos genes da via no câncer de mama, em seguida, os alvos selecionados foram avaliados quanto a interação proteína-proteína no STRING database, por último, para analisar a sobrevida dos pacientes foi utilizado o software The Human Protein Atlas.Os resultados revelam um aumento na expressão dos genes analisados, destacando-se STAT3, IL-6 e TGF-946,1, os quais estão associados com progressão e modulação do microambiente tumoral. A análise de sobrevida revelou que o aumento de TGFB e STAT3 diminui a sobrevida dos pacientes.O estudo confirma o envolvimento da via IL-6/JAK2/STAT3 no câncer de mama, destacando STAT3, IL-6 e TGF-946,1 como reguladores críticos do microambiente tumoral. As análises bioinformáticas sustentam seu papel na progressão da doença, sugerindo potenciais alvos para intervenção terapêutica. Por fim, esse trabalho evidencia a importância da bioinformática na pesquisa oncológica e seu papel inicial no desenvolvimento de abordagens terapêuticas no câncer de mama.

Trabalho Científico - Original

Área: Tecnologias Ômicas

290 - RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM (RAS) AND CLINICAL OUTCOMES IN COVID-19 PATIENTS FROM SOUTHERN BRAZIL

BIBIANA FAM (HCPA), NATHAN CADORE (HCPA), RENAN SBRUZZA (HCPA), MARILEA FEIRA (HCPA), GIOVANNA GIUDICELLI (HCPA), ALEXANDRE PEREIRA (USP), LYGIA PEREIRA (USP), TÁBITA HUNEMEIER (USP), FERNANDA VIANNA (UFRGS/HCPA)

The renin-angiotensin system (RAS) regulates cardiovascular and inflammatory homeostasis playing a central role in pathophysiology of COVID-19, as ACE2 serves as a receptor for SARS-CoV-2. Evidence suggests that RAS dysregulation may contribute to severe COVID-19 outcomes, including acute respiratory distress syndrome, acute kidney injury , and thromboembolic events. Therefore, variants in RAS-related genes may influence individual susceptibility and clinical response to infection.This study investigates the association between genetic variants in RAS genes and clinical outcomes in a cohort from Southern Brazil.A cross-sectional study was conducted with 485 individuals with confirmed SARS-CoV-2 infection, between March 2020-2021, at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Clinical and demographic data were retrieved from medical records, and blood samples were obtained from the HCPA Biobank (doi:10.22491/hcpa-biobanco-amostras). Whole-genome sequencing was performed in collaboration with the DNA do Brasil Project. Variants in the genomic regions of 32 RAS and related genes were annotated using the Variant Effect Predictor prioritized using pathogenicity predictors (REVEL, CADD, SIFT, PolyPhen, and AlphaMissense), and classified according to ACMG criteria. The study was approved by the HCPA Ethics Committee (CAAE: 36974620.3.0000.5327).Of the 485 participants, 59% were male, with a mean age of 51 years. Most were self-declared white (81.2%), followed by black (12.2%), asian (0.8%), and Indigenous (0.2%). Common comorbidities included hypertension (56.5%), obesity (35.7%), and diabetes mellitus (26.8%). ICU admission occurred in 129 cases (26.6%), AKI in 101 (20.8%), thromboembolism in 55 (11.3%), cardiovascular complications in 38 (7.8%), and death in 96 individuals (19.8%). WGS revealed 38,684 variants RAS genes, 4,343 (11.2%) were novel. Most were SNVs (86.2%), followed by deletions, insertions, and sequence alterations. Among novel variants, 1,415 had CADD > 20, nine had REVEL > 0.5, and eight had AlphaMissense > 0.5. Among the deceased individuals, 4.6% carried pathogenic or likely pathogenic heterozygous variants in genes such as ACE (rs146089353), AGTR1 (rs753149496), SLC6A19 (rs1251095994), and AKR1C3 (rs782363753). Recurrent rare variants were also observed in NR3C2, CYP19A1, KNG1, F11, HSD17B3, and ACE2 in severe cases. Rare and potentially deleterious variants in RAS-related genes were observed in individuals with severe COVID-19 outcomes.These findings support further investigation into the role of host genetics in COVID-19 severity and emphasize the value of genomic data for risk stratification and personalized clinical care, particularly in genetically diverse populations like Brazil.

Trabalho Científico - Original

Área: Cardiogenética

291 - ´A INFLUÊNCIA DAS CNVS NA ARQUITETURA GENÉTICA DA SÍNDROME DO CORAÇÃO ESQUERDO HIPOPLÁSICO: UMA ABORDAGEM ATUALIZADA´

LINA ALI OMAIS (UNIVAG), RAÍSSA ALANA DEMARCO (UNIVAG), JULIA BRAGA BUENO MAGALHÃES (UNIVAG), LETÍCIA APARÍCIO SALMÓRIA (UNIVAG), CINDY GOLDSCHMIDT CASSIMIRO DA SILVA (UNIVAG), HIANNI BALDAIA VILAS BOAS SAMPAIO (UNIVAG), ANNA KAROLYNE RODRIGUES DE MIRANDA (UNIVAG), ANA GIULLIA MARTINS BONFIM (UNIVAG)

A síndrome do coração esquerdo hipoplásico (SHCE) é uma das principais causas de malformações cardiovasculares e, por se tratar de uma condição complexa, suas diferentes manifestações podem estar ligadas à presença de um conjunto de genes no indivíduo que determinam a gravidade do quadro. Assim, seu estudo torna-se essencial para o diagnóstico e tratamento precoce. Este artigo objetiva compreender o impacto das variações no número de cópias (CNVs) nos mecanismos genéticos envolvidos na SHCE, à luz de evidências recentes, e revisar criticamente a literatura atual sobre o papel das CNVs na fisiopatologia da SHCE, destacando sua contribuição para a heterogeneidade clínica da doença.Foi realizada revisão estruturada de literatura na base PubMed, com os descritores ´Hypoplastic Left Heart Syndrome´, ´HLHS´, ´Left heart hypoplasia´, ´Heart Defects, Congenital´, ´Copy Number Variation´, ´Genomic Structural Variation´, ´Chromosomal Aberration´, ´Chromosomal Deletion´, ´Chromosomal Duplication´, ´Genetic´, ´Pathogenesis´, ´Etiology´ e ´Risk Factor´. A seleção baseou-se em critérios previamente definidos. Excluíram-se estudos sem texto completo, fora do tema, não estavam em inglês, in vivo ou com desenho inadequado. Incluíram-se artigos de 1977 até junho de 2025, com texto completo, em inglês, ensaios clínicos, estudos observacionais, de coorte, caso-controle e transversais. Após leitura de títulos, resumos e textos completos, foram selecionados 6 artigos abordando a associação entre CNVs e SHCE. A amostra final foi composta por seis artigos. Os estudos revisados confirmam associação significativa entre CNVs e SHCE. Genes como KMT2D e NOTCH1 aparecem consistentemente envolvidos, com frequências de 10,6% e 6,1%, respectivamente. Alterações no cromossomo 22q11.2, como deleções e duplicações, foram encontradas em cerca de 18% dos casos, geralmente como eventos de novo. A combinação de técnicas como SNP array, CNV-seq, WES e MLPA aumentou a sensibilidade diagnóstica, mostrando que CNVs contribuem para 10–25% dos casos de SHCE e cardiopatias relacionadas. As evidências desta revisão mostram que CNVs têm papel relevante na etiologia da SHCE, contribuindo para sua heterogeneidade clínica. A recorrência de KMT2D, NOTCH1 e alterações em 22q11.2 reforça seu potencial como biomarcadores. Ainda há lacunas sobre os mecanismos moleculares, exigindo estudos futuros com amostras maiores e abordagens funcionais para aprimorar diagnóstico e tratamento personalizados.

Trabalho Científico - Original

Área: Imunogenética

293 - UNRAVELING THE GENETIC ARCHITECTURE OF SUSCEPTIBILITY TO HELICOBACTER PYLORI: AN INTEGRATED META-ANALYSIS AND COMPUTATIONAL APPROACH

HELLEN CHRISTINA DE OLIVEIRA SANTOS DUTRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS), CAROLINE CHRISTINE PINCELA DA COSTA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS), DIOGO NERY MACIEL (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS), AMANDA FERREIRA PAES LANDIM RAMOS (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS), RODRIGO DA SILVA SANTOS (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS), MÔNICA SANTIAGO BARBOSA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS)

Host genetic variations modulate immune responses to infections. Helicobacter pylori, a highly immunogenic bacterium, is linked to gastritis, metaplasia, atrophy, and gastric cancer. Identifying genetic polymorphisms tied to infection susceptibility may support personalized prevention and treatment aligned with precision medicine principles.This study aimed to characterize host molecular biomarkers linked to Helicobacter pylori susceptibility through a systematic review, meta-analysis, and in silico analyses.A systematic review was conducted in accordance with PRISMA guidelines, with a protocol registered on the PROSPERO platform (CRD42023409085). The literature search was performed across five databases, with no restrictions on publication date or language. In silico analyses included functional prediction tools (CADD, SIFT, PolyPhen-2) and regulatory prediction (RegulomeDB). Protein–protein interactions were analyzed using the STRING database, and functional enrichment was based on biological process ontology.A total of 43 polymorphisms were identified across 30 genes, six of which were included in the meta-analysis: rs1143627, rs16944 (IL1B), rs4833095 (TLR1), rs4986790 (TLR4), rs10004195 (TLR10), and rs1800629 (TNF). The meta-analysis showed that rs16944 and rs4986790 were associated with increased susceptibility to Helicobacter pylori infection, whereas rs4833095 and rs10004195 conferred a protective effect. In silico analyses revealed that, despite low structural scores (CADD <15 and “tolerated” classification by SIFT for coding variants), variants located in regulatory regions exhibited strong evidence of functional impact according to RegulomeDB (RANK 1b/1f), being associated with eQTLs, transcription factor binding, and accessible chromatin regions. Protein–protein interaction analysis (STRING) demonstrated high connectivity among genes (PPI enrichment p = 0.00068), and functional enrichment highlighted key pathways of the innate immune response, including Toll-like receptor signaling and the regulation of IL-6 and IL-8 production.These findings expand the understanding of the interplay between the genome and the immune response, offering new perspectives for the development of personalized medicine strategies based on genetic profiles that consider not only the presence of variants but also their capacity to modulate biological processes.

Trabalho Científico - Original

Área: Genética Comunitária e Saúde Pública

296 - IDADE DE DIAGNÓSTICO DA SÍNDROME DE DELEÇÃO 22Q11.2 EM SERVIÇOS DE GENÉTICA E DE TRATAMENTO/REABILITAÇÃO LABIOPALATAL INTEGRANTES DO PROJETO CRÂNIO-FACE BRASIL

DÉBORAH DOMENEGHETTI DE FRANCISCO (UNICAMP), ISABELA MAYÁ WAYHS SILVA (UNICAMP), AGNES CRISTINA FETT CONTE (FUNFARME – FAMERP), TÊMIS MARIA FÉLIX (HCPA), ANA CAROLINA XAVIER (CENTRINHO PREFEITO LUIZ GOMES JOINVILLE), ELAINE LUSTOSA-MENDES (CAIF CURITIBA-PR), ERLANE MARQUES RIBEIRO (HIAS FORTALEZA-CE), ISABELLA MONLLEÓ (HUPAA/UFAL MACEIÓ-AL), TÁRSIS PAIVA VIEIRA (UNICAMP), VERA LÚCIA GIL-DA-SILVA-LOPES (UNICAMP)

A Síndrome da Deleção 22q11.2 (SD 22q11.2) é a microdeleção mais comum e o desequilíbrio genômico mais frequente em alterações palatais com grande heterogeneidade clínica. Em razão disso, a suspeita diagnóstica pode ser difícil. Além disso, o acesso a testes diagnósticos é outra barreira a ser suplantada. A portaria MS 62/1994 habilita serviços de tratamento/reabilitação labiopalatal e não inclui a participação de médico geneticista. O Projeto Crânio-Face Brasil (PCFB) surgiu em 2006 em uma colaboração científica multicêntrica e passou a servir para acesso à investigação genética. A logística inclui registro do fenótipo e dados sociodemográficos na Base Brasileira de Anomalias Craniofaciais e encaminhamento do material biológico para a sede do PCFB (Unicamp, SP) para testes genéticos. Os dados coletados contribuem para formação de um banco sobre características clínica, confirmação diagnóstica e diagnósticos diferenciais.Avaliar o acesso ao diagnóstico de indivíduos com SD 22q11.2 em centros de genética e centros de reabilitação/tratamento labiopalatalForam investigados 364 indivíduos com SD 22q11.2 registrados na BBAC entre 2008 e 2018. Foram utilizadas diferentes técnicas para diagnóstico, incluindo: FISH (Fluorecence in situ Hybridization), MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) e CMA (Chromosomal Microarray Analysis). Os participantes foram separados em provenientes de centros de genética (n=4) e de centros de tratamento/reabilitação labiopalatal (n=3)a SD 22q11.2 foi confirmada em 99/364 (27,19%) indivíduos. A idade média de diagnóstico foi de 9,76 anos de idade. Os centros de genética concentravam 41 (41,4%) e os centros de tratamento/reabilitação labiopalatal 58 (58,6%) participantes. A idade média de diagnóstico em centros de genética foi de 8,54 (61617,DP=7,97) e nos centros de tratamento labiopalatal de 10 (61617,DP=4,96) anos (p=0,1361). Houve prevalência maior de malformações cardíacas nos centros de genética (p=0,00792) e alterações labiopalatais nos serviços de tratamento/reabilitação labiopalatal (p<0,0012). Os dados reiteram a importância da capacitação de profissionais de saúde para uma identificação precoce e consequente encaminhamento especializado, assim como a necessidade de testes diagnósticos. O prosseguimento da investigação para os casos em que a SD 22q11.2 não é detectada implica em seguimento com médico geneticista, reforçando a necessidade deste profissional na equipe de tratamento/reabilitação labiopalatal.

Trabalho Científico - Original

Área: Genética Comunitária e Saúde Pública

297 - ANÁLISE DE MUTAÇÕES CLINICAMENTE ACIONÁVEIS NA COORTE BRASILEIRA DE DOENÇA FALCIFORME (REDS-III) E RETORNO DESTES ACHADOS SECUNDÁRIOS AOS PACIENTES

VALQUIRIA REIS DE SOUZA (FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), BRUNO MARCARINI (UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), MINA CINTHO OZAHATA (UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), CAROLINA MIRANDA (HEMOCENTRO DE BELO HORIZONTE), ESTER CERDEIRA SABINO (FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), CARLA LUANA DINARDO (FUNDAÇÃO PRÓ-SANGUE - HEMOCENTRO DE SÃO PAULO)

A Doença Falciforme (DF) é a condição monogênica mais prevalente no Brasil, com alta morbidade. O estudo multicêntrico REDS-III reuniu dados clínicos, transfusionais e genômicos de 2.793 pacientes com DF atendidos em hemocentros de quatro estados brasileiros. A participação na iniciativa TOPMed (NHLBI) possibilitou o sequenciamento genômico completo desses indivíduos e a análise de variantes genéticas clinicamente acionáveis, conforme diretrizes do American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG SF v3.2). Essas variantes, associadas a síndromes de câncer hereditário, cardiopatias genéticas e doenças metabólicas, podem levar a intervenções clínicas importantes. No entanto, a devolutiva desses achados enfrenta desafios no Brasil, como escassez de serviços de aconselhamento genético, desigualdades regionais e barreiras socioculturais. Assim, é crucial ir além da identificação técnica das variantes e garantir uma comunicação eficaz, ética e sensível ao contexto do SUS e da realidade dos pacientes, promovendo uma medicina de precisão equitativa.Mapear mutações clinicamente acionáveis em indivíduos com DF da coorte REDS-III, Confirmar as mutações identificadas por meio de sequenciamento de exoma em laboratório parceiro, Elaborar laudos clínicos e conduzir aconselhamento genético adaptado à realidade dos hemocentros participantes, Desenvolver e avaliar um fluxo de devolutiva que considere aspectos clínicos, socioeconômicos e culturais dos pacientes.Estudo transversal com 60 pacientes da coorte REDS-III (2.793 indivíduos). O TOPMed realizou o sequenciamento genômico completo dos participantes. Para confirmação dos achados secundários acionáveis, foram feitas novas coletas e sequenciamento de exoma em plataforma Illumina. Variantes foram analisadas conforme ACMG/AMP 2015 e ACGS. Os resultados foram discutidos com os médicos dos hemocentros e foi realizado aconselhamento genético com os pacientes para orientações clínicas personalizadas. Dos 2.793 participantes da coorte, 60 apresentaram variantes acionáveis. Dois haviam falecido antes do início do estudo (um com causa relacionada ao gene alterado). Dos 58 restantes, foi possível contatar 40 para nova coleta e confirmação genética. Durante o estudo (2024–2025), dois pacientes faleceram por causas relacionadas à DF. Entre os 40 pacientes com variantes confirmadas, foram identificadas alterações em genes ligados a câncer (ex: BRCA1/2, PALB2), cardiopatias (ex: PKP2, MYH7) e doenças raras (BTD, GAA, ATP7B). As orientações clínicas incluíram seguimento especializado e medidas preventivas individualizadas.O projeto avança na construção de uma medicina de precisão mais acessível e prática, conectando ciência, clínica e impacto social.

Trabalho Científico - Original

Área: Oncogenética

300 - RELEVANCE OF SECONDARY FINDINGS IN CANCER SUSCEPTIBILITY GENES IN A REFERENCE SERVICE FOR RARE DISEASES IN BAHIA

ANA CAMILA MENDES ANDRADE (UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA), TAISA MANUELA BONFIM MACHADO LOPES (UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA), MARCELE FONTENELLE BASTOS (UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA), THAÍS FERREIRA BOMFIM PALMA (UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA), IVANA LÚCIA DE OLIVEIRA NASCIMENTO (UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA), GRUPO PROJETO GENOMAS RAROS (HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN), PABLO IVAN PEREIRA RAMOS (INSTITUTO GONÇALO MONIZ (FIOCRUZ)), RICARDO KHOURI CUNHA (INSTITUTO GONÇALO MONIZ (FIOCRUZ)), ANGELINA XAVIER ACOSTA (UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA)

Secondary findings (SFs) are clinically significant genetic variants detected in genes outside the primary scope or purpose of the genetic testing. Advances in genomic sequencing have increased the detection of SFs, including those in genes associated with hereditary cancer susceptibility. The clinical relevance and prevalence of these findings in individuals with rare diseases warrant investigation to perform genetic counselling.This study evaluates the prevalence and genetic profile of SFs in hereditary cancer susceptibility genes, among patients enrolled in the Brazilian Rare Genomes Project, from a reference center for rare diseases in Salvador, Bahia, Brazil.A total of 1,582 patients were included for whole genome sequencing (WGS), with 98.9% consenting to receive secondary findings reports. Individuals for whom hereditary cancer syndromes were the primary indication for testing were excluded from the analysis. WGS reports from the remaining patients were analyzed for SFs in cancer susceptibility genes according to the American College of Medical Genetics. Clinical data, including primary suspected diagnosis and demographics, were collected and correlated with SFs.At least one secondary finding in hereditary cancer susceptibility genes was identified in 1.5% (23/1,566) of patients. The study population with SFs was mostly male (65%) and comprised younger individuals: 52.2% aged under 18 years and 47.8% aged 8805,18. Sixty-one percent of these patients, besides presenting a SF, had a positive primary genome result explaining their condition, while 22% had negative and 17% inconclusive primary reports. The most frequent clinical cohorts among patients with cancer susceptibility SFs were neurological disorders (34.8%), dermatological diseases (21.7%), and neuromuscular diseases (17.4%). The most common genes implicated in SFs were BRCA2 (39.1%), PMS2 (13%), RET (13%), MUTYH (8.7%), BRCA1 (8.7%), and PALB2 (8.7%). Two novel variants were identified: BRCA2:c.6208G>T,p.(Glu2070Ter) and RET:c.1876C>T,p.(Gln626Ter). Three recurrent variants were observed in two or more patients: BRCA2:c.8488-1G>A, MUTYH:c.1103G>A,p.(Gly368Asp), and PMS2:c.137G>T,p.(Ser46Ile). Our study reveals a significant prevalence of SFs in cancer susceptibility genes within a rare disease cohort in Bahia. The identification of novel and recurrent variants in unsuspected patients reinforce the importance of systematic screening and genetic counseling for these findings, highlighting their clinical relevance for identifying individuals at high-risk who may benefit from early intervention.

Trabalho Científico - Original

Área: Pré-natal e Reprodução Humana

301 - IS ADVANCED PATERNAL AGE ASSOCIATED WITH CRANIOSYNOSTOSIS? A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

PAULO VICTOR ZATTAR RIBEIRO (HCFMRP-USP), GIOVANNA GIOVACCHINI DOS SANTOS (FACULTY OF MEDICINE OF ABC), ANNA LUIZA BRAGA ALBUQUERQUE (FEDERAL UNIVERSITY OF MINAS GERAIS), CAINÃ GONÇALVES RODRIGUES (FEDERAL UNIVERSITY OF CEARÁ), SARA HADJ SADOK (HOSPITAL JOAN XIII), GABRIELA ROSSETTO OLIVEIRA (TARRAGONA), HENRIQUE CUNHA VIEIRA (SPAIN/HOSPITAL VALL D´HEBRÓN), CAIO BOSQUÊ HIDALGO RIBEIRO (FACULTY OF MEDICINE ESTÁCIO IDOMED), ANA CAROLINA JAPUR DE SÁ ROSA-E-SILVA (GAVVA CLINIC)

Craniosynostosis (CS) is a congenital disorder characterized by the premature fusion of one or more cranial sutures, affecting approximately 1 in every 2,500 live births. Its etiology remains largely unknown, but it is considered multifactorial, involving genetic and environmental factors. While maternal risk factors—such as advanced age (8805,35 years)—are well established, the role of paternal age in CS development is still unclear. Previous studies investigating this association have reported conflicting results. To systematically review the literature and perform a meta-analysis evaluating whether advanced paternal age is associated with an increased risk of craniosynostosis in offspring.We performed a systematic review on PubMed, Cochrane, and Embase databases on December 7, 2024, for non-randomized studies analyzing paternal age and its association with the incidence of CS. All statistical analyses were performed in R software version 4.3.2, using the 'meta´ and 'metafor´ packages. We registered the study on PROSPERO under protocol number CRD42024624070.Three studies were included, encompassing a total of 1,607,744 individuals, with 1,217 cases of CS. Our analysis found that advanced paternal age was associated with a risk for CS of 1.75 (95% CI 0.94–3.30, P = 0.01), The subgroup analysis by age did not reveal any statistically significant differences. The odds ratio was 1.03 (95% CI: 0.80–1.32, P = 0.98) for individuals under 25 years, 1.04 (95% CI: 0.89–1.22, P = 0.49) for those aged 25–29 years, and 1.14 (95% CI: 0.96–1.37, P = 0.33) for individuals aged 35–39 years. Participants over 40 years exhibited an odds ratio of 1.71 (95% CI: 0.68–4.31, P = 0.98), with the 30–34 years age group serving as the reference category.This meta-analysis did not confirm a statistically significant association between advanced paternal age and craniosynostosis. Although a trend toward increased risk was observed in fathers over 40 years, the findings were inconclusive. Paternal age alone may not represent a strong independent risk factor, and further studies are needed to clarify its potential role in CS etiology.

Trabalho Científico - Original

Área: Outra

303 - RASTREAMENTO DE VARIANTES EM UM PAINEL DE 41 GENES NA BUSCA DE UMA POSSÍVEL CAUSA DE DIABETES ATÍPICO

DEBORAH SNAIDER NICOLAY (INSTITUTO OSWALDO CRUZ), AMANDA FERREIRA ANDRADE (FIOCRUZ), CAMILA SOARES (INSTITUTO OSWALDO CRUZ), ZILTON VASCONCELOS (FIOCRUZ), DANIELA CUNHA (INSTITUTO OSWALDO CRUZ), BRUNA AGONIGI (FIOCRUZ), LENITA ZAJDENVERG (INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA), ROBERTA TARANTINO (FIOCRUZ), MELANIE RODACKI (INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA), RITIELE BASTOS SOUZA (FIOCRUZ), GABRIELLA DE MEDEIROS ABREU (INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA), VERÔNICA MARQUES ZEMBRZUSKI (FIOCRUZ), MÁRIO CAMPOS JÚNIOR (SERVIÇO DE DIABETES E NUTROLOGIA)

O diagnóstico adequado do diabetes mellitus (DM) atípico é essencial para entender a heterogeneidade clínica da doença e definir abordagens terapêuticas individualizadas. Estima-se que 1 a 5% dos casos de diabetes tenham origem monogênica, embora muitos permaneçam subdiagnosticados devido à sobreposição clínica com as formas mais comuns, DM1 e DM2. A identificação de variantes patogênicas em genes que afetam a função das células 946, pancreáticas permite diagnóstico preciso, tratamento otimizado e aconselhamento genético. Formas atípicas têm sido observadas com cada vez mais frequência com as novas técnicas de sequenciamento massivo.Este estudo teve como objetivo investigar variantes em genes potencialmente envolvidos na patogênese de formas atípicas de diabetes.Sequenciamento do exoma completo (WES), em pacientes com quadro clínico sugestivo de diabetes e que não se enquadraram nos subtipos DM1 e DM2.Identificamos uma variante do tipo frameshift em heterozigose (c.482del, p.Fen161Serfs*34) no éxon 4 do gene CEL (carboxyl ester lipase), classificada como provavelmente patogênica pelos critérios da ACMG (PVS1 e PM2). Está registrada no dbSNP (rs771335841), não foi detectada no banco ABraOM e apresenta frequência de 0,000003718 no gnomAD. A variante foi identificada em uma mulher diagnosticada com 30 anos, encaminhada para análise genética por suspeita de GCK-MODY, sem relatos de alterações morfológicas e insuficiência pancreática exócrina. Foi analisado um painel de 41 genes relacionados à doença, no qual nenhuma outra variante foi encontrada. A segregação da variante com a doença foi confirmada na mãe e no irmão da paciente.Esses achados ampliam o espectro clínico e molecular das variantes identificadas no gene CEL associadas ao diabetes atípico e reforçam a importância de investigações funcionais para elucidar os mecanismos moleculares dessa forma não clássica da doença.

Trabalho Científico - Original

Área: Neurogenética e Transtornos do Neurodesenvolvimento

306 - DA VUS AO DIAGNÓSTICO: O PAPEL DA GENOTIPAGEM PARENTAL NA ELUCIDAÇÃO DE DISTÚRBIOS DO NEURODESENVOLVIMENTO

MONIQUE SARTORI BROCH (LIGA ACADÊMICA DE GENÉTICA MÉDICA DA ULBRA (LAGEM)), LAURA DELAI (LIGA ACADÊMICA DE GENÉTICA MÉDICA DA ULBRA (LAGEM)), BRUNA KLIEMANN (LIGA ACADÊMICA DE GENÉTICA MÉDICA DA ULBRA (LAGEM)), CAROLINE BORGES CERVI (LIGA ACADÊMICA DE GENÉTICA MÉDICA DA ULBRA (LAGEM)), DANIELLE ROBERTA TOMASI (LIGA ACADÊMICA DE GENÉTICA MÉDICA DA ULBRA (LAGEM)), DÉBORA MISTURINI BASSOTTO (LIGA ACADÊMICA DE GENÉTICA MÉDICA DA ULBRA (LAGEM)), GABRIELLA ZANIN FIGHERA (LIGA ACADÊMICA DE GENÉTICA MÉDICA DA ULBRA (LAGEM)), GABRIELLY CAPONI HANSEN (LIGA ACADÊMICA DE GENÉTICA MÉDICA DA ULBRA (LAGEM)), ISADORA FERRARI (LIGA ACADÊMICA DE GENÉTICA MÉDICA DA ULBRA (LAGEM)), JAYANA TEIXEIRA MACIEL (LIGA ACADÊMICA DE GENÉTICA MÉDICA DA ULBRA (LAGEM)), MARINA FROSI AMARAL (LIGA ACADÊMICA DE GENÉTICA MÉDICA DA ULBRA (LAGEM)), MURILO KLEIN RAUBER (LIGA ACADÊMICA DE GENÉTICA MÉDICA DA ULBRA (LAGEM)), THOMAS SALGADO ZIMMERMANN (LIGA ACADÊMICA DE GENÉTICA MÉDICA DA ULBRA (LAGEM)), YASMIN YMAY GIRARDI (LIGA ACADÊMICA DE GENÉTICA MÉDICA DA ULBRA (LAGEM)), BIBIANA MELLO DE OLIVEIRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE (UFCSPA))

A genotipagem parental tem papel fundamental na avaliação etiológica de quadros com comprometimento do neurodesenvolvimento. O sequenciamento em trio é eficaz para estabelecer o diagnóstico e permitir a reclassificação de variantes. O uso dessa abordagem permite identificar com maior precisão a causa dos sintomas, facilitando a conduta clínica e o acompanhamento genético.Apresentar e discutir casos atendidos em um ambulatório de genética médica em Porto Alegre, nos quais a genotipagem parental e confirmação de variantes de novo permitiu elucidação diagnóstica.Estudo descritivo retrospectivo transversal baseado em uma série de oito casos de pacientes com diagnóstico confirmado após genotipagem parental e reclassificação de variantes.Foram analisados oito casos, sendo quatro pacientes do sexo masculino e quatro do sexo feminino, com idades variando de dois a nove anos. As manifestações mais prevalentes foram atraso na fala (62,5%) epilepsia (37,5%), hipotonia central (37,5%), distúrbios do sono (25%), Transtorno do Espectro Autista (25%), disfagia (12,5%), tremores e ataxia leve (12,5%) além de restrição de crescimento pré e pós natal (12,5%). Dismorfias foram observadas em todos os casos. Cariótipo realizado em três pacientes não demonstrou alterações. Três pacientes apresentaram Array normal. Foi realizada investigação molecular por meio de painel (25%) ou sequenciamento do exoma (75%), permitindo a identificação de variantes de significado incerto (VUS) em genes relacionados a distúrbios do neurodesenvolvimento, até então ausentes em bases populacionais. A genotipagem parental foi realizada para determinar a origem das variantes identificadas, confirmando ocorrência de novo de variantes nos genes autossômicos CSNK2A1 (p.His29Cysfs*9), SYNGAP1 (p.Leu633Pro), CHD4 (p.Phe1221Ile), FBXO11 (p.Cys890Trpfs*7), DHDDS (p.Arg211Gln), COL4A1 (p.Gly900Val), NSD1 (p.Trp1761Arg) e CACNA1A (p.Met1573Val), levando a sua reclassificação a patogênicas ou provavelmente patogênicas conforme critérios estabelecidos pelo ACMG.Esta série de casos evidência a importância da genotipagem parental no diagnóstico de condições neurogenéticas. Nesse contexto, a testagem parental torna-se essencial nos protocolos diagnósticos de pacientes com alterações do DNPM de origem genética. Embora sejam exames complementares de acesso ainda limitado, constituem instrumentos fundamentais para a confirmação diagnóstica e a individualização do cuidado em casos selecionados.

Trabalho Científico - Original

Área: Farmacogenômica

307 - VARIANTES GENÉTICAS NOS GENES CYP2D6 E CYP2C19 EM INDIVÍDUOS COM DEPRESSÃO OU ANSIEDADE RELACIONADAS COM A METABOLIZAÇÃO MAIS LENTA DOS INIBIDORES SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA (ISRS)

MARIA LUIZA VASCONCELOS MONTENEGRO (UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO), PENELOPY RODRIGUES DE MACÊDO FARIAS (UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO, DIAGENE), DENNISON CARRERO MONTEIRO (UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO, REDE VIRTUDE), JEFFERSON LOPES (REDE VIRTUDE), PATRÍCIA MUNIZ MENDES FREIRE DE MOURA (UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO)

Inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) são difusamente prescritos no tratamento de depressão e ansiedade. Polimorfismos nos genes das enzimas CYP2D6 e CYP2C19 estão ligados com a velocidade de metabolização desses medicamentos. Objetivou-se analisar as variações genéticas mais comuns nos genes CYP2D6 e CYP2C19 relacionadas com a metabolização dos ISRS em pacientes com depressão ou ansiedade. Revisão sistemática realizada conforme o protocolo PRISMA pela base de dados PubMed. Os descritores para formulação da estratégia de busca estavam presentes no Mesh Terms: “Cytochrome P-450 CYP2D6”, “Cytochrome P-450 CYP2C19”, “Anxiety”, “Depression” e “Selective Serotonin Reuptake Inhibitors”. Foram utilizados os operadores booleanos “AND” e “OR” para associação dos termos. Os critérios de inclusão foram ensaios clínicos que descrevessem o impacto de variantes genéticas dos genes CYP2D6 e CYP2C19 na farmacocinética de ISRS. Dos 124 analisados, 8 ensaios foram incluídos, sendo as drogas avaliadas: escitalopram (37,5%), citalopram (37,5%), fluoxetina (12,5%) e paroxetina (25%). Para Zastrozhin at al. (2021), o estudo do Polimorfismo de Único Nucleotídeo (SNP) rs4244285 (681G>A) no gene CYP2C19 evidenciou que portadores do alelo A apresentaram menor metabolização do citalopram, havendo maior propensão a efeitos adversos. Rahikainen et al. (2018) observou que perfis extremos de metabolização, lento ou ultra-rápido, foram mais comuns nos indivíduos que sofreram intoxicação por citalopram. Sagahón-Azúa et al. (2021) cita que pessoas com menores velocidades de metabolização no CYP2D6 tinham níveis mais elevados de fluoxetina no sangue, já metabolizadores intermediários pelo CYP2C19 expressaram mais sintomas depressivos. Em relação ao escitalopram, Strawn et al. (2021) sugere que a presença de um alelo longo no SLC6A4, bem como o perfil intermediário de metabolização pelo CYP2C19 foram fatores relacionados com a melhora clínica do paciente. Huezo-Diaz et al. (2011) e Ji et al. (2014) concluíram, respectivamente, que a concentração plasmática do escitalopram foi menor na homozigose para o alelo CYP2C19*17 e que o rs55734731 e o rs1722229 não obtiveram significância estatística na influência dos níveis plasmáticos dessa droga. Polimorfismos no CYP2D6 foram associados com à velocidade máxima atingida pela paroxetina e com o seu clearance total/biodisponibilidade, segundo Feng et al. (2006) e Findling et al. (1999).Observou-se que a velocidade de metabolização dos ISRS varia conforme variações nos CYP2D6 e CYP2C19, podendo assumir perfis de metabolizadores lentos ou ultra-rápidos, o que impacta diretamente no sucesso terapêutico no uso dessas drogas.

Trabalho Científico - Original

Área: Farmacogenômica

308 - ESTUDO DA FREQUÊNCIA DE POLIMORFISMO DE NUCLEOTÍDEO ÚNICO (SNP) EM GENES ENVOLVIDOS NA RESPOSTA MEDICAMENTOSA AOS ISRSS EM AMOSTRA POPULACIONAL DE ESTADOS NORDESTINOS

PENELOPY RODRIGUES DE MACÊDO FARIAS (UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO, DIAGENE), MARIA LUIZA VASCONCELOS MONTENEGRO (UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO), DENNISON CARRERO MONTEIRO (UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO, REDE VIRTUDE), JEFFERSON LOPES (REDE VIRTUDE), PATRÍCIA MUNIZ MENDES FREIRE DE MOURA (UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO)

Os Inibidores da Recaptação de Serotonina (ISRSs) são amplamente utilizados no tratamento dos transtornos psiquiátricos. Alguns polimorfismos de nucleotídeo único (SNP) nos genes CYP2D6 e CYP2C19 possuem associação com a resposta aos ISRSs, principais enzimas envolvidas em sua metabolização.Objetivou-se caracterizar a frequência genotípica através da detecção dos polimorfismos rs35742686 (775del>T), rs17878459 (276G>A,C), rs4986893 (636G>A,T) e rs4244285 (24179G>T, A, C) que estão comumente relacionados com o metabolismo mais lento dos ISRSs. O estudo foi realizado utilizando uma população amostral de 20 indivíduos nascidos na região nordeste do Brasil diagnosticados com transtornos mentais e comportamentais (CID-10: F10) sob tratamento com ISRSs e acompanhados em ambulatório psiquiátrico. Foram utilizadas amostras de DNA coletadas a partir de swab oral para análise por PCR utilizando primers específicos e confirmados por sequenciamento de Sanger. Esta amostra foi composta por 10 mulheres (50%), com média de idade de 44,8 ± 21,17 anos e a maior parte dos pacientes (n = 8, 40%) eram naturais de Recife, 20% (n = 4) eram do interior de Pernambuco, 20% (n = 4) eram da Paraíba, 5% (n = 1) advindos de Alagoas e em 10% (n = 2) dos pacientes não obteve-se a naturalidade. No que diz respeito aos polimorfismos genéticos pesquisados, o CYP2D6*3 (n = 14, 70%) e o CYP2C19*3 (n = 14, 70%) foram os mais prevalentes, já o CYP2C19*2 foi encontrado em 35% (n = 7) da amostra. Enquanto o CYP2C19*3 foi mais frequente entre os homens (n = 8, 40%), os polimorfismos CYP2C19*17 e CYP2D6*3 foram mais comuns no sexo feminino, estando presentes em 35% (n = 7) das mulheres. A Odds Ratio (OR) entre a presença do polimorfismo CYP2D6*3 e o sexo foi de 1 (p-valor = 1.0), não havendo associação entre essas variáveis. Mulheres foram menos propensas a apresentar o CYP2C19*2 (OR = 0.643, p-valor = 1.0) e o CYP2C19*3 (OR = 0.375, p-valor = 0.628), porém nenhum dos resultados obteve significância estatística (p-valor < 0.05). O CYP2C19*17 apresentou uma maior tendência de ocorrer no sexo feminino (OR = 2.333, p-valor = 0.650), ainda que sem significância estatística. Ressalta-se a importância de mais pesquisas em farmacogenética, visto que há escassez de estudos de frequência genotípica e fenotípica dedicados à caracterização do perfil farmacogenético, sobretudo em países subdesenvolvidos como o Brasil e, especialmente, no nordeste brasileiro, reforçando a necessidade de novos estudos com populações mais robustas para elucidação desse fenômeno.

Trabalho Científico - Relato de Caso

Área: Dismorfologia e Displasias Esqueléticas

313 - FIRST BRAZILIAN CASE OF SADDAN SYNDROME: A DIAGNOSTIC CHALLENGE IN SKELETAL DYSPLASIAS

GABRIELA YUMI GOTO SALTI (INSTITUTO DA CRIANÇA HCFMUSP), DERNIVAL DANTAS DIAS JÚNIOR (INSTITUTO DA CRIANÇA HCFMUSP), ERIKA PRISCILA MACHADO (INSTITUTO DA CRIANÇA HCFMUSP), HELOÍSA AUGUSTA CASTRALLI (INSTITUTO DA CRIANÇA HCFMUSP), RAFAEL AVELAR MACHADO (INSTITUTO DA CRIANÇA HCFMUSP), GIULIA ZOCCOLI BUENO (INSTITUTO DA CRIANÇA HCFMUSP), MARIA INEZ DA CORREGGIO LEAL (INSTITUTO DA CRIANÇA HCFMUSP), ALEXANDRE CHAVES FERNANDES (INSTITUTO DA CRIANÇA HCFMUSP), CARLA TONI MARCELINO MULLER DE SIAS (INSTITUTO DA CRIANÇA HCFMUSP), MÁRIO VÍTOR CALDEIRA PAGOTTO (DIVISÃO DE CLÍNICA OBSTÉTRICA – HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), ROSSANA PULCINELI VIEIRA FRANCISCO (DIVISÃO DE CLÍNICA OBSTÉTRICA – HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), MATHEUS AUGUSTO ARAÚJO CASTRO (INSTITUTO DA CRIANÇA HCFMUSP), RACHEL SAYURI HONJO (INSTITUTO DA CRIANÇA HCFMUSP), DÉBORA ROMEO BERTOLA (INSTITUTO DA CRIANÇA HCFMUSP), CHONG AE KIM (INSTITUTO DA CRIANÇA HCFMUSP)

FGFR3-related disorders comprise a continuum of skeletal dysplasias, ranging from mild (e.g., hypochondroplasia) to lethal conditions such as thanatophoric dysplasia (TD). Due to overlapping clinical features, in some situations, definitive diagnosis may rely on molecular testing. One condition that presents an intermediate phenotype between TD and achondroplasia is SADDAN syndrome. Here, we report the first case of SADDAN syndrome in Brazil. A female patient was born to non-consanguineous parents. A morphological ultrasound detected short tubular bones at 21-week of gestation. A 29-week ultrasound at our institution showed shortened tubular bones, femoral curvature, macrocephaly, bell-shaped chest and temporal lobe dysplasia. Chest-to-abdomen ratio was 0.59. Type I TD was suspected and a poor prognosis was communicated. Cesarean delivery occurred at 37w2d. BW was 3430g (Z +1.09), L 43cm (Z -1.96), OFC 40.5cm (Z +5.12) and thoracic perimeter 29.5cm. Apgar scores were 5, 7 and 7 at 1, 5 and 10 minutes, respectively. The newborn had a weak cry and hypotonia. Comfort measures were initiated, but clinical improvement was noted at 10 minutes of life. Physical exam on the 2nd day of life showed macrocephaly with frontal bossing, midface hypoplasia, rhizomelic limb shortening, trident hands and posterior tibial bowing. No acanthosis nigricans was present. Radiographs showed long bone shortening, posterior tibial curvature, femoral head radiolucency and platyspondyly. Cranial MRI showed ventriculomegaly, widening of sulci and fissures, foramen magnum stenosis with bulbomedullary junction compression, dysgyria, incomplete hippocampal rotation and an arachnoid cyst. No craniosynostosis was observed. The patient initially remained on room air, but later required oxygen after a respiratory infection, with no need for intubation. She was discharged at 27 days. FGFR3 sequencing identified the p.Lys650Met variant, confirming SADDAN syndrome.

Trabalho Científico - Original

Área: Dismorfologia e Displasias Esqueléticas

318 - CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA DE PACIENTES COM VARIANTE KLINEFELTER 49,XXXXY: UMA SÉRIE DE CASOS

JOÃO PAZ TAKEUCHI (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE), ANA KALISE BÖTTCHER (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE), MILENE MEROLA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE), RAFAELA COELHO PIRES (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE), THAINAH CARVALHO MORAES (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE), MAYRA TELES (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE), DANIELLI RONDAM DA SILVA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE), BRUNA VENHOLD PICOLO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE), RAFAELLA MERGENER (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE), PAULO RICARDO GAZZOLA ZEN (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE), CARLA GRAZIADIO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE), BIBIANA MELLO DE OLIVEIRA MELLO DE OLIVEIRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE)

A síndrome 49,XXXXY ocorre em 1 a cada 85.000-100.000 nascidos vivos masculinos, é uma variação da síndrome de Klinefelter, causada por não disjunção meiótica na meiose I e II. Como não há inativação completa dos genes afetados, os pacientes podem apresentar Transtornos Globais do Desenvolvimento (TGD), hipotonia, hipogonadismo, infertilidade e dismorfias faciais. Devido à baixa prevalência, quadro clínico e história natural são pouco caracterizados.Relatar uma série de casos com diagnóstico da variante Klinefelter 49,XXXXY confirmado por cariótipo.Foi realizada uma análise retrospectiva de dados de prontuário de pacientes atendidos em um serviço de Genética Clínica no Rio Grande do Sul, entre os anos de 1985 e 2024. Caracterizou-se as dismorfias (confrontando-as com aquelas descritas na plataforma Human Phenotype Ontology - HPO, Monarch Initiative), curvas de crescimento e sobreposição eventual fenotípica com a síndrome de Prader-Willi (SPW).Foram identificados 3 casos avaliados por dismorfologista experiente, com início de acompanhamento médio aos 6,1 anos e diagnóstico aos 10,5 anos (máximo de 18 anos), nenhum teve suspeita pré-natal. Todos apresentavam TGD, alterações do desenvolvimento genital (criptorquidia, testículos de volume reduzido e/ou hipoplasia de falo) e dismorfias faciais menores, pelo menos 2 tinham hipotonia e deformidades ósseas apendiculares. Em um caso, suspeitou-se inicialmente de SPW, mas não se confirmou o diagnóstico clínico (apenas este paciente realizou estudo da região crítica). Quanto ao comprimento, 2 nasceram menores que o esperado, todos tinham altura normal, sendo 2 no percentil 90 (apenas 1 recebeu hormonioterapia). Todos apresentaram achados dismorfológicos não descritos na HPO, utilizada para comparação.Esta série mostra pacientes com síndrome 49,XXXXY, com alterações neurológicas, genitais e musculoesqueléticas. Diante da escassez de dados e sobreposição fenotípica, sugerimos incluir essa variante de Klinefelter como diagnóstico diferencial de SPW, com inclusão de cariótipo no fluxo investigativo.

Trabalho Científico - Relato de Caso

Área: Erros Inatos do Metabolismo e Triagem Neonatal

319 - DOENÇA DA URINA DO XAROPE DE BORDO COM TRANSPLANTE HEPÁTICO: RELATO DE CASO COM DIAGNÓSTICO PRECOCE POR TRIAGEM NEONATAL

JANINNE BARBOZA RANGEL (HOSPITAL DE APOIO DE BRASÍLIA), KAROLYNE MICHELE MOURA RAFTOPOULOS (HOSPITAL DE APOIO DE BRASÍLIA), THIAGO RIBEIRO DANTAS SATURNINO (UNIVERSIDADE CATÓLICA DE BRASÍLIA), YASMIN MATOS SAMMOUR (UNIVERSIDADE CATÓLICA DE BRASÍLIA), CINTHIA SILVEIRA LINO CINTRA (UNIVERSIDADE CATÓLICA DE BRASÍLIA), GERSON SILVA CARVALHO (HOSPITAL DE APOIO DE BRASÍLIA), GISELLE MARIA ARAÚJO FELIX ADJUTO (HOSPITAL DE APOIO DE BRASÍLIA), RODRIGO NAVES (HOSPITAL DE APOIO DE BRASÍLIA), JOSELITO SOBREIRA (HOSPITAL DE APOIO DE BRASÍLIA), MARIA TERESINHA DE OLIVEIRA CARDOSO (HOSPITAL DE APOIO DE BRASÍLIA)

A Doença da Urina do Xarope de Bordo (MSUD) é um erro inato do metabolismo causado por deficiência do complexo desidrogenase dos 945,-cetoácidos de cadeia ramificada (BCKD), levando ao acúmulo neurotóxico de leucina, isoleucina e valina. A forma clássica manifesta-se no período neonatal com letargia, recusa alimentar e encefalopatia progressiva. Este trabalho busca relatar um caso de MSUD diagnosticada precocemente por triagem neonatal com evolução até transplante hepático, enfatizando a relevância do diagnóstico precoce, manejo dietético e terapia curativa.Trata-se do terceiro filho de um casal consanguíneo. Casal tem outras duas filhas, sendo que uma possui diagnóstico de deficiência de biotinidase e segue regularmente com equipe da genética médica, e outra, falecida aos 10 meses por complicações da MSUD. F.J.R.C. nasceu a termo, AIG e sem complicações no período periparto. Com 8 dias apresentou hipoatividade, recusa alimentar e desidratação, sendo admitido em UTI. O teste do pezinho expandido da SES-DF mostrou elevação significativa de leucina, isoleucina e valina, compatível com MSUD clássica. Aos 12 dias iniciou fórmula específica MSUD-1, com estabilização metabólica inicial. Painel NGS para Erros Inatos do Metabolismo confirmou variante patogênica, BCKDHA,NM_000709.4:c.808G>A:p.Ala270Thr, em homozigose, compatível com a forma clássica. Após discussão entre equipes de diferentes especialidades, devido alto risco de crises metabólicas, foi submetido a transplante hepático com 4 meses de vida, evoluindo com diversas intercorrências no pós-operatório: gastroparesia, diarreia por Clostridium, infecção por CMV com carga viral elevada, necessitando fazer uso de ganciclovir e valganciclovir, neutropenia febril associada a gastroenterite e choque séptico, além de biloma tratado com drenagem biliar. Evoluiu com melhora clínica, retirada do dreno, normalização progressiva de hepatograma, carga viral de CMV negativada e recuperação gradativa do desenvolvimento neurológico. Em uso atual de tacrolimus, Bactrim profilático, suplementos e acompanhamento multidisciplinar.

Trabalho Científico - Original

Área: Erros Inatos do Metabolismo e Triagem Neonatal

322 - TRIAGEM NEONATAL AMPLIADA NA ERA EXÔMICA

THIAGO RIBEIRO DANTAS SATURNINO (UNIVERSIDADE CATÓLICA DE BRASÍLIA), YASMIN MATOS SAMMOUR (UNIVERSIDADE CATÓLICA DE BRASÍLIA), CINTHIA SILVEIRA LINO CINTRA (UNIVERSIDADE CATÓLICA DE BRASÍLIA), JANINNE BARBOZA RANGEL (HOSPITAL DE APOIO DE BRASÍLIA), GERSON SILVA CARVALHO (HOSPITAL DE APOIO DE BRASÍLIA), GISELLE MARIA ARAÚJO FELIX ADJUTO (HOSPITAL DE APOIO DE BRASÍLIA), MONIQUE OLIVEIRA POUBEL (HOSPITAL DE APOIO DE BRASÍLIA), BÁRBARA CÁTIA MARTINS SILVA (HOSPITAL DE APOIO DE BRASÍLIA), ALICE AGUIAR CRISPIM (HOSPITAL DE APOIO DE BRASÍLIA), MARIA TERESINHA DE OLIVEIRA CARDOSO (HOSPITAL DE APOIO DE BRASÍLIA)

A triagem neonatal ampliada foi impulsionada na década de 90 com a introdução da espectrometria de massa em tandem (MS/MS) para o diagnóstico pré-sintomático, na maioria dos casos, dos erros inatos do metabolismo (EIM) de pequenas e grandes moléculas e do metabolismo energético em especial defeitos de beta oxidação. O sequenciamento completo do exoma (WES) surge como mais uma ferramenta no diagnóstico diferencial de doenças raras obtidas na triagem por MS/MS. Na Noruega, a incidência de EIM aumentou 46% após o uso do WES, principalmente devido ao achado de fenótipos atenuados.Ressaltar a importância do WES em casos específicos da triagem neonatal favorecendo a terapia adequada e o aconselhamento genético seguro.Trata-se de um estudo descritivo e retrospectivo, baseado em cinco casos clínicos de pacientes atendidos no Hospital de Apoio de Brasília (HAB), que realizaram a triagem neonatal ampliada, com a técnica da MS/MS, e que posteriormente realizaram o WES por tecnologia de nova geração (NGS). A análise verificou dados clínicos, bioquímicos e moleculares dos pacientes.O primeiro paciente analisado obteve a MS/MS normal, mas o exoma identificou variante patogênica (VP) no gene MCCC2, confirmando deficiência de 3-metilcrotonil-CoA carboxilase. Em outro paciente, com elevação de C3, detectou-se deleção no gene MMUT, compatível com acidemia metilmalônica. O terceiro apresentou homocisteína elevada e NGS com VP bialélica em CBS, sugerindo homocistinúria. O quarto caso, com aumento de PRO, mostrou variante possivelmente patogênica no gene ALDH4A1, indicando hiperprolinemia tipo II. O quinto paciente apresentou C5DC/C6OH altos, com VP no gene GCDH, determinando acidemia glutárica tipo 1.A análise dos casos confirma que o WES, embora não substitua a MS/MS como a primeira linha de testagem, mostra-se como uma ferramenta importante no contexto dos EIM na triagem neonatal, visto que a confirmação do diagnóstico favorece intervenções precoces e um aconselhamento genético adequado.

Trabalho Científico - Relato de Caso

Área: Neurogenética e Transtornos do Neurodesenvolvimento

324 - ANÁLISE DE UMA NOVA VARIANTE NO GENE ITPR1: RELATO DE CASO

LORENA RODRIGUES FERNANDES (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS - UFG), LUCILENE ARILHO RIBEIRO BICUDO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS - UFG)

A síndrome de Gillespie (SG), também chamada de síndrome aniridia-ataxia cerebelar-deficiência intelectual é uma doença genética rara congênita que associa defeitos oftalmológicos e cerebrais. Variantes no gene ITPR1 foram associadas ao fenótipo da síndrome e o modo de herança pode se recessivo ou dominante.. Estudos sugerem que alelos dominantes heterozigotos associados SG não são mutações de perda de função, mas sim dominantes negativas (DN), e geralmente são missenses ou deleções que comprometem a formação do complexo ITPR1 Na literatira, foram observados menos de 100 casos descritos clinicamente e 40 casos confirmados por testes moleculares. O achado de novas variantes é essencial para a melhor caracterização dessa condição genética, a fim de garantir melhor compreensão da etiopatogenia da doença. No presente estudo, propusemos validar uma nova variante e realizar análises adicionais no banco de dados para melhor classificação da variante, uma vez que a mesma foi detectada no gene ITPR1 e o fenótipo do paciente está associado à síndrome.O paciente de 9 anos e do sexo masculino, em que apresenta deficiência intelectual, aniridia e ataxia, características que cursam com a SG, foi submetido a testes genéticos como cariótipo, o qual foi normal (46 XY) e array CGH, também normal [(arr (1-22)x2, (X,Y)x1]. No sequenciamento completo do exoma identificamos uma variante nova no gene ITPR1 (c.226G>A, p.Ala76Thr) . A interpretação da variante a classificou como sendo de significado clínico incerto. Para a validação da variante c.226G>A utilizamos o sequenciamento de Sanger e as análises adicionais, para reclassificação da variante, utilizaram os bancos de dados ClinVar, GnomAD, VarSome. A reanálise da variante baseada no guia da American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) a reclassificou como possivelmente patogênica.

Trabalho Científico - Relato de Caso

Área: Erros Inatos do Metabolismo e Triagem Neonatal

327 - DIAGNÓSTICO PRECOCE DE ALFA-MANOSIDOSE TIPO 2 EM LACTENTE COM DISMORFISMOS, ATRASO DO DESENVOLVIMENTO E MÚLTIPLAS COMORBIDADES: RELATO DE CASO

LUIZA ARAÚJO DE FRANÇA (FACULDADE PERNAMBUCANA DE SAÚDE), LUIZ FELIPE DE SIQUEIRA RIBEIRO (FACULDADE PERNAMBUCANA DE SAU769,DE), MARIANA DIAS FERRAZ (FACULDADE PERNAMBUCANA DE SAÚDE), ROMERO PASSOS ÁVILA FILHO (FACULDADE PERNAMBUCANA DE SAÚDE), ANA CECÍLIA MENEZES DE SIQUEIRA (INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROF. FERNANDO FIGUEIRA), JOSELITO SOBREIRA FILHO (INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROF. FERNANDO FIGUEIRA)

A alfa-manosidose é uma doença lisossomal ultra-rara causada por variantes bialélicas no gene MAN2B1, que leva à deficiência da enzima alfa-manosidase e ao acúmulo de oligossacarídeos intracelulares. Essa disfunção impacta diversos sistemas, com manifestações clínicas heterogêneas. Estima-se uma prevalência aproximada de 1:700.000 nascidos vivos. O quadro pode incluir atraso neuropsicomotor, dismorfismos faciais, imunodeficiência, déficit auditivo, acometimento osteoarticular e outros achados inespecíficos. A variabilidade fenotípica pode retardar o diagnóstico.Lactente do sexo masculino, encaminhado ao serviço para investigação de déficit estatural, macrocefalia, hipotonia apendicular e atraso global do desenvolvimento. Antecedentes incluíam cardiopatia congênita detectada no pré-natal, hipospádia, hipoglicemia neonatal e dificuldade de ganho ponderal. História familiar positiva para malformações e deficiência intelectual. Ao exame físico, apresentava dismorfismos faciais, manchas mongólicas, testículos retráteis e hipospádia distal. Exames complementares evidenciaram redução da atividade enzimática da alfa-manosidase. O sequenciamento genético identificou duas variantes em heterozigose no gene MAN2B1: c.2696A>C (p.Ser899*), variante tipo nonsense, provavelmente patogênica, e c.368T>C (p.Phe123Ser), variante missense de significado incerto. Com base no fenótipo compatível, no padrão de herança autossômica recessiva e na atividade enzimática reduzida, foi estabelecido o diagnóstico de alfa-manosidose. O paciente encontra-se em acompanhamento multidisciplinar, com processo judicial em andamento para acesso à terapia de reposição enzimática.

Trabalho Científico - Original

Área: Imunogenética

329 - DESCRIPTIVE ANALYSIS OF SHORT TANDEM REPEATS IN COVID-19 PATIENTS

MATHEUS BOMFIM (INSTITUTO AGGEU MAGALHÃES - FIOCRUZ PE), PABLO OLIVEIRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA - INSTITUTO DE BIOLOGIA), MARCUS DE OLIVEIRA (REAL HOSPITAL PORTUGUÊS), RODRIGO DO CARMO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO VALE DO SÃO FRANCISCO - LABORATÓRIO AVANÇADO DE DIAGNÓSTICO E ESTUDOS EM SAÚDE E AMBIENTE), TÚLIO CAMPOS (INSTITUTO AGGEU MAGALHÃES - FIOCRUZ PE), LUYDSON VASCONCELOS (INSTITUTO AGGEU MAGALHÃES - FIOCRUZ PE)

Short Tandem Repeats (STRs) are repetitive DNA sequences of 2–6 base pairs widely distributed throughout the human genome, involved in regulatory functions that influence susceptibility to viral infections, as well as immune responses. Recent studies during the COVID-19 pandemic, which has affected over 700 million people, have focused mainly on STRs in the viral genome, with only one examining host genome STRs´ impact on disease response, revealing a key research gap. Here, we aimed to detect and describe the distribution of STRs across individuals with COVID-19.This cross-sectional study included 48 patients without prior chronic diseases admitted to intensive care units in Brazil between 2020 and 2021. SARS-CoV-2 infection was confirmed by RT-qPCR or serological assays. Genomic DNA was extracted from whole blood, with sequencing libraries prepared following the Illumina DNA PCR-Free Library Prep protocol. Whole-genome sequencing was performed on an Illumina NovaSeq 6000® system in paired-end mode. Data processing followed GATK best practices, with trimming by Trimmomatic, alignment via BWA, and duplicate removal using samtools and Picard. STRs were identified using STRling and annotated with Variant Effect Predictor (VEP), including variations with at least ten anchored reads. Following descriptive analysis, the top five STRs with the highest incidence in regulatory regions (intronic, upstream, downstream) were evaluated via NCBI.A broad distribution of STRs was identified, and the most prevalent repeat motifs were AT (n = 46,632) with an average of 14.5 repeats units (RU), followed by ATTCC (n = 10,652, RU = 8) and CT (n = 8,932, RU = 21.6). 63.7% of STRs were located in intronic regions (n = 212,305), 28.4% in intergenic regions (n = 94,653), 7.7% were not able to be annotated by VEP (n = 25,666), while just 505 STRs in 3´ or 5´ untranslated regions and 152 in exons. Among prevalent regulatory variants, eight are in non-coding RNA regions (FAM230C, KC6, LINC01122, WASH7P, FAM230C, SMIM2-AS1, LINC02944, LINC02577), one in pseudogene LINC02982, and six near protein-coding genes, linked to lipid metabolism (ABCA8, PLA2G6, BDH1, SLC43A3) and neuronal functions (MAPT, GTDC1).To advance our understanding of the role of STRs in disease, there is an urgent need for standardization in STR analysis and the development of specific tools for phenotypic annotation. Such efforts will be crucial to uncover the full extent of STRs functional significance, particularly in the context of infectious diseases like COVID-19.

Trabalho Científico - Original

Área: Outra

330 - EFEITOS IN VITRO DO CANABIDIOL EM UMA LINHAGEM COM PRODUÇÃO ESTÁVEL DE GCASE COMO MODELO PARA TERAPIA ADJUVANTE NA DOENÇA DE GAUCHER

GABRIELA APARECIDA MARCONDES SUARDI (UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), CLAUDIA EMILIA VIEIRA WIEZEL (UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), EUNICE BRANDÃO DE ALMEIDA (UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), LÍLIAN LOUISE SOUZA DE ALMEIDA (UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), BRUNO LEMES MARQUES (UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), KURUVILLA JOSEPH ABRAHAM (UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), ALLINE CRISTINA CAMPOS (UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), APARECIDA MARIA FONTES (UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO)

A Terapia de Reposição enzimática (TRE) é o tratamento padrão para a Doença de Gaucher (DG) e oferece benefícios clínicos significativos. No entanto, dados recentes indicam que a TRE não é capaz de restaurar totalmente a homeostase celular, incluindo o equilíbrio redox e os níveis de estresse oxidativo. Nesse contexto, uma parcela significativa de pacientes com DG pode se beneficiar de terapias adjuvantes. O canabidiol (CBD), um fitocanabinóide com propriedades antioxidantes, surge como um candidato promissor. Assim, nossa hipótese é que o CBD pode modular o estresse celular sem comprometer a atividade da GCase recombinante e sintética.Avaliar os efeitos do canabidiol (CBD) sobre a proliferação celular, viabilidade e atividade enzimática da b-glucocerebrosidase (GCase) em uma linhagem 293FT com produção estável da enzima recombinante e sintética (L17_293FT_GBA-Opt clone 16). As linhagens 293FT virgem (controle) e L17_293FT_GBA-Opt clone 16 (transgênica, L17) foram utilizadas. A viabilidade celular foi avaliada por MTT após 72h com CBD (0,5 µM a 16 µM). A capacidade proliferativa foi medida após 48h com 0,5 µM de CBD em meio com 2% SFB. A atividade enzimática (intracelular e sobrenadante) de ß-glucocerebrosidase (GCase) das linhagens tratadas com 0,5 µM de CBD foi medida por fluorimetria. Comparações entre grupos para proliferação foram realizadas pelo teste de Kruskal-Wallis seguido pelo teste de Nemenyi, e para atividade enzimática, pelo teste t de Student, considerando $p<0,05$ como significativo.As linhagens celulares humanas apresentaram alta viabilidade celular quando tratadas com até 1,74956,M (L17_293FT_GBA-Opt clone 16) e 2,22 956,M (293FT) de CBD.Em meio com 2% SFB, o tratamento com CBD (0,5 µM) não alterou a proliferação de nenhuma linhagem ($p=0,99$ para ambas as linhagens). Contudo, a redução de soro (de 10% para 2%) diminuiu a capacidade proliferativa, sendo esta diferença significativa para a linhagem controle ($p=0,022$) e não para a transgênica ($p = 0,12$). Além disso, o tratamento com CBD não alterou significativamente os níveis de GCase secretada das linhagens transgênica ($p = 0,6948$) e controle ($p = 0,6969$), bem como os níveis de atividade específica de ambas as linhagens (L17_293FT_GBA-Opt clone 16: $p =0,8857$, 293FT: $p= 0,5747$).Este estudo inicial sugere que o CBD, em concentrações não citotóxicas, não compromete a atividade GCase recombinante em células humanas, apoiando sua investigação como adjuvante potencial na DG. Ensaios futuros deverão avaliar seus efeitos antioxidantes em modelos celulares induzidos da doença.

Trabalho Científico - Relato de Caso

Área: Imunogenética

331 - LIG4 SYNDROME: A RARE FORM OF COMBINED IMMUNODEFICIENCY PRESENTING WITH INFANTILE ONSET MYELODYSPLASIA. CASE REPORT AND REVIEW OF LITERATURE

LUCAS CADETE CALDEIRA COSTA (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR EDGARD SANTOS), JOÃO VICTOR FREITAS DO NASCIMENTO (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR EDGARD SANTOS), GABRIELA GAYER SCHEIBLER (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR EDGARD SANTOS), TAISA MANUELA BONFIM MACHADO LOPES (LABORATÓRIO DE IMUNOLOGIA E BIOLOGIA MOLECULAR DA UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA), ANGELINA XAVIER ACOSTA (UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA)

LIG4 encodes for an important DNA repair system protein named DNA ligase IV and biallelic pathogenic variants in this gene are associated with LIG4 syndrome, characterized by a variable degree of combined immunodeficiency which includes the phenotypes of neurodevelopment disorders, febrile episodes and recurrent infections, autoimmune disorders like eczema and psoriasis, endocrinopathies and increased risk of blood dyscrasias and myelodysplastic syndromes. We present a case report of an 18-year-old woman with compatible phenotype and biallelic variants in LIG4Woman, 18 years old was referred to the clinical genetics department by the hematology department with the initial clinical suspicion of Fanconi anemia. She presented nausea and vomiting at age 3 associated with thrombocytopenia evolving into chronic anemia as well. At age 9 she had myelodysplastic syndrome that was treated with bone marrow transplantation. At age 16, she presented with secondary amenorrhea and hypergonadotropic hypogonadism and mixed hyperlipidemia. Clinical evaluation evidenced microcephaly with a “bird like” facies and oral swab exome sequencing was ordered for etiological clarification. Exome analysis evidenced composite heterozygous variants in LIG4 [c.1904del p.(Lys635Argfs*10), c.56T>G p.(Leu19Trp)] the former classified as pathogenic and the latter classified as VUS.

Trabalho Científico - Relato de Caso

Área: Neurogenética e Transtornos do Neurodesenvolvimento

333 - NOVEL COPY NUMBER VARIATION INVOLVING 5´UTR AND EXON 1 IN ABDH12 GENE ASSOCIATED WITH PHARC SYNDROME: CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

LUCAS CADETE CALDEIRA COSTA (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR EDGARD SANTOS), EMÍLIA KATIANE EMBIRUÇU DE ARAÚJO LEÃO (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR EDGARD SANTOS)

PHARC syndrome is an ultra-rare phospholipid catabolism disorder characterized by demyelinating polyneuropathy, sensorineural hearing loss, cerebellar ataxia, retinitis pigmentosa, and cataracts. It is caused by homozygous or compound heterozygous variants in ABDH12 gene and autosomal recessive inheritance pattern. Nonsense, frameshift and missense variants have been reported in literature with known causative haploinsufficiency and loss of function related to the phenotype. We present a case of PHARC with a novel 5kb CNV variant involving exon 1. Other variants involving exon 1 have already been described. A 26-year man with a slowly progressive cerebellar ataxia that started with gait abnormalities, dysarthria, motor incoordination and falls associated with early onset bilateral sensorineural hearing loss and bilateral cataracts with initial clinical suspicion of Refsum disease, Charcot Marie Tooth and mitochondrial disorders. Physical examination evidenced global areflexia, ataxic gait, scoliosis, dysarthria, visual impairment, pes cavum and motor incoordination, slow saccadic movements, vertical ophthalmoparesis and ocular myokymia. He presented no biochemical or metabolic abnormalities, normal levels of vitamin E and phytanic acid. Brain MRI evidenced cerebellar atrophy, and electroneuromyography evidenced a demyelinating polyneuropathy in all 4 limbs. No mutations were found associated with Charcot Marie Tooth. Whole Genome Sequencing analysis evidenced a biallelic pathogenic 5kb CNV involving the 5´UTR and exon 1 of ABDH12 [del(20)(p11.21p11.21)] confirming the molecular diagnosis of PHARC syndrome.

Trabalho Científico - Original

Área: Oncogenética

334 - PERFIL DE EXPRESSÃO DE IL-6 EM TUMORES DE MAMA HPV POSITIVOS E HPV NEGATIVOS

GABRIEL RÔMULO PARENTE DA SILVA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO), MICAELA EVELLIN DOS SANTOS SILVA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO), BEATRIZ EDA DE OLIVEIRA ISÍDIO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO), PEDRO HENRIQUE BEZERRA FONTES (UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO), STEPHANIE LOUREIRO LEÃO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO), DAVID BELTRÁN LUSSÓN (UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO), ISABELLE SILVA SIMÕES (UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO), ISABELA DUARTE DE FARIAS (UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO), GABRIELA VITÓRIA DE ARAUJO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO), VANESSA EMANUELE PEREIRA SANTOS (UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO), ANTONIO CARLOS DE FREITAS (UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO)

Os carcinomas mamários são uma das neoplasias que mais levam mulheres a óbito e um dos tipos de cânceres com maior prevalência global. As infecções virais passaram a ser investigadas como possíveis fatores de risco para o desenvolvimento deste câncer, após ser detectado em tecidos neoplásicos mamários, o papilomavírus humano (HPV) se tornou um dos agentes virais investigados. A Interleucina 6 (IL-6) é uma citocina que pode alterar o perfil imunológico do microambiente tumoral (TME), a elevada expressão de IL-6 causa maior inflamação, enquanto que a expressão reduzida diminui a inflamação, sendo um fator imunológico importante para entender a interação entre o HPV, o câncer de mama e o TME.Com isso, este trabalho tem como objetivo identificar o perfil de expressão de IL-6 em tumores de mama positivos e negativos para o HPV.Diante disso, investigamos a expressão da IL-6 em tumores de mama positivos e negativos para o HPV. Para isso, amostras de biópsias parafinadas foram coletadas de pacientes atendidas no Hospital das Clínicas da UFPE. Delas, foram extraídos o RNA que, em seguida, foi convertido em amostras de cDNA utilizadas para análise de expressão gênica, realizada via PCR quantitativa em tempo real. As amostras foram divididas em grupos positivos e negativos para HPV com base na expressão dos oncogenes virais.Das 92 amostras disponíveis, 50 foram utilizados no estudo com 66% dessas positivas para os oncogenes do HPV com maior expressão de E5 em relação ao E6 e E7. A expressão de IL-6 apresentou-se reduzida em amostras positivas para HPV, sugerindo possível regulação negativa do vírus sobre essa citocina.Nosso estudo identificou o HPV em 66% das amostras de câncer de mama avaliadas, com alta expressão do oncogene E5. Tumores HPV positivos, especialmente do subtipo HER2, apresentaram menor expressão de IL-6, sugerindo escape imune e papel adaptativo do vírus.

Trabalho Científico - Relato de Caso

Área: Genética Comunitária e Saúde Pública

335 - ALBINISMO OCULOCUTÂNEO EM POPULAÇÕES INDÍGENAS NO SUL DO BRASIL: NOVA VARIANTE NO GENE TYR COM PROVÁVEL EFEITO FUNDADOR

PAULYANA CORECCO-MOURA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), LAÉRCIO MOREIRA CARDOSO-JÚNIOR (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), LUANA DA SILVA KAINGANG (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), FERNANDA SALES LUIZ VIANNA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), OSVALDO ALFONSO PINTO ARTIGALÁS (SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA), MARCIA HOLSBACH BELTRAME (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), LAVÍNIA SCHULER-FACCINI (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL)

O albinismo oculocutâneo (OCA) é uma condição genética rara que afeta a rota metabólica da melanina, associada a uma diminuição da pigmentação da pele, cabelos e alterações oculares. A prevalência mundial é de aproximadamente 1:17000, porém fatores como o isolamento geográfico ou cultural alteram essa prevalência, sendo relatada maior frequência de OCA em comunidades indígenas e quilombolas. Na região sul do Brasil, foram identificados clusters de albinismo em comunidades indígenas da etnia Kaingang. Os dados genéticos e epidemiológicos sobre OCA no Brasil ainda são escassos e em grupos indígenas esse fato se torna ainda mais agravante pelas condições de vulnerabilidade. Este trabalho objetiva relatar o caso de duas crianças indígenas com OCA, da etnia Kaingang do Rio Grande do Sul (RS), com investigação molecular.Os pacientes foram encaminhados ao Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), onde foram submetidos a avaliações clínicas e moleculares, tendo recebido diagnóstico clínico prévio de OCA do tipo 2 (OCA2). A análise molecular consistiu no sequenciamento de nova geração (NGS) por painel genético ou sequenciamento de exoma (laboratório comercial), com posterior comunicação dos resultados e aconselhamento genético. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA e as famílias forneceram consentimento para participação no estudo. Trata-se de duas crianças (1 e 4 anos, sexo masculino e feminino), não aparentadas, pertencentes a mesma etnia e provenientes de municipios da região noroeste do RS. Em ambas as famílias há relatos de diversos casos de OCA. As crianças apresentavam hipopigmentação da pele e dos cabelos, além de manifestações oftalmológicas típicas, como diminuição da acuidade visual, hipopigmentação de fundo e transiluminação da íris. A avaliação molecular detectou em ambos a variante TYR:c.704A>G,p.(Tyr235Cys) em homozigose, classificada como provavelmente patogênica, determinando o diagnóstico de albinismo oculocutâneo do tipo 1 (OCA1). Esta variante é privada, estando ausente nos bancos de dados populacionais e não foi reportada na literatura, o que sugere a possibilidade de efeito fundador na região.

Trabalho Científico - Original

Área: Outra

337 - MOLECULAR INVESTIGATION IN 46,XY PATIENTS WITH DIFFERENCES IN SEX DEVELOPMENT

CLARA BRUNA FERNANDES DA SILVA (PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS), GUSTAVO SILVEIRA SOARES (FACULDADE DE MEDICINA), ISABELLA LOPES MONLLEÓ (UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS.), REGINALDO JOSÉ PETROLLI (FACULDADE DE MEDICINA)

46,XY disorders of sex development (DSD) comprise a heterogeneous group of congenital conditions characterized by abnormalities in chromosomal, gonadal, and/or anatomical development. Phenotypic expressivity is broad, making diagnosis challenging, particularly due to clinical overlap and etiological complexity. In this context, genetic testing is a fundamental tool for the diagnostic and prognosis.To investigate genetic variants in 46,XY DSD cases cared for by the Brazilian Unified Health System in Alagoas.Patients with 46,XY karyotype, without etiological diagnosis, and with available DNA samples for analysis were included. Next generation sequencing was performed using a panel of genes associated with DSD. The identified variants were classified according to ACMG guidelines, using the Franklin by Genoox algorithm. Conservation analysis of the variants in coding regions was conducted using Clustal Omega free software, and genotype-phenotype correlation was based on both clinical and molecular findings.Eighteen cases were analyzed. All individuals presented alterations in genes related to DSD. A total of 32 variants were identified across 25 different genes: 23 missense, 1 synonymous, 2 nonsense, 4 indels, and 2 splice-site variants. According to ACMG classification, 3 variants were pathogenic, 6 likely pathogenic, 15 of uncertain significance, 6 benign, and 2 likely benign. Regarding conservation, 13 variants were located in conserved regions, 4 in moderately conserved regions, 1 in a poorly conserved region, and 12 in non-conserved regions.Despite technological advances, the high prevalence of idiopathic cases and variants of uncertain significance remains a challenge in clinical practice. The integration of clinical, molecular, and bioinformatic data is essential to deepen the understanding of the underlying etiological mechanisms and to improve diagnosis and genetic counseling for patients with 46,XY DSD.

Trabalho Científico - Original

Área: Dismorfologia e Displasias Esqueléticas

340 - INVESTIGAÇÃO DOS GENES KYNU E HAAO EM TRIOS FAMILIARES COM DIAGNÓSTICO DE VACTERL

FELIPE MARQUES (UNIVERSIDADE CEUMA), ELDA NORONHA (HEMOMAR), LUCAS FEITOSA (CEUMA), DANIEL COHN (UCLA)

A associação VACTERL é caracterizada por múltiplas malformações congênitas que incluem defeitos vertebrais, anorretais, cardíacos, renais, de membros e fístula traqueoesofágica. Embora sua etiologia ainda não seja totalmente compreendida, estudos recentes sugerem o envolvimento de vias genéticas, como a biossíntese de NAD. Genes como KYNU e HAAO, que codificam enzimas da via da quinurenina, têm sido implicados em casos relacionados. A deficiência de NAD, resultante da perda de função nesses genes, pode afetar negativamente a embriogênese e contribuir para o fenótipo da síndrome.Investigar variantes nos genes KYNU e HAAO, ambos envolvidos na biossíntese de NAD, em três trios familiares compostos por pai, mãe e filho com diagnóstico clínico da associação VACTERL.O estudo foi realizado em colaboração entre a Universidade CEUMA e a UCLA, sob aprovação ética (protocolo 14–000177). Três trios familiares foram incluídos. Foram desenhados primers específicos para todos os éxons dos genes KYNU (15 pares) e HAAO (6 pares). A amplificação foi feita por PCR convencional, com visualização em gel de agarose a 1,5%. Os produtos amplificados foram sequenciados por Sanger e analisados no software CLC Main Workbench.Foram identificadas 11 variantes no total: 7 no gene HAAO e 4 no gene KYNU. No trio R83-004, foram encontradas duas variantes em heterozigose composta: uma duplicação no éxon 3 (c.256dupT, p.Tyr89Leufs*3) e uma substituição no éxon 13 (c.1211C>T, p.Thr404Ile).As alterações patogênicas encontradas no gene KYNU sustentam o papel da deficiência de NAD como mecanismo relevante na etiologia da associação VACTERL. Apesar da ausência de alterações significativas em HAAO, os resultados reforçam a relevância da via da quinurenina e indicam que outros genes dessa rota metabólica devem ser investigados. Estudos futuros com mais famílias afetadas são necessários para validar essa associação e aprimorar estratégias de diagnóstico e aconselhamento genético.

Trabalho Científico - Relato de Caso

Área: Erros Inatos do Metabolismo e Triagem Neonatal

341 - A MILD NON-CLASSIC FORM OF BCS1L RELATED MITOPATHY MIMICKING FATTY ACID B OXIDATION DISORDER: CASE REPORT AND REVIEW OF LITERATURE

LUCAS CADETE CALDEIRA COSTA (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR EDGARD SANTOS), EMÍLIA KATIANE EMBIRUÇU DE ARAÚJO LEÃO (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR EDGARD SANTOS), NEY CHRISTIAN AMARAL BOA SORTE (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR EDGARD SANTOS)

BCSL1 mitopathies are the commonest form of complex III disorder and are part of the oxidative phosphorylation disorders. Although classical phenotypes associated with biallelic variants in BCS1L are described (Bjornstad syndrome, GRACILE syndrome, Complex III deficiency, nuclear type 1, Nuclear Leigh Syndrome Spectrum) literature reports evidence a phenotype continuum with many intermediary forms. We describe a case of a 6-year-old boy with a mild form of disease with 3 pathogenic variants on BCS1L gene.Boy, 6 years old, was referred to the clinical genetics service due to recurrent hypoglycemia, nausea and vomiting associated with metabolic acidosis onset at age 1. He presented with development delay and learning difficulties . Heart evaluation was normal. Amino acid chromatography evidence no alterations, but acylcarnitine profile evidenced low free carnitine and elevated C10, C12:1 C14, C14:1, C14:2, C16 and C16:1. Urine organic acid evidence elevated lactic acid, 3-OH-butyric acid, 2-OH-butyric acid and 4-OH-phenyl-lactic acid. The patient was treated with L-carnitine and cornstarch with a good metabolic response. Whole Genome Sequence evidenced 3 variants in compound heterozygous in BCSL1 (c.355C>T:p.(Arg119Ter), c.147A>G:p.(?), c.164C>G:p.(?)), all pathogenic.

Trabalho Científico - Original

Área: Oncogenética

348 - AVALIAÇÃO GENÉTICA EM 30 CRIANÇAS COM CARCINOMA DE PLEXO CORÓIDE

FERNANDA TERESA DE LIMA (IOP-GRAACC-UNIFESP), JÉSSICA BENIGNO RODRIGUES (IOP-GRAACC-UNIFESP), SILVIA REGINA CAMINADA DE TOLEDO (IOP-GRAACC-UNIFESP), FRANCINE TESSER GAMBA (IOP-GRAACC-UNIFESP), THAIS BIUDE MENDES (IOP-GRAACC-UNIFESP), MILENA REIS S DE OLIVEIRA (IOP-GRAACC-UNIFESP), DANIELA BARBOSA ALMEIDA (IOP-GRAACC-UNIFESP), SERGIO CAVALHEIRO (IOP-GRAACC-UNIFESP), PATRICIA A DASTOLI (IOP-GRAACC-UNIFESP), FREDERICO A SILVA (IOP-GRAACC-UNIFESP), ANDREA M CAPPELLANO (IOP-GRAACC-UNIFESP), NASJLA SABA DA SILVA (IOP-GRAACC-UNIFESP)

O carcinoma de plexo coroide (CPC) é uma neoplasia rara intraventricular que se origina no epitélio do plexo coroide. Predomina em crianças abaixo de 5 anos, com pico de incidência em menores de 2 anos. Em coortes de pacientes com CPC testadas sistematicamente, a incidência de síndrome de Li-Fraumeni, associada a mutações germinativas no gene TP53, ultrapassa 50%. No Brasil, a variante patogênica no gene TP53, p.R337H, afeta 0,3% da população das regiões Sul e Sudeste e foi encontrada em 63% a 69% de pacientes com CPC destas regiões. Avaliar a incidência de variantes patogênicas nos pacientes com carcinoma de plexo coroide, correlacionando com dados clínicos e familiares. Revisão de prontuários, de pacientes com CPC, atendidos em um hospital público especializado em oncologia pediátrica na cidade de São Paulo, entre 1992 e 2025. Trinta pacientes apresentaram CPC, 13 femininos e 17 masculinos. História familiar positiva para neoplasias estava presente em 77,4%. Somente 4 pacientes não foram testados. Três aguardam resultados, uma tem um familiar de segundo grau com p.R337H e outra apresentou esta mutação no tumor. Variantes deletérias no gene TP53 foram encontradas todos os testados com resultados (23/23): p.R337H (16 pacientes, um também com p.R175H), p.R110C, p.R158H, p.H179R, p.R196*, p.S241Y, p.R248W, p.Q317Pfs*20 (1 paciente cada). Dos pacientes com p.R337H, a imunohistoquímica para a proteína supressora de tumor p53 mostrou 90-100% de positividade no tumor, um deles apresentou osteossarcoma 15 anos depois do tumor inicial, uma paciente, irradiada no primeiro tratamento, apresentou glioblastoma multiforme e foi a óbito. O paciente com a variante p.R158H também apresentou carcinoma de timo. Um dos pacientes, com papiloma de plexo coroide que evoluiu para CPC, apresentou a variante p.H179R. Aconselhamento genético e orientação familiar foram realizados para todos as famílias testadas. A história natural foi similar entre os pacientes com variantes entre si e com aqueles sem mutações. Estes resultados corroboram a recomendação universal de triagem genética para TP53 em todos os casos de CPC, especialmente em crianças, para manejo terapêutico adequando, acompanhamento a longo prazo e orientação familiar.

Trabalho Científico - Original

Área: Dismorfologia e Displasias Esqueléticas

350 - WHAT IS THE IMPACT OF RING CHROMOSOMES´ MITOTIC INSTABILITY ON PHENOTYPIC SEVERITY? INSIGHTS FROM A CASE SERIES AND SYSTEMATIC REVIEW

ÉRICO DE CARVALHO LEITÃO PIMENTEL (DEPTO DE GENÉTICA MÉDICA E MEDICINA GENÔMICA), RAFAEL CRESTI NAVARRO (FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP), GABRIELA ROLDÃO CORREIA-COSTA (DEPTO DE GENÉTICA MÉDICA E MEDICINA GENÔMICA), NILMA LÚCIA VIGUETTI CAMPOS (FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP), LUISE LONGO ANGELONI (DEPTO DE GENÉTICA MÉDICA E MEDICINA GENÔMICA), VERA LÚCIA GIL-DA-SILVA-LOPES (FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP), TÁRSIS PAIVA VIEIRA (DEPTO DE GENÉTICA MÉDICA E MEDICINA GENÔMICA)

Human ring chromosomes (RCs) are rare rearrangements usually formed by terminal deletions followed by end-to-end fusion. Their instability during cell division leads to dynamic mosaicism, which is hypothesized to contribute to more severe phenotypes compared to patients with similar pure deletions. However, systematic phenotypic comparisons are still scarce in the literature.To investigate the contribution of mitotic instability of acrocentric ring chromosomes to the patient´s phenotype.We analyzed three patients from our service with acrocentric ring chromosomes using G-banded karyotyping (200 metaphases) and chromosomal microarray (CytoScan™, Affymetrix). Clinical features were coded using the Human Phenotype Ontology (HPO). We then conducted a systematic review of the literature using predefined search terms in PubMed, Scopus, Embase, BVS, and Scielo to identify reported cases of acrocentric ring chromosomes or comparable pure deletions. Deletions were mapped to the GRCh37/hg19 assembly of the human genome, and patient comparability was assessed based on deletion size and gene content (OMIM and protein-coding genes). Phenotypic comparisons were performed based on major anomaly frequencies between patients with similar deletions.Patient 1 had a r(14) with a 6 Mb deletion at 14q32 and presented with microcephaly, refractory epilepsy, congenital heart disease, recurrent infections, and global developmental delay. Patients 2 and 3 had a r(22) with deletions of 2.9 Mb and 7.3 Mb at 22q13, respectively. Both had global developmental delay, recurrent infections, congenital heart disease, and neurobehavioral abnormalities. Additionally, Patient 2 exhibited vestibular schwannoma, Parkinsonism, and developmental regression, while Patient 3 had seizures, neonatal hypotonia, and bilateral hip dislocation. Karyotype analysis revealed secondary aneuploidies, mainly ring loss, in all three patients. Review of the literature revealed a total of 100 studies comprising 145 patients with acrocentric RC or pure distal deletions of acrocentric chromosomes. Phenotypic comparison between patients with RC and similar pure deletions revealed additional major anomalies in RC patients: refractory epilepsy in r(14), acute lymphoblastic leukemia in r(21), and schwannomas and meningiomas in r(22).At least three additional major anomalies were observed only in RC patients, supporting that patients with rings of chromosomes 14, 21 and 22 can present with a more severe phenotype, possibly due to the mitotic instability of the ring.

Trabalho Científico - Original

Área: Oncogenética

352 - A BONE MARROW DONOR WITH CONCOMITANT DELETERIOUS GERMLINE VARIANTS IN MLH1 AND BRCA2: WHAT RISKS ARE INVOLVED?

FERNANDA TERESA DE LIMA (HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN), SOFIA CHAVES SKAF (HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN), RITA DE CÁSSIA LIMA (HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN), PRISCILA DE FREITAS TEIXEIRA DA SILVA (HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN), ANDREZA ALICE FEITOSA RIBEIRO (HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN), ALBERTO GOLDENBERG (HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN), RENE GANSL (HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN), FERNANDO MOURA (HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN), CAROLINE AMARGER (HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN), MARIA ISABEL DE SAMPAIO RABELLO (HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN), JULIANA RODRIGUES BEAL (HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN), PATRÍCIA TARANTO (HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN), PEDRO LUIZ SERRANO USON JUNIOR (HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN), JANAINA PONTES BATISTA CASSOLI (HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN)

Variantes deletérias concomitantes em genes associados a predisposição hereditária ao câncer podem ser detectadas através de paineis multigênicos, com dúvidas sobre o fenótipo resultante. Este rastreamento não é necessário antes de doações de medula óssea. Neste relato, descrevemos um doador de medula óssea com duas variantes deletérias. Discutir os riscos associados a variantes deletérias concomitantes nos genes MLH1 e BRCA2 e riscos oncológicos possíveis em receptores de medula óssea deste paciente. Revisão de prontuário e revisão da literatura. Descrevemos um paciente masculino, doador de medula aos 45 anos que, aos 53 anos, apresentou adenocarcinoma infiltrativo de colon ascendente e perda da expressáo de MLH1 e PMS2 na imunohistoquímica, com histórico familiar de carcinoma de intestino e útero. Realizou painel multigênico que revelou variantes patogências em heterozigose em MLH1:c.1976G>T, p.(Arg659Leu), rs6379900, e BRCA2:c.8488-1G>A, p.(?), rs397507404. O paciente foi orientado em relação a riscos oncológicos associados a ambas as síndromes e implicações para os seus familiares. Quatro outros pacientes com variantes nos mesmos genes foram encontrados na literatura, uma com câncer de mama, leucemia mielóide aguda e carcinoma de células escamosas vulvar, um com câncer colorretal, uma com câncer colorretal e de ovário e outro assintomático. O centro responsável pelos transplantes de medula óssea foi notificado. Por regulamentação, não temos acesso a desfechos nos receptores. Estudos que abordam riscos oncológicos para receptores de medula óssea com anomalias moleculares associados a genes associados a neoplasias hematológicas foram encontrados. Este estudo busca somar conhecimentos sobre o quadro clínico de portadores de variantes deletérias concomitantes nos genes BRCA2 e MLH1 e enfatiza a importância de uma avaliação genética sistemática nestes pacientes. Também discute a importância desta informação para doadores e receptores de medula óssea e revisa a evidência de riscos de malignidades derivadas de doadores e recomendações publicadas sobre condutas a serem adotadas nestas situações.

Trabalho Científico - Original

Área: Neurogenética e Transtornos do Neurodesenvolvimento

353 - DOENÇA DE HUNTINGTON EM RONDÔNIA: ANÁLISE MOLECULAR E RELEVÂNCIA PARA O DIAGNÓSTICO E ACONSELHAMENTO GENÉTICO REGIONAL

LUCAS DE OLIVEIRA AZEVEDO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE RONDÔNIA), ANA CLARA GARCEZ GOMES DE FREITAS (UNIVERSIDADE FEDERAL DE RONDÔNIA), TAINARA FÁTIMA CASTRO DE OLIVEIRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE RONDÔNIA), JAINE DE SANTANA FEITOSA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE RONDÔNIA), JOSHUA WERNER BICALHO DA ROCHA (HOSPITAL DE AMOR AMAZÔNIA), VIVIAN SUSI DE ASSIS CANIZARES (UNIVERSIDADE FEDERAL DE RONDÔNIA), JOSILEIDE DUARTE DE FARIAS (UNIVERSIDADE FEDERAL DO ACRE), ANDONAI KRAUZE DE FRANÇA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE RONDÔNIA)

A doença de Huntington (DH) é uma condição neurodegenerativa, autossômica dominante, decorrente de expansões trinucleotídicas (CAGn) no gene HTT (4p16.3), que codifica a proteína huntingtina. Essa expansão desordenada leva a manifestação de distúrbios motores e/ou cognitivos e comportamentais. A incidência global de DH é de cerca de 2,7 a cada 100.000 indivíduos. No Brasil, estudos apontam que existam mais de 20.000 afetados com DH. Na região Norte, estudos ainda são escassos, apesar da prevalência estimada para a área.Avaliar a presença de expansão trinucleotídica CAG no gene HTT em pacientes com suspeita clínica de doença de Huntington, utilizando casos molecularmente confirmados como referência.Foram incluídos 15 pacientes de cinco famílias distintas, sendo utilizados três casos previamente confirmados molecularmente (17/44*, 12/48*, 17/43*) como controles positivos. As amostras de DNA foram extraídas de sangue periférico, amplificadas por PCR e analisadas por eletroforese capilar em sequenciador automático ABI3130xl. Todos os participantes assinaram TCLE e o estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética (CAAE:59260516.0.0000.5300).Foram identificados sete novos casos heterozigotos em quatro famílias distintas, com alelos expandidos variando entre 43 e 51 repetições CAG - todos na faixa de penetrância completa. Os três casos controle confirmaram a acurácia da metodologia empregada. Observou-se a esperada correlação inversa entre o tamanho da expansão e a idade de início dos sintomas.O estudo valida uma estratégia diagnóstica eficaz para DH em regiões remotas da Amazônia Legal, fornecendo subsídios para a criação de políticas públicas em genética médica. Recomenda-se a expansão da pesquisa para outros estados da região norte e a implementação de serviços especializados em genética médica e aconselhamento genético.

Trabalho Científico - Relato de Caso

Área: Dismorfologia e Displasias Esqueléticas

355 - EXPANDING THE SPECTRUM OF 3MC SYNDROME: A CASE SERIES ILLUSTRATING CLINICAL VARIABILITY, GENETIC HETEROGENEITY, AND DIAGNOSTIC CHALLENGES IN THE GENOMIC ERA

JOÃO VICTOR FREITAS DO NASCIMENTO (UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA), LUCAS CADETE CALDEIRA COSTA (UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA), INAH CAMILA DO ROSÁRIO BARATA NOVAES (UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA), BRENO SILVA FERNANDES (UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA), ANGELINA XAVIER ACOSTA (UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA)

3MC syndrome is a rare autosomal recessive disorder of development, characterized by distinctive craniofacial gestalt and multisystem anomalies. It results from biallelic mutations in genes of the lectin complement pathway, namely MASP1, COLEC11 and COLEC10, which disrupt the non-canonical function of this pathway in guiding neural crest cell migration during embryogenesis. This report is to detail the profound clinical and genetic heterogeneity of 3MC syndrome through a series of three cases, highlighting the spectrum of disease expression and the practical challenges of molecular diagnosis in the genomic era.We present three patients evaluated in a reference center for rare diseases. Notably, all patients, despite some variability, shared recognizable phenotypic characteristics, particularly a similar facial gestalt. Prior to molecular testing, facial photographs of each patient were analyzed using the Face2Gene application and in all three instances, the platform´s algorithm reported 3MC syndrome as a primary differential diagnosis with a high degree of confidence. Case 1 is a 22-year-old female from a consanguineous union with a classic phenotype including laryngotracheomalacia, unilateral hearing loss, and diastasis recti, with a confirmed homozygous pathogenic variant in the MASP1. Case 2 is a 14-year-old boy of non-consanguineous parents with cleft palate, bilateral conductive hearing loss, radioulnar synostosis, learning disabilities and epilepsy. Despite the high diagnostic suspicion, molecular confirmation is still pending due to the identification of two homozygous variants of uncertain significance (VUS), in MASP1. Case 3 is a 3-year-old female of non-consanguineous parents with a severe phenotype characterized by complex congenital heart disease, crossed renal ectopia, associated with mild neurodevelopmental delay and distinct dysmorphological characteristics. Two compound heterozygous VUS were found in COLEC11.

Trabalho Científico - Original

Área: Outra

357 - RESULTADOS DO GALILEO-1: ENSAIO CLÍNICO DE PRIMEIRA ADMINISTRAÇÃO EM HUMANOS DA TERAPIA GÊNICA FLT201 COM AAV EM PACIENTES COM DOENÇA DE GAUCHER TIPO 1

EMILLY DE JESUS GARCIA ATAIDE (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE, UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), CLARISSA CAPP (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), FERNANDA HENDGES DE BITENCOURT (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), DÉVORA NATALIA RANDON (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE, UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), JULIANA CRISTINE FONTANA (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE, UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), BÁRBARA CORRÊA KRUG (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), CANDICE BEATRIZ TRETER (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), IDA VANESSA DOEDERLEIN SCHWARTZ (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE, UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL, INSTITUTO NACIONAL DE DOENÇAS RARAS)

FLT201 é uma terapia gênica investigacional com vetor AAV para o tratamento da Doença de Gaucher Tipo 1 (DG1). O vetor utiliza o capsídeo hepatotrópico AAVS3 e carrega um transgene exclusivo, GBA1-85, que codifica uma variante modificada da enzima 946,-glicocerebrosidase (GCase85), regulada por promotor específico hepático. A GCase85 apresenta estabilidade aprimorada: é cerca de 6 vezes mais estável no soro e 20 vezes mais estável em pH lisossomal em comparação à enzima humana nativa. Uma única infusão de FLT201 visa proporcionar expressão sustentada da GCase85, com potencial para eliminar a necessidade de terapia de reposição enzimática (TRE) ou terapia de redução de substrato (TRS), além de favorecer maior captação tecidual, o que pode beneficiar o manejo das manifestações ósseas da doença. GALILEO-1 é um estudo aberto, com escalonamento de dose, que avalia uma única infusão intravenosa de FLT201 em adultos com DG1, em tratamento aprovado e com teste negativo para anticorpos neutralizantes contra AAVS3. Avaliar a segurança e tolerabilidade do FLT201, bem como a relação entre dose, expressão da GCase85 e efeitos clínicos. Após a infusão, os pacientes são acompanhados por 38 semanas antes de ingressar em seguimento prolongado.Infusão única de FLT201 na dose de 4,5 x 10^{11} vg/kg.Até o momento, seis participantes previamente tratados com TRE ou TRS receberam FLT201 com tempo de seguimento entre 6 e 15 meses. Todos toleraram bem a infusão, sem reações adversas relacionadas ao procedimento. O perfil de segurança tem sido favorável, com elevações leves e clinicamente não relevantes de ALT. Observou-se expressão contínua da GCase85 e correção cruzada em leucócitos periféricos. Houve manutenção ou melhora da hemoglobina e plaquetas, estabilidade dos volumes hepático e esplênico, redução de até 97% nos níveis plasmáticos de lyso-Gb1 e melhora média de 5,2 pontos na sobrecarga medular óssea por ressonância magnética após 24 semanas. Anticorpos anti-GCase foram detectados em dois participantes, de natureza transitória. Os parâmetros clínicos e os principais biomarcadores mostraram melhora sustentada ou manutenção até 14 meses após a descontinuação da TRE ou TRS. A expressão contínua da GCase85, que é mais estável do que a GCase recombinante humana, garante exposição constante à enzima. O FLT201 mostra potencial para melhorias significativas nos desfechos clínicos em comparação com o padrão de tratamento atual.

Trabalho Científico - Relato de Caso

Área: Dismorfologia e Displasias Esqueléticas

360 - VARIABILIDADE ETIOLÓGICA DA HEMIMELIA FIBULAR E A IMPORTÂNCIA DA INVESTIGAÇÃO GENÉTICA EM UMA SÉRIE DE CASOS.

PATRICIA ABISAMBRA (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), MARTINA SCHROEDER WISSMANN (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), OSVALDO ARTIGALÁS (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), TÊMIS MARIA FÉLIX (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE)

A hemimelia fibular (ausência parcial ou total da fíbula), pode ser isolada ou pode ser parte de uma síndrome. Tem uma incidência estimada de 7,4-20 a cada milhão de nascidos vivos. A hemimelia fibular isolada e não-sindrômica, a síndrome FATCO (aplasia fibular, campomelia tibial e oligosindactilia), e as síndromes de Fuhrmann e Al-Awadi (relacionadas a variantes patogênicas bi-alélicas no gene WNT7A) são alguns dos diagnósticos relacionados à essa anomalia congênita (AC) e devem ser consideradas no diagnóstico diferencial. Relatamos três casos de hemimelia fibular, acometendo diferentes graus de gravidade fenotípica, com o objetivo de ilustrar a heterogeneidade clínica e etiológica associada a essa AC.Casos: 1) Feminina, 2 anos, filha de casal não consanguíneo, sem intercorrências perinatais e com desenvolvimento normal. Meio-irmão materno falecido com Prune Belly. Na avaliação apresentava aplasia fibular esquerda associada a campomelia tibial e oligossindactilia ipsilateral. Após análise, foi estabelecido o diagnóstico de síndrome FATCO, de etiologia esporádica. 2) Feminina, 2 anos, filha de casal não consanguíneo, sem intercorrências perinatais relevantes. Exame físico e radiológico: ausência de fíbula direita, hipoplasia fibular esquerda, tíbia encurtada e curva, coxas valgas com subluxação das cabeças femorais, presença isolada do calcâneo entre os ossos do tarso direito, oligodactilia à direita e cardiopatia congênita. Solicitado painel de displasias esqueléticas, normal. 3) Masculino, 3 anos, filho de casal consanguíneo. Possui primo de 2º grau, filho de consanguíneos, com quadro semelhante. Exame físico e radiológico: fronte proeminente, face triangular, retrognatia, clinodactilia do 5º dedo, prega palmar única, hipoplasia ungueal, braquidactilia, mesomelia com desvio ulnar, luxação lateral da cabeça do rádio à direita, alterações da ulna esquerda com redução volumétrica, arqueamento e luxação do rádio esquerdo, hemimelia fibular bilateral, arqueamento femoral e pés em equinovaro grave. Solicitado painel de displasias esqueléticas que identificou variante no gene WNT7A (c.712G>T, p.Val238Leu) em homozigose, classificada como de significado incerto (PM2_sup + PP3_mod).

Trabalho Científico - Original

Área: Outra

361 - PERFIL DE MALFORMAÇÕES CONGÊNITAS EM UMA MATERNIDADE NA PARAÍBA ENTRE 2021 E 2025

DRIZIA RENALLY MACEDO LIMA (UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA (UFPB)), ISADORA MATIAS MENESES (UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA (UFPB)), MATHEUS MONTEIRO VIEIRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA (UFPB)), JOÃO VICTOR BEZERRA RAMOS (UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA (UFPB)), MARIA CLARA SANTANA LIRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA (UFPB)), JÚLIA RACKEL FERREIRA DE MENEZES (UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA (UFPB)), RAYANA ELIAS MAIA (UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA (UFPB)), JULIANA SOUSA SOARES DE ARAÚJO (UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA (UFPB)), KARINA CARVALHO DONIS (UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA (UFPB))

As malformações congênitas representam importantes causas de morbimortalidade. É necessário uma vigilância contínua, a fim de identificar sua frequência e etiologia. Estudos epidemiológicos são fundamentais para embasar políticas de prevenção e para garantir acesso ao acompanhamento, aconselhamento genético e cuidado reprodutivo.Descrever o perfil de internações por malformações congênitas em uma maternidade paraibana. Estudo transversal, retrospectivo e observacional. Foram coletados 2827 prontuários de pacientes internados, entre maio de 2021 e maio de 2025, com malformações congênitas, na Maternidade Cândida Vargas, em João Pessoa/PB. Os dados foram processados pelo software estatístico Jamovi para construir uma análise descritiva.Houve 443 casos de malformação (prevalência de 15.67%), sendo 54.2% (n=240) do sexo masculino, com peso ao nascer de 2.365±1052 gramas (média±DP) e idade gestacional 35±4.34 semanas. Do total, 50.6% (n=223) possuem malformações cardíacas, 9.1% (n=50) genitourinárias, 8.8% (n=39) do Sistema Nervoso Central, 8.6% (n=39) cromossomopatias e 5.2% (n=23) malformações de membros. Cerca de 35.9% (n=159) precisou de reanimação neonatal e o Apgar foi <7 em 35.67% (n=158) dos casos no 1´ e em 17.16% (n=76) no 5´. O principal desfecho, 67.7% (n=300), foi alta, seguido por transferência para centros especializados (8.8%, n=39). O tempo até o desfecho foi de 23.8±31.5 dias. Cerca de 16.7% (n=70) necessitou de cirurgia corretiva para malformação ainda na maternidade. Entre os casos de cromossomopatias, 53.84% (n=21) eram de Trissomia do 21 e 12.82% (n=5) de Trissomia do 18. A idade materna dos malformados é de 27.2±7.6 anos, porém, nas cromossomopatia, essa idade é de 31.9±8.29 anos (t18 36.6±6.77 e t21 33.2±8.04 anos). A maioria, 64.79% (n=287) realizou mais de 6 consultas pré-natais e 66.8% (n=296) foram submetidas a parto cesáreo. O perfil socioeconômico materno é predominantemente pardo (93.8%, n=407), com escolaridade entre 9-11 anos (65.9%, n=292). A minoria alegou tabagismo (2.9%, n=13) ou uso de drogas psicoativas (n=3.4%, n=15) durante a gestação.Os dados apresentados pertencem a uma maternidade de referência no Estado da Paraíba. Houve baixa exposição materna a teratógenos e acompanhamento pré-natal regular, reflexo da orientação e acompanhamento das famílias. Esta análise pode contribuir para a construção de um conhecimento científico e populacional sobre o tema.

Trabalho Científico - Original

Área: Erros Inatos do Metabolismo e Triagem Neonatal

363 - PACIENTES BRASILEIROS COM HOMOCISTINÚRIA CLÁSSICA PORTADORES DA VARIANTE P.TRP323TER: UMA CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA E ANÁLISE DE HAPLÓTIPOS

GABRIELA GARCIA SILVANO (HOSPITAL DE CLINICAS DE PORTO ALEGRE), SORAIA POLONI (HOSPITAL DE CLINICAS DE PORTO ALEGRE), EMILIA KATIANE EMBIRUÇU (COMPLEXO HOSPITALAR UNIVERSITÁRIO PROFESSOR EDGARD SANTOS), NEY BOA SORTE (COMPLEXO HOSPITALAR UNIVERSITÁRIO PROFESSOR EDGARD SANTOS), THABATA CAROLINE DA ROCHA SIQUEIRA (HOSPITAL DE CLINICAS DE PORTO ALEGRE), FERNANDA SPERB-LUDWIG (HOSPITAL DE CLINICAS DE PORTO ALEGRE), IDA VANESSA DOEDERLEIN SCHWARTZ (HOSPITAL DE CLINICAS DE PORTO ALEGRE)

A Homocistinúria Clássica é uma doença autossômica recessiva causada pela atividade deficiente da cistationina beta-sintase devido à presença de variantes bialélicas no gene CBS. Uma dessas variantes é a p.Trp323Ter (c.969G>A), relatada anteriormente apenas na Arábia Saudita e que foi encontrada por nosso grupo com alta frequência em pacientes da região nordeste do Brasil.Investigar a possível origem única da variante p.Trp323Ter no gene CBS em pacientes brasileiros com Homocistinúria Clássica por meio da análise de haplótipos.Onze pacientes (seis homens) com Homocistinúria Clássica (seis famílias), homozigotos para a variante p.Trp323Ter foram incluídos no estudo. Os dados clínicos foram obtidos por meio de revisão de prontuários médicos. Seis marcadores intragênicos (gene CBS) foram sequenciados pelo método de Sanger: c.844_845ins68, c.1080C>T, g.13514G>A, g.13617A>G, g.13715C>T, g.13800G>A.Os pacientes eram provenientes das cidades vizinhas de Retirolândia e Valente, no estado da Bahia. A média de idade de início dos sintomas foi de 3,6 ± 2,0 anos. Todos foram considerados não responsivos à piridoxina. Os pacientes eram provenientes de 6 famílias, algumas com sobrenomes comuns e outras com sobrenomes semelhantes. Dentre as manifestações clínicas, 81,8% apresentavam comprometimento cognitivo, 72,7% alterações ósseas, 63,6% luxação do cristalino e 45,4% eventos tromboembólicos prévios. Os níveis medianos de homocisteína total no diagnóstico com tratamento foram de 205 µmol/L (variação de 53,5 a 342 µmol/L) e de metionina no diagnóstico foram de 252,5 µmol (variação de 54,7 a 1158,1 µmol). Apenas um haplótipo (H1: -CGACG) foi encontrado.Foi encontrado um fenótipo grave, com controle metabólico inadequado e complicações multissistêmicas, semelhante ao fenótipo descrito na Arábia Saudita. Além disso, a presença de apenas um haplótipo sugere que a variante p.Trp323Ter é frequente no Brasil devido a um efeito fundador/endogamia em pacientes da região da Bahia.

Trabalho Científico - Relato de Caso

Área: Erros Inatos do Metabolismo e Triagem Neonatal

364 - INVESTIGAÇÃO DA INTOLERÂNCIA À PROTEÍNA COM LISINÚRIA EM UM HOSPITAL DE REFERÊNCIA NO SUL DO BRASIL

EMILY DE CONTO (LABORATÓRIO BRAIN - HCPA), FERNANDA SPERB-LUDWIG (DEPARTAMENTO DE GENÉTICA – UFRGS), FABIANO DE OLIVEIRA POSWAR (SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA – HCPA), VINICIUS LIMA FERRAZ (SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA – HCPA), IDA VANESSA DOEDERLEIN SCHWARTZ (INSTITUTO NACIONAL DE DOENÇAS RARAS – INRARAS)

A Intolerância à Proteína com Lisinúria (IPL) é uma condição genética autossômica recessiva rara que afeta a absorção de aminoácidos, podendo causar hiperamonemia. Sua frequência estimada é de 1/60.000 no Japão e Finlândia. Essa condição resulta de variantes no gene SLC7A7 responsável pelo transporte de aminoácidos (arginina, lisina e ornitina) no intestino e rim.Três pacientes (P1, P2 e P3) foram atendidos em centro de referência para erros inatos do metabolismo em hospital do Sul do Brasil com hiperferritinemia e aumento de aspartato aminotransferase plasmática. P1, masculino, 39 anos, alterações hematológicas, sobrecarga de ferro, intolerância à ingesta de proteína (origem animal), fadiga após esforços moderados, hipouremia 12mg/dL (valor de referência 19-44). Aminoácidos dosados em plasma revelaram aumento de alanina, diminuição de arginina, tirosina, valina, leucina, ornitina, lisina. Aminoácidos dosados em urina: aumento de arginina, lisina e ornitina. P2, feminino, 10 meses, desenvolvimento normal, anemia hipocrômica, neutropenia, investiga-se doença pulmonar intersticial, hiperamonemia 121µmol/L (18-72). Aminoácidos dosados em plasma revelaram aumento de glutamina, serina, alanina, diminuição de ornitina. Aminoácidos dosados em urina: aumento de glutamina, citrulina, arginina, ornitina e lisina. P3, feminino, 10 anos, filha única de pais consanguíneos, histórico de tentativas de diagnóstico por ter apresentado, a partir de 6 meses, hepatoesplenomegalia, evoluindo com baixo peso, diarreia crônica, aversão proteica, vômitos e otites de repetição, aos 9 anos, fatigabilidade muscular, trofismo muscular reduzido, fratura patológica de tíbia secundária à osteoporose, hiperamonemia 76µmol/L (18-72). Aminoácidos dosados em plasma revelaram aumento de glutamina, serina e alanina, diminuição de tirosina e lisina. Aminoácidos dosados em urina: aumento de glutamina, ornitina e lisina. Diagnóstico molecular por Sequenciamento Massivo Paralelo revelou variantes no gene SLC7A7: P1 heterozigoto - NM_003982.4:c.516del (p.Asn173fs) e NM_003982.4:c.1005_1008del (p.Phe335LeufsTer15) provavelmente patogênicas, P2 heterozigota - NM_003982.4:c.1429+5G>C (p.?) variante de significado incerto e NM_003982.4:c.1460del (p.Cys487LeufsTer32) provavelmente patogênica, P3 homozigota - NM_003982.4:c.1109_1133del (p.Leu370Serfs141) provavelmente patogênica.

Trabalho Científico - Original

Área: Dismorfologia e Displasias Esqueléticas

365 - INCIDÊNCIA E FATORES ASSOCIADOS À BAIXA ESTATURA ISOLADA E SINDRÔMICA: UM ESTUDO EM GENÉTICA MÉDICA E ANOMALIAS CONGÊNITAS

ROBSON FRANCA GOMES E SILVA[1] (UFMS), LIANE DE ROSSO GIULIANI[2] (HUMAP-EBSERH-UFMS E FAMED UFMS)

A investigação da baixa estatura (BE) é um desafio diagnóstico na pediatria, exigindo a diferenciação entre etiologias isoladas e sindrômicas. A identificação de preditores clínicos precisos é essencial para otimizar a jornada diagnóstica em centros de referência do SUSAnalisar o perfil clínico-epidemiológico de uma coorte de pacientes com BE, com o objetivo de identificar os principais fatores preditores que diferenciam grupos de etiologia isolada e sindrômica. Esta comparação visa aprimorar a triagem clínica. Realizamos um estudo de coorte retrospectivo com 158 pacientes do ambulatório de Genética Médica do HUMAP-UFMS. A amostra foi estratificada em BE Sindrômica (n=89) e BE Isolada (n=44). Variáveis foram comparadas com testes estatísticos apropriados e um modelo de regressão logística foi construído para identificar preditores independentes ($p<0,05$). Atraso no Desenvolvimento Neuropsicomotor (DNPM) (OR: 11.83), Consanguinidade (OR: 6.12) e Prematuridade (OR: 4.75) surgiram como os preditores independentes mais consistentes para um diagnóstico sindrômico ($p<0.05$ para todos). O atraso no DNPM é o preditor clínico mais poderoso para um quadro sindrômico. Dentro da BE Isolada, o histórico de nascimento (a termo vs. pré-termo/PIG) se mostrou um fator de estratificação potente, com significância estatística. Este achado sugere que casos com origem pré-natal podem envolver mecanismos de resistência no eixo GH-IGF1, justificando uma investigação molecular direcionada e alinhando à prática clínica.

Trabalho Científico - Original

Área: Genética Comunitária e Saúde Pública

366 - ALAGOAS NA REDE NACIONAL DE DOENÇAS RARAS: PERFIL SOCIODEMOGRÁFICO E BARREIRAS DE ACESSO DE PESSOAS ATENDIDAS EM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA REDE EBSERH.

VINICIUS RODRIGUES DA SILVA (SETOR DE GENÉTICA MÉDICA/ FACULDADE DE MEDICINA/ UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS), PAULA LARYANE BARRETO DE MELO (SETOR DE GENÉTICA MÉDICA/ FACULDADE DE MEDICINA/ UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS), KRISTHYELLEN VICTÓRIA DO NASCIMENTO OLIVEIRA (SETOR DE GENÉTICA MÉDICA/ FACULDADE DE MEDICINA/ UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS), MARIA DALVA LUCENA FERREIRA (SETOR DE GENÉTICA MÉDICA/ FACULDADE DE MEDICINA/ UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS), CHRYSTENISE VALERIA FERREIRA PAES (SERVIÇO DE GENÉTICA CLÍNICA/ HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR ALBERTO ANTUNES/ UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS), MARSHALL ÍTALO BARROS FONTES (SERVIÇO DE GENÉTICA CLÍNICA/ HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR ALBERTO ANTUNES/ UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS), ANA KAROLINA MAIA DE ANDRADE (SERVIÇO DE GENÉTICA CLÍNICA/ HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR ALBERTO ANTUNES/ UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS), DÉBORA DE PAULA MICHELATTO (SETOR DE GENÉTICA MÉDICA/ FACULDADE DE MEDICINA/ UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS), TÊMIS MARIA FÉLIX (SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA/ HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE/ COORDENADORA DA REDE NACIONAL DE DOENÇAS RARAS), ISABELLA LOPES MONLLEÓ (SERVIÇO DE GENÉTICA CLÍNICA/ HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR ALBERTO ANTUNES/ SETOR DE GENÉTICA MÉDICA/ FACULDADE DE MEDICINA/ UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS)

As doenças raras (DR) representam um desafio de saúde pública, especialmente em contextos marcados por desigualdades sociais. O acesso ao diagnóstico e ao cuidado integral permanece limitado, sobretudo em regiões com elevada proporção da população residente em domicílios com baixa renda domiciliar per capita, como o Nordeste brasileiro. Em Alagoas, a situação é agravada pela inexistência de serviços habilitados pela Portaria 199/2014, que instituiu a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no SUS.Analisar o perfil sociodemográfico de pacientes com DR e identificar barreiras de acesso ao Serviço de Genética Clínica do Hospital Universitário Professor Alberto Antunes da Universidade Federal de Alagoas (SGC/HUPAA/UFAL).Estudo prospectivo, observacional, vinculado à Rede Nacional de Doenças Raras (RARAS). Foram incluídos 136 participantes atendidos entre janeiro de 2024 e janeiro de 2025. A coleta foi realizada por meio de entrevistas presenciais e revisão de prontuários eletrônicos, com posterior inserção das informações na plataforma REDCap. A análise estatística foi conduzida utilizando o software JAMOVI. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HUPAA/UFAL (CAAE: 33970820.0.3113.0155).Houve predomínio do sexo feminino (65,4%), raça/cor autodeclarada parda (63,2%) e residência fora da região metropolitana (57,35%). A mediana de idade no recrutamento foi de 9,35 anos (Intervalo interquartil: 1,87 a 17,40). A maioria dos participantes tinha baixa escolaridade (44,11% analfabetos ou com ensino fundamental incompleto) e pertencia às classes sociais D-E (58,8%). Do total analisado, 56,61% dos participantes e 61,76% das respectivas famílias não recebiam qualquer tipo de auxílio financeiro de políticas públicas sociais. Apenas 5,15% participavam de associações de pacientes.Os resultados reiteram que a habilitação do SGC/HUPAA/UFAL pela Portaria 199/2014 como centro de referência em DR, pleito que vem sendo solicitado e reiterado desde o ano de 2016, constitui uma estratégia para enfrentamento das vulnerabilidades identificadas e promoção da equidade em saúde para pessoas com DR em Alagoas.

Trabalho Científico - Original

Área: Avaliação de Tecnologias em Saúde

368 - CRITÉRIOS PARA DEFINIÇÃO DE DOENÇAS ULTRARRARAS NO MUNDO: UMA REVISÃO DE ESCOPO SOBRE PARÂMETROS QUANTITATIVOS E QUALITATIVOS ADOTADOS INTERNACIONALMENTE

CECILIA DE OLIVEIRA CARVALHO FARIA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS), BRUNA BENTO DOS SANTOS (UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA), ALÍCIA DORNELES DORNELLES (NATS RARAS), ALEXANDER ITRIA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS), CAMILA FELIX FORTIS (NATS RARAS), HÉRICA NÚBIA CARDOSO CIRILO (NATS RARAS), IDA VANESSA DOEDERLEIN SCHWARTZ (INRARAS, INSTITUTO NACIONAL DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA EM DOENÇAS RARAS)

Doenças ultrarraras, em sua maioria de origem genética, representam desafios significativos para triagem, diagnóstico e acesso a terapias específicas. A ausência de definições consensuais ou de justificativas claras para os parâmetros adotados limitam a formulação de políticas públicas e compromete estratégias de avaliação de tecnologias em saúde voltadas a esse grupo de condições de altíssima raridade.Identificar e sintetizar definições e critérios utilizados por países e organismos internacionais para caracterizar doenças ultrarraras, analisando a diversidade conceitual e os elementos quantitativos e qualitativos mais recorrentes. Foi realizada uma revisão de escopo conforme a diretriz PRISMA-ScR, com protocolo registrado na OSF (https://doi.org/10.17605/OSF.IO/NVP36). A estratégia de busca incluiu bases bibliográficas (PubMed, Scopus, Embase) e literatura cinzenta (documentos de agências de ATS, ministérios da saúde e organizações governamentais). Foram elegíveis documentos que apresentassem definições ou critérios para doenças ultrarraras. A seleção e extração foram conduzidas por dois revisores independentes. Os dados foram organizados por país/região, natureza do documento (científico, normativo ou técnico) e tipo de critério (quantitativo, qualitativo ou misto), com síntese descritiva dos achados.Resultados: Foram incluídos 20 documentos provenientes de cinco continentes, resultando em 29 definições distintas. Predominou o critério quantitativo de prevalência 8804,1:50.000, utilizado por países como Itália, Escócia e Nova Zelândia, além da regulamentação europeia. Algumas nações adotam cortes mais restritivos (<1:100.000) ou mais amplos (<1:10.000). Japão e Coreia do Sul empregam números absolutos de indivíduos afetados (1.000 pacientes ou menos no Japão e menos de 200 na Coreia do Sul). Apenas uma minoria (n=6) considera critérios qualitativos como gravidade clínica, progressividade e ausência de alternativas terapêuticas. Observou-se ampla heterogeneidade na aplicabilidade e implicações dessas definições para avaliação de tecnologias e formulação de políticas públicas.Esta revisão oferece uma base para um debate mais estruturado e construtivo, contribuindo para o fortalecimento de políticas públicas e avalições de tecnologias em saúde voltadas às pessoas com doença ultrarrara.

Trabalho Científico - Relato de Caso

Área: Dismorfologia e Displasias Esqueléticas

370 - PARTIAL TRISOMY 21: REPORT OF A RARE DOWN SYNDROME CASE

BRUNO JHONATAN COSTA BORDEST LIMA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO), AMANDA HELENA LAMEIRO DIZ (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO), BIANCA BORSATTO GALERA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO), GLAUCIA CHIYOKO AKUTAGAVA-MARTINS (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO), MARCIAL FRANCIS GALERA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO)

Down syndrome (DS, OMIM 190685) is characterized by multisystem involvement and clinical variability, often associated with intellectual disability, characteristic facial features, and congenital anomalies affecting the cardiovascular, endocrine, gastrointestinal, and nervous systems. It is caused by an extra copy of chromosome 21, either complete or partial. The prevalence is estimated at 1:1,000. Partial trisomy of chromosome 21 is a rare form of DS, accounting for approximately 1% to 5% of reported cases.Female patient, 16 years old (yo), was referred to the Genetics Outpatient Clinic of Hospital Universitário Júlio Müller (HUJM, Cuiabá-MT, Brazil) for evaluation. She was born at term, after an uneventful pregnancy and delivery, with no significant findings during prenatal care. At birth, the presence of facial dysmorphisms raised the clinical suspicion of trisomy 21. Complete atrioventricular septal defect was subsequently identified. Developmental milestones were met within the expected timeframe. Conventional karyotyping did not show numerical or structural chromosomal abnormalities. At 15 yo, the patient returned to resume the investigation and reach a diagnosis. Upon physical examination, phenotype was consistent with DS, presenting brachycephaly, downward slanting palpebral fissures, flat nasal bridge, macroglossia, short neck, low-set ears, and single transverse palmar crease. A new karyotype was requested and, again, no abnormalities were detected. Given strong clinical suspicion, a single nucleotide polymorphism (SNP) microarray analysis was requested. It identified a 1.3 Mb heterozygous duplication of uncertain significance: arr[GRCh38] 12p13.33(126796_1432868)x3, and a pathogenic 8.1 Mb heterozygous duplication: arr[GRCh38] 21q22.11q22.2(32532881_40661152)x3.

Trabalho Científico - Original

Área: Dismorfologia e Displasias Esqueléticas

371 - DEFEITOS DE FECHAMENTO DO TUBO NEURAL E FATORES ASSOCIADOS EM RECÉM-NASCIDOS VIVOS E NATIMORTOS

LIVIA MARIA FERREIRA SOBRINHO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS), ALEXANDRE MAGNO DA COSTA FERREIRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS), LORRAYNE KETLENY RIBEIRO DIAS (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS), MARIA LAURA REZENDE LIMA DE OLIVEIRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS), MILENA CRISTINA APARECIDA DE OLIVEIRA FONSECA CRUZ (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS), KEYLA CHRISTY CHRISTINE MENDES SAMPAIO CUNHA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS), MARCOS JOSÉ BURLE DE AGUIAR (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS)

Defeitos de fechamento do tubo neural (DFTN) representam causas relevantes de morbimortalidade neonatal e estão associados à deficiência de ácido fólico durante o período periconcepcional. Em resposta a essa associação, a RDC nº 344 da Anvisa determinou, em 2002, a fortificação obrigatória de farinhas com ácido fólico no Brasil. Monitorar o impacto dessa política em ambientes de atenção terciária e quaternária, como o HC-UFMG, é fundamental para orientar ações preventivas e de vigilância em saúde materno-infantil. Avaliar a incidência de DFTN isolados em nascimentos ocorridos no HC-UFMG visando identificar tendências e possíveis fatores associados à sua variação temporal. Trata-se de um estudo descritivo retrospectivo baseado em dados hospitalares de 1990 a 2025 do banco de dados do ECLAMC, incluindo nascimentos totais, nascidos vivos e casos de DFTN isolados. A incidência foi expressa por 1.000 nascimentos anuais. O ano de 2002 foi considerado o ponto de intervenção da política pública. Foram analisados 71.352 nascimentos. No período anterior à fortificação (1990–2001), a incidência média de DFTN isolados foi de 2,89 por 1.000 nascimentos. Já entre 2002 e 2022, a média aumentou para 7,53 por 1.000. Picos de incidência foram observados especialmente a partir de 2010, com valores elevados em 2014 (12,75), 2015 (12,40), 2019 (14,16) e 2025 (20,22). Os achados reforçam a importância da vigilância epidemiológica ativa, bem como da reavaliação periódica das estratégias de prevenção, diagnóstico e registro institucional.

Trabalho Científico - Original

Área: Erros Inatos do Metabolismo e Triagem Neonatal

372 - ATUALIZAÇÃO DO PANORAMA GENÉTICO DA HOMOCISTINÚRIA CLÁSSICA NO BRASIL

GABRIELA GARCIA SILVANO (INSTITUTO NACIONAL DE DOENÇAS RARAS - INRARAS), FERNANDA SPERB-LUDWIG (INSTITUTO NACIONAL DE DOENÇAS RARAS - INRARAS), FREDERICK P. ROTH (DEPARTMENT OF COMPUTATIONAL AND SYSTEMS BIOLOGY - UNIVERSITY OF PITTSBURGH SCHOOL OF MEDICINE), JOCHEN WEILE (UNIVERSITY OF TORONTO), BILIN NONG (UNIVERSITY OF TORONTO), VIKTOR KOZICH (DEPARTMENT OF PEDIATRICS AND IEM - CHARLES UNIVERSITY), EMILY DE CONTO (LABORATÓRIO BRAIN - HCPA), IDA VANESSA DOEDERLEIN SCHWARTZ (INSTITUTO NACIONAL DE DOENÇAS RARAS - INRARAS)

A Homocistinúria Clássica (HCU) é uma doença genética com herança autossômica recessiva, causada pela atividade deficiente da cistationina-beta-sintase (CBS) devido a variantes bialélicas no gene CBS. Nosso grupo liderou um esforço nacional para caracterizar o perfil genético da HCU no Brasil e um estudo anterior descreveu as variantes de 35 pacientes de quatro regiões do Brasil.Atualizar os achados clínicos e moleculares de pacientes brasileiros com HCU, incluindo 23 novos pacientes.Vinte e três indivíduos (19 famílias) com diagnóstico clínico e bioquímico de HCU foram incluídos. Dados diagnósticos e manifestações clínicas foram coletados de prontuários médicos. O DNA genômico foi obtido a partir de sangue total e os éxons 1-16 e as junções éxon/íntron do gene CBS foram amplificados por PCR convencional. Novas variantes missense foram avaliadas usando mapas funcionais gerados por ensaio de complementação de alto rendimento em levedura. Como 3/19 famílias (15,7%) relataram consanguinidade parental, o número total de alelos foi considerado 35.As famílias, incluindo os novos pacientes, são de 4/5 regiões brasileiras: 17 do Nordeste, 16 do Sul, 15 do Sudeste e 1 da região Centro-Oeste. Dos 58 pacientes analisados, 30 (51,7%) eram do sexo masculino, a média de idade de início das manifestações clínicas foi de 5,0 ± 4,7 anos e 47 (81,1%) pacientes foram classificados como não responsivos e 11 (18,9%) como responsivos à piridoxina. As variantes mais frequentes encontradas no gene CBS foram p.Trp323Ter (18,5%), p.Ile278Thr (14,8%) e p.Thr353Met (8,5%). Para os 23 novos pacientes, quatro novas variantes foram identificadas: c.386A>G (p.Asp129Gly), c.450C>A (p.Thr150=), c.1052G>A (p.Gly351Asp) e c.1598T>G (p.Val533Gly). Por meio dos mapas funcionais, a evidência encontrada foi que as variantes p.Asp129Gly e p.Val533Gly diminuem a função da proteína, mas não o suficiente para sustentar evidências a favor ou contra a patogenicidade e a p.Gly351Asp, observamos um escore de patogenicidade alta o suficiente para sustentar patogenicidade moderada.Os resultados encontrados corroboram nossos achados anteriores, mostrando intensa diversidade genética na população brasileira com HCU, onde as três variantes mais frequentes são responsáveis por quase metade dos alelos mutados. O perfil clínico desses pacientes reforça o fenótipo grave da Homocistinúria Clássica, ressaltando a importância do diagnóstico precoce.

Trabalho Científico - Original

Área: Erros Inatos do Metabolismo e Triagem Neonatal

374 - GENETIC SCREENING FOR AADC DEFICIENCY IN PEDIATRIC PATIENTS: DETECTION OF DDC VARIANTS USING PORTABLE NANOPORE SEQUENCING

LIVIA DO CARMO SILVA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS), JULIANA SANTANA DE CURCIO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS), DIEGO MICHEL FERNANDES DA SILVA FERNANDES DA SILVA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS), SILVIA MARIA SALEM IZACC FURLANETO FURLANETO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOI,AS), IGOR MARQUES CESÁRIO CALASSA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS), LUIZ HENRIQUE ALVES COSTA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS), PAULA FRANCINETE FAUSTINO DA SILVA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS), FLÁVIA BARRETO DE SOUSA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS), WENDYSON DUARTE DE OLIVEIRA DE OLIVEIRA (HOSPITAL DAS CLÍNICAS), BRUNO EDUARDO FEITOSA DO NASCIMENTO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS), LIS DE PAULA LACERDA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS), ELISÂNGELA DE PAULA SILVEIRA LACERDA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS)

Aromatic L-Amino Acid Decarboxylase (AADC) deficiency is a rare genetic disorder caused by mutations in the DDC gene, responsible for synthesizing essential neurotransmitters such as dopamine and serotonin. Clinically, it is characterized by severe hypotonia, global developmental delay, autonomic dysfunction, and other neurological symptoms. Early diagnosis is critical for proper management but remains a challenge in clinical settings with limited access to molecular testing. To investigate the presence of pathogenic variants in the DDC gene in patients with severe neurometabolic phenotypes, using a portable sequencing platform as a rapid and accessible alternative for the molecular diagnosis of AADC deficiency. Six pediatric patients exhibiting clinical features consistent with neurometabolic disorders—primarily severe hypotonia and global neurodevelopmental delay—were selected for molecular analysis. Genomic DNA was extracted from peripheral blood samples, and targeted amplification of the DDC gene was performed using gene-specific primers. Sequencing was conducted using a portable nanopore-based sequencing device. The bioinformatics pipeline employed for variant calling and annotation had been previously validated using positive control samples carrying well-characterized pathogenic variants, ensuring high analytical accuracy and reliability of the results.The sequencing pipeline showed complete concordance (100%) with positive controls, validating its robustness and reliability. No pathogenic variants were detected in the DDC gene among the patient cohort, only benign variants were identified. The sample was predominantly composed of female patients, mainly within the pediatric age range, including newborns and children under three years old.This study reinforces the importance of early genetic screening in patients with severe neurometabolic phenotypes and demonstrates that portable sequencing platforms can serve as a rapid, robust, and cost-effective alternative for detecting mutations in genes associated with rare genetic disorders. Although AADC deficiency was ruled out in this cohort, the proposed approach was effective and adaptable to various clinical contexts.

Trabalho Científico - Relato de Caso

Área: Oftalmogenética

375 - CLN3 PATHOGENIC VARIANTS: BRAZILIAN´S FIRST CASE REPORT OF NON-SYNDROMIC RETINAL DEGENERATION

BRENO SILVA FERNANDES (UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA), GABRIELLE MACIEL DOS SANTOS (UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA), STEPHANIE JADE MODESTO PINHEIRO CAVALCANTE (UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA), INAH CAMILA DO ROSÁRIO BARATA NOVAES (FUNDAÇÃO SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DO PARÁ), GABRIELA GAYER SCHEIBLER (UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA), ANGELINA XAVIER ACOSTA (UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA)

Variants in CLN3 are known to lead to the juvenile form of neuronal ceroid lipofuscinosis (NCL), also known as Batten disease (MIM 204200), a severe neurometabolic disease that leads to neurodegeneration. NCL is a genetically heterogeneous group of metabolic disorders with lysosomal involvement and accumulation of ceroid material. However, variants in this gene have recently been associated with isolated (non-syndromic) retinal degeneration.A male patient from Salvador, Bahia, currently in his sixth decade of life, developed progressive visual loss at the age of thirty. During this same period, he was diagnosed with retinitis pigmentosa. On clinical examination, the patient does not present signs or symptoms of cognitive decline, mood changes, psychosis, ataxia, or other psychomotor impairments. Four of his seven siblings had similar visual impairment, initiated in the third decade of life without neurologic symptoms associated. There was no consanguinity reported in the family. The patient´s children, now 39 years old each, had no visual symptoms, until date. Exome sequencing of the patient identified biallelic compound heterozygotic variants in CLN3 classified as pathogenic and probably pathogenic, respectively: c.1000C>T and c.868G>T.

Trabalho Científico - Relato de Caso

Área: Imunogenética

378 - FORMA RARA E GRAVE DE LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO PEDIÁTRICO ASSOCIADA AO GENE C1QC

JOSELITO SOBREIRA FILHO (INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROFESSOR FERNANDO FIGUEIRA - IMIP), MARIA EDUARDA CALADO (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO OSWALDO CRUZ - HUOC), LÍGIA ÉBOLI (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO OSWALDO CRUZ - HUOC), PAULA LYRA (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO OSWALDO CRUZ - HUOC), ANA CARLA MOURA (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO OSWALDO CRUZ - HUOC), ANDRÉ CAVALCANTI (HOSPITAL DAS CLÍNICAS - UFPE)

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) monogênico é uma forma rara e grave de LES, de início precoce e manifestações clínicas atípicas, especialmente em menores de cinco anos de idade. A identificação dessas variantes patogênicas por meio de técnicas de sequenciamento genético ampliou a compreensão das formas hereditárias do LES, como a deficiência de C1q. O gene C1QC, que codifica uma das subunidades do complemento C1q, desempenha um papel crucial no sistema imunológico, e variantes patogênicas em C1QC são fortemente implicadas em deficiências de C1q. Este relato destaca a importância da avaliação genética para o diagnóstico precoce de formas monogênicas de lúpus, ampliando o entendimento das bases genéticas da doença.Paciente do sexo feminino, 12 meses, filha de pais consanguíneos e previamente hígida, iniciou quadro de crises convulsivas e febre prolongada. Durante investigação, exames laboratoriais revelaram citopenias, aumento de ferritina e elevação de transaminases, com mielograma demonstrando hemofagocitose, preenchendo critérios clínicos para linfo-histiocitose hemofagocítica (HLH). Recebeu tratamento com dexametasona e imunoglobulina humana, com melhora parcial. Posteriormente, apresentou regressão do desenvolvimento neuropsicomotor e sinais neurológicos centrais progressivos. A ressonância magnética do crânio evidenciou atrofia cerebral difusa e, posteriormente, vasculopatia com calcificações. Aos 22 meses, surgiram manifestações mucocutâneas: úlceras orais, alopecia e exantema malar. A investigação imunológica revelou FAN em título elevado, autoanticorpos específicos positivos (anti-RO, anti-RNP, anti-Sm, anti-Beta2GPI), CH50 consumido e níveis normais de C3 e C4. Diante da gravidade, início precoce e antecedentes familiares, foi solicitada avaliação da genética com realização do sequenciamento do exoma e identificação de variante em homozigose no gene C1QC (c.119G>T,p.(Gly40Val)), classificada como variante de significado incerto. Após utilizar os critérios da ACMG (American College of Medical Geneticos and Genomics) a mesma foi reclassificada como provavelmente patogênica. Dosado também complemento C1q com resultado 0,58mg/dL (valor de referência 15,7 a 30,6 mg/dL).O conjunto dos achados clínico-laboratoriais e genéticos confirmou o diagnóstico de lúpus monogênico.

Trabalho Científico - Relato de Caso

Área: Avaliação de Tecnologias em Saúde

379 - ELUCIDAÇÃO DE MALFORMAÇÃO NEONATAL COMPLEXA POR SEQUENCIAMENTO DO EXOMA: RELATO DE CASO

ARTHUR FERREIRA SABIÁ (FUNDAÇÃO DE ENSINO E PESQUISA EM CIÊNCIAS DA SAÚDE), GRAZIELA PARONETTO MACHADO ANTONIALLI (HOSPITAL MATERNO INFANTIL DE BRASÍLIA), GIL MONTEIRO NOVO FILHO (OLLIN), RODRIGO AMBROSIO FOCK (OLLIN), YANCA GASPARINI DE OLIVEIRA (OLLIN), AMOM MENDES DO NASCIMENTO (OLLIN), CAROLINA BARBOSA (OLLIN), GERSON DA SILVA CARVALHO (HOSPITAL DE APOIO DE BRASÍLIA)

Neonatos com múltiplas malformações congênitas internados em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) representam um significativo desafio diagnóstico. A sobreposição de achados clínicos frequentemente leva a um diagnóstico diferencial amplo e a uma prolongada ´odisseia diagnóstica´. Neste cenário, o Sequenciamento Completo do Exoma (WES) emerge como uma ferramenta poderosa, capaz de otimizar e acelerar a investigação etiológica. Relatar o caso de um neonato gravemente enfermo com um quadro polimalformativo complexo, cujo diagnóstico etiológico foi elucidado pelo uso WES em um prazo de 72 horas (fast EXOMA). O objetivo é justificar a importância do fast EXOMA como ferramenta de primeira linha na aceleração diagnóstica de casos neonatais graves sem etiologia definida, demonstrando seu impacto direto no manejo clínico e no aconselhamento genético familiar.Trata-se de filho de casal não consanguíneo, com história de filha anterior falecida com quadro de múltiplas anomalias congênitas (cardiopatia e agenesia de corpo caloso). A gestação foi marcada por diagnóstico pré-natal de hérnia diafragmática à esquerda. Após o nascimento, o paciente evoluiu com múltiplos diagnósticos, incluindo encefalopatia crônica não progressiva (malformação de Dandy-Walker, agenesia do corpo caloso, trigonocefalia), hipoplasia pulmonar à esquerda, traqueomalácia, epilepsia e hipertensão pulmonar moderada. Ao exame físico, apresentava dismorfismos significativos: trigonocefalia, ausência de sobrancelhas, microtia grau III bilateral, telecanto aparente, raiz nasal alargada, narinas antevertidas, pescoço curto, rizomelia de membros superiores e hipoplasia da falange distal e unha do 5º quirodáctilo. Devido à impossibilidade de um diagnóstico clínico definitivo, pela sobreposição de achados comuns a mais de um quadro sindrômico, foi realizado fast EXOMA em tríade (paciente e genitores), com resultado em 72 horas. O exame evidenciou a variante patogênica de novo c.1156C>T (p.Gln3868727,) no gene ARID1A.

Trabalho Científico - Original

Área: Erros Inatos do Metabolismo e Triagem Neonatal

381 - DIAGNÓSTICO GENÉTICO E ANÁLISE DA ASSOCIAÇÃO GENÓTIPO-FENÓTIPO PARA 126 INDIVÍDUOS BRASILEIROS COM ATIVIDADE REDUZIDA DA ENZIMA BIOTINIDASE

DÉVORA NATALIA RANDON (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE, UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), FERNANDA SPERB-LUDWIG (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE, UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), ERLANE MARQUES RIBEIRO (HOSPITAL INFANTIL ALBERT SABIN), MARIA DENISE FERNANDES CARVALHO DE ANDRADE (UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ), BIBIANA MELLO DE OLIVEIRA (FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE), LOUISE LAPAGESSE DE CAMARGO PINTO (HOSPITAL INFANTIL JOANA DE GUSMÃO), CAROLINA FISCHINGER MOURA DE SOUZA (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), TÊMIS MARIA FÉLIX (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE, INSTITUTO NACIONAL DE DOENÇAS RARAS), MARIA TERESA SANSEVERINO (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), THIAGO OLIVEIRA SILVA (HOSPITAL MARIA LUCINDA), IDA VANESSA DOEDERLEIN SCHWARTZ (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE, UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL, INSTITUTO NACIONAL DE DOENÇAS RARAS)

A deficiência de biotinidase (DB) foi incluída no Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) em 2012. Desde então, nosso grupo desenvolve pesquisas voltadas à análise do gene BTD, publicando dados referentes a 72 indivíduos brasileiros identificados com baixa atividade da enzima biotinidase [Borsatto et al., 2014 e 2017].Atualizar o panorama genético da DB no Brasil.Estudo multicêntrico, observacional e transversal, com amostragem por conveniência. Foram incluídos 126 indivíduos (incluindo 72 casos previamente publicados) com suspeita de DB, definida pela presença de pelo menos uma dosagem de atividade da biotinidase abaixo do ponto de corte. Desses, 102 (80,9%) foram identificados por meio da triagem neonatal. Valores quantitativos de atividade enzimática estiveram disponíveis para 110/126 (87,3%) indivíduos, com os seguintes resultados: atividade atualmente normal (n=7, 6,4%), heterozigotos (n=60, 54,5%), DB parcial (n=25, 22,7%), limítrofe entre heterozigoto/DB parcial (n=8, 7,3%), DB profunda (n=7, 6,4%) e limítrofe entre heterozigoto/normal (n=3, 2,7%). O DNA foi extraído de sangue periférico ou de células epiteliais da mucosa bucal com o uso de kits comerciais, seguido por PCR e sequenciamento dos éxons 2, 3 e 4 do gene BTD. As diretrizes do American College of Medical Genetics and Genomics foram utilizadas para a classificação das variantes novas identificadas.Sessenta e três diferentes genótipos foram identificados, incluindo 27 variantes patogênicas. As variantes mais prevalentes foram: c.1330G>C p.(Asp444His), c.755A>G p.(Asp252Gly), c.[1330G>C,511G>A] p.[(Ala171Thr,Asp444His)] e c.1368A>C p.(Gln456His), com frequências de 60,0%, 6,9%, 5,7% e 5,1%, respectivamente. Três variantes novas foram detectadas, além das seis previamente descritas pelo grupo: c.269T>A p.(Leu90His), classificada como provavelmente patogênica, c.1004C>T p.(Ala335Val) e c.1321G>A p.(Gly441Arg), ambas classificadas como variantes de significado clínico incerto. A classificação da DB com base no genótipo esteve disponível para 109/126 indivíduos (86,5%). A correspondência entre a classificação genotípica e o fenótipo bioquímico foi observada em 69,7% dos casos.Apesar da correlação genótipo-fenótipo nem sempre ser consistente, a análise genética é uma ferramenta crucial para esclarecer resultados bioquímicos limítrofes ou consequentemente discordantes, auxiliar no aconselhamento genético e identificar novas variantes do gene BTD. Esses dados têm potencial para orientar futuras revisões nos protocolos de triagem e no manejo dos pacientes.

Trabalho Científico - Original

Área: Oncogenética

385 - DIAGNÓSTICO MOLECULAR DA SÍNDROME DE LI-FRAUMENI: UMA NOVA ABORDAGEM DE BAIXO CUSTO COM SEQUENCIAMENTO POR NANOPOROS

JULIANA RAMOS DO CARMO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS), LUIZ HENRIQUE ALVES COSTA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS), MIGUEL DE SOUZA ANDRADE (SABIN DIAGNÓSTICO E SAÚDE), SILVIA MARIA SALEM IZACC FURLANETO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS), ELISÂNGELA DE PAULA SILVEIRA LACERDA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS)

A Síndrome de Li-Fraumeni (SLF) é uma doença hereditária caracterizada principalmente pelo desenvolvimento de sarcomas em faixa etária jovem, sendo ocasionada por variantes no gene TP53. O diagnóstico molecular da SLF é de grande importância, permitindo identificação precoce e manejo de indivíduos de alto risco. Os sequenciamentos de 1° e 2° geração são amplamente usados, porém são caros e/ou levam muito tempo. Sendo assim, a validação de métodos mais rápidos e baratos é necessária para facilitar a democratização ao acesso a testes genéticos confiáveis. Nesse contexto, o sequenciamento por nanoporos, de terceira geração, pode preencher essa lacuna, devido a possibilidade de gerar dados em tempo real, fluxo de trabalho simples e com necessidade de baixa infraestrutura no local de realização.Desenvolver um painel genético para variantes exônicas e em sítios de splicing no gene TP53 por meio de sequenciamento por nanoporos para diagnóstico da SLF.Foram incluídos 93 pacientes diagnosticados com sarcomas entre 2010 e 2021 tratados no Hospital do Câncer Araújo Jorge em Goiânia, Goiás. A extração de DNA foi realizada com kit comercial disponível. A amplificação dos éxons codificantes (2-11) e sítios de splicing próximos a eles no gene TP53 foi realizada por meio da reação em cadeia da polimerase (PCR). A preparação de biblioteca dos amplicons obtidos na PCR foi realizada utilizando o Native Barcoding Kit 96 V14 e, posteriormente, adicionada em uma célula de fluxo MinION R10.4.1 acoplada no dispositivo Mk1B. Para o alinhamento dos dados obtidos com a versão do genoma de referência hg38, o minimap2 foi usado. A chamada e anotação de variantes foi efetuada com o software Geneious Prime. As variantes encontradas foram confirmadas por sequenciamento de Sanger.No total, 5,38% (n = 5) dos pacientes apresentaram variantes patogênicas para o gene TP53 nas regiões avaliadas, sendo todas identificadas em heterozigose. Constatamos 3 indivíduos com a variante Arg337His, além de um paciente com Arg282Gly e outro com a variante c.993+2T>G. Embora a cobertura média das regiões alvo obtida em 13 horas de sequenciamento tenha sido de 20,000 vezes, valores menores, de aproximadamente 400 vezes, foram o suficiente para a identificação dessas variantes, levando cerca de apenas 1 hora para tal.O sequenciamento por nanoporos é uma tecnologia promissora para o diagnóstico barato e rápido da SLF, com potencial de aplicação para outras doenças genéticas.

Trabalho Científico - Original

Área: Avaliação de Tecnologias em Saúde

386 - ANÁLISE DO DESEMPENHO DE UM SOFTWARE DE FENOTIPAGEM FACIAL NO DIAGNÓSTICO DA SÍNDROME DE TURNER

MARIANNA LOPES SABINO (SETOR DE GENÉTICA MÉDICA / FACULDADE DE MEDICINA / UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS), JOYCEANE ALVES DE OLIVEIRA (PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE / INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE / UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS), FERNANDA LIMA FERREIRA GAMA (PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE / INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE / UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS), DEBORA DE PAULA MICHELATTO (SETOR DE GENÉTICA MÉDICA / FACULDADE DE MEDICINA / UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS)

O diagnóstico tardio da Síndrome de Turner (ST), com média de 12±7,1 anos, resulta em perda de oportunidades terapêuticas e piora prognóstica. Tecnologias baseadas em inteligência artificial, como o Face2Gene (F2G), que realiza fenotipagem facial automatizada, prometem acelerar o reconhecimento clínico de doenças raras. Avaliar o desempenho do F2G no reconhecimento da ST e sua concordância com especialistas. Fotografias faciais frontais de 32 participantes com ST e 32 controles euploides pareados por sexo e idade foram submetidas ao F2G e à análise de 8 médicos geneticistas brasileiros. Foram calculadas taxas de verdadeiros-positivos, verdadeiros-negativos, falsos-positivos e falsos-negativos para obter sensibilidade, especificidade e acurácia. Aprovação ética do CEP/HUPAA: CAAE: 61877722.1.0000.0155. A casuística foi composta por 68,8% participantes pardas, 21,9% brancas e 6,3% negras, a média de idade foi 20,7 anos (±12,5), oito (25%) com ST apresentavam mosaicismo. Verdadeiros-positivos: 20/32 participantes com ST foram identificadas corretamente, sendo 15 apenas pelo F2G, quatro apenas pelos especialistas e uma por ambos. Verdadeiros-negativos: 19/32 controles foram corretamente identificadas pelos especialistas e nenhuma pelo F2G. Falsos-negativos: 7/32 ST foram consideradas sem alterações sugestivas de síndrome dismórfica pelos especialistas e nenhuma pelo F2G. Falsos-positivos: nenhum controle foi considerado ST pelo F2G ou pelos especialistas, embora especialistas tenham sugerido síndromes diversas para 13 e F2G para as 32 participantes. O F2G apresentou sensibilidade de 50,0%, especificidade nula e acurácia de 25,0%. Especialistas, apresentaram sensibilidade de 15,6%, especificidade de 59,4% e acurácia de 37,5%. A baixa sensibilidade verificada tanto na análise do F2G quanto na dos especialistas reitera a dificuldade diagnóstica na ST baseada apenas na análise do fenótipo facial. As métricas de especificidade evidenciaram que a tecnologia avaliada não é capaz de distinguir entre dismorfias e variação fenotípica normal. Esta capacidade, com alta performance nos especialistas, foi responsável pela melhor acurácia alcançada por estes. Até o momento, a ferramenta se mostra útil como método de suporte para decisão sobre investigação complementar e não como método de triagem diagnóstica.

Trabalho Científico - Relato de Caso

Área: Neurogenética e Transtornos do Neurodesenvolvimento

388 - SÍNDROME DE HELSMOORT VAN-DER AA: RELATO DE UM CASO DIAGNOSTICADO PRECOCEMENTE

LUIZA ARAÚJO DE FRANÇA (FACULDADE PERNAMBUCANA DE SAÚDE), ELISA FOTIN GENN BARROS (FACULDADE PERNAMBUCANA DE SAÚDE), HELENA LYRA MARQUES (FACULDADE PERNAMBUCANA DE SAÚDE), MARIANA DIAS FERRAZ (FACULDADE PERNAMBUCANA DE SAÚDE), MARINA AVALLONE SAKOVITZ (FACULDADE PERNAMBUCANA DE SAÚDE), NATÁLIA COUTINHO DE SOUZA (FACULDADE PERNAMBUCANA DE SAÚDE), ROMERO PASSOS ÁVILA FILHO (FACULDADE PERNAMBUCANA DE SAÚDE), YASMIM PORTO FEITOSA (FACULDADE PERNAMBUCANA DE SAÚDE), JOSELITO SOBREIRA FILHO (FACULDADE PERNAMBUCANA DE SAÚDE E INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROF FERNANDO FIGUEIRA), MARIANE BIONE ALVES DE LIMA LAURENTINO (FACULDADE PERNAMBUCANA DE SAÚDE E INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROF FERNANDO FIGUEIRA), PAULA TEIXEIRA LYRA (INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROF FERNANDO FIGUEIRA), GRUPO PROJETO GENOMAS RAROS (HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN)

A síndrome de Helsmoort Van-der Aa (HVDAS) é uma doença genética rara caracterizada pela presença do transtorno de neurodesenvolvimento secundário a uma alteração no gene Activity- dependent neuroprotective protein (ADNP) presente no cromossomo 20. Essa condição clínica foi relatada pela primeira vez em 2014 e estimava-se que 1 a 9 a cada 100.000 pessoas são acometidas. A apresentação clínica da HVDAS, apesar de diversa, é bem demarcada pelo acometimento neurológico, podendo apresentar desde manifestações psiquiátricas, até alterações no sistema nervoso central e periférico. Somado a esses achados o quadro também pode apresentar dismorfias, cardiopatias, alterações gastrintestinais, acometimento do sistema músculo-esquelético e infecções recorrentes. Recém-nascido termo com 14 dias de vida foi admitido em Unidade de Terapia Intensiva, por dispneia, cianose, sopro sistólico e tônus fraco. No ecocardiograma, tetralogia de fallot com comunicação interatrial e aneurisma de septo interatrial. À avaliação genética: hipotonia, hipertelorismo ocular, ponte nasal deprimida, fronte proeminente, boca em arco de cupido, baixa estatura, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, disfagia e braquidactilia. Nesse contexto, foi optado pelo sequenciamento do genoma que revelou uma variante em heterozigose no gene ADNP (c.609dup,p.(Ser204Ilefs*17)), classificada como provavelmente patogênica.

Trabalho Científico - Relato de Caso

Área: Dismorfologia e Displasias Esqueléticas

392 - MANEJO MULTIDISCIPLINAR DE RECÉM-NASCIDO COM DISPLASIA ESPONDILOEPIFISÁRIA CONGÊNITA: UM RELATO DE CASO

BARBARA BIANCA SOARES ROLAND (ESCOLA DE SAÚDE PÚBLICA DO CEARÁ), ERLANE MARQUES RIBEIRO (HOSPITAL INFANTIL ALBERT SABIN), PRISCILA ALBUQUERQUE BRITO (ESCOLA DE SAÚDE PÚBLICA DO CEARÁ), LIANA BARBOSA E SILVA ARAÚJO (ESCOLA DE SAÚDE PÚBLICA DO CEARÁ), ANANDA NUNES MAGALHÃES ARRUDA (ESCOLA DE SAÚDE PÚBLICA DO CEARÁ), CINARA CARNEIRO NEVES (HOSPITAL INFANTIL ALBERT SABIN), CÉSAR AUGUSTO FERREIRA GOMES DE ANDRADE (HOSPITAL INFANTIL ALBERT SABIN), THIAGO DO VALE MACHADO (HOSPITAL INFANTIL ALBERT SABIN), LUIZ AUGUSTO SOUZA BARBOSA (HOSPITAL INFANTIL ALBERT SABIN), NINA GIRÃO E LIMA (HOSPITAL INFANTIL ALBERT SABIN), WALLACE WILLIAM DA SILVA MEIRELES (HUWC)

Distúrbios do colágeno tipo II podem ter apresentação grave com evolução ameaçadora a continuidade da vida, assim a abordagem realizada pelos cuidados paliativos é essencial ao plano terapêutico. Este relato descreve caso em que o diagnóstico precoce, juntamente com a integração entre as equipes de genética e de cuidados paliativos pediátricos, possibilitou um manejo proporcional às necessidades da paciente e de sua família.LMFO, 10 meses, sexo feminino, pais não consanguíneos, nascida de 37 semanas, parto cesareo, necessitando de reanimação e encaminhamento para unidade neonatal intermediária. Ao exame físico, apresentou sequência de Pierre Robin com fenda palatina posterior, tórax encurtado e assimétrico, pescoço curto, rizomelia de membros, tíbia vara bilateral e pé torto. A triagem constatou hipoplasia de nervo óptico e ausência bilateral de resposta auditiva. História de irmão já falecido com fenótipo semelhante onde ambos tiveram presença de variante provavelmente patogênica em heterozigose em COL2A1 c.3400G>A: p. (Gly1134Ser). Pelo quadro clínico e exame molecular, recebe diagnóstico de displasia espondiloepifisária congênita (SED).

Trabalho Científico - Original

Área: Neurogenética e Transtornos do Neurodesenvolvimento

393 - PERFIL DE VARIANTES GERMINATIVAS EM GENES ASSOCIADAS ÀS SÍNDROMES MIASTÊNICAS CONGÊNITAS EM UMA COORTE NA BAHIA

RAFAEL NASCIMENTO DE CARVALHO (ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA), RODRIGO AMAZONAS SAMPAIO (ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA), LUIZA CAJADO COSTA (ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA), REJANE HUGHES CARVALHO (DNA - CENTRO LABORATORIAL DE GENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR LTDA), MARIA BETÂNIA PEREIRA TORALLES (DNA - CENTRO LABORATORIAL DE GENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR LTDA), DIEGO SANTANA CHAVES GERALDO MIGUEL (ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA)

As Síndromes Miastênicas Congênitas (SMC) constituem um grupo de doenças raras e complexas, de natureza monogênica, mas com ampla heterogeneidade clínica e genética. Sua relevância diagnóstica cresce com os avanços das terapias-alvo e a busca por um manejo preciso para os pacientes. Avanços na genética molecular, especialmente no Sequenciamento de Nova Geração (NGS), têm possibilitado a identificação dos genes causadores. Nesse contexto, abordagens investigativas voltadas à caracterização de variantes genéticas relacionadas a tais genes representam uma perspectiva promissora, com potencial para revelar o espectro de alterações moleculares que contribuam para o aprofundamento do conhecimento sobre a fisiopatologia das SMC. O objetivo deste estudo é descrever e relatar as variantes patogênicas germinativas dos principais genes relacionados às Síndromes Miastênicas Congênitas na Bahia.Trata-se de estudo observacional, tipo corte transversal, de caráter descritivo. A amostra estudada se baseia em um banco de dados genômicos de 1.963 probandos, que realizaram o sequenciamento completo do exoma por indicações clínicas diversas em um laboratório privado em Salvador/Bahia, entre Janeiro de 2020 e Agosto de 2024. Deste universo de dados, foi realizada uma análise retrospectiva focada em um painel virtual de 36 genes associados às SMC. Os dados, sequenciados pela técnica de NGS, foram armazenados e analisados através do software SOPHIA DDM™.Entre os 1.963 probandos analisados, 20 indivíduos (1,02%) apresentaram alterações em um dos 36 genes associados às SMC. Desses, foram identificadas 18 variantes distintas, das quais 7 foram classificadas como patogênicas, uma provavelmente patogênica, 11 de significado incerto (VUS) e uma benigna.O estudo contribui para o mapeamento genético das Síndromes Miastênicas Congênitas na Bahia e reforça o papel da análise genômica na elucidação diagnóstica de doenças raras. Dessa forma, reforça-se a necessidade de incentivo a investigações, que visem aprofundar a compreensão das correlações genótipo-fenótipo e da patogenicidade envolvida na fisiopatologia dessas condições na população brasileira.

Trabalho Científico - Original

Área: Dismorfologia e Displasias Esqueléticas

395 - ANÁLISE DE VARIANTES GENÉTICAS EM GENES ASSOCIADOS À SÍNDROME DE NOONAN E RASOPATIAS EM UMA COORTE BAIANA

RAFAEL NASCIMENTO DE CARVALHO (ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA), LUIZA CAJADO COSTA (ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA), RODRIGO AMAZONAS SAMPAIO (ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA), REJANE HUGHES CARVALHO (DNA - CENTRO LABORATORIAL DE GENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR), MARIA BETÂNIA PEREIRA TORALLES (DNA - CENTRO LABORATORIAL DE GENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR), DIEGO SANTANA CHAVES GERALDO MIGUEL (ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA)

A desregulação da via de sinalização intracelular RAS/MAPK é a base molecular de um espectro de síndromes conhecidas como Rasopatias, das quais a Síndrome de Noonan é a mais prevalente. Essas condições compartilham uma notável sobreposição de características clínicas, incluindo dismorfismos faciais, cardiopatias congênitas e alterações de crescimento, tornando o diagnóstico diferencial um desafio. Entretanto, o Sequenciamento de Nova Geração (NGS) tornou-se uma ferramenta poderosa para a elucidação etiológica. Neste cenário, a caracterização do perfil de variantes na população da Bahia, marcada por sua alta miscigenação, é fundamental para compreender a arquitetura genética local dessas síndromes.Descrever e relatar as variantes germinativas dos principais genes relacionados à Síndrome de Noonan e Rasopatias em uma coorte de indivíduos da Bahia.Trata-se de um estudo observacional, tipo corte transversal, de caráter descritivo. A amostra estudada baseia-se em um banco de dados genômicos de 1.963 probandos, que realizaram o sequenciamento completo do exoma por indicações clínicas diversas em um laboratório privado em Salvador/Bahia, entre Janeiro de 2020 e Agosto de 2024. Foi realizada uma análise retrospectiva focada em um painel virtual de 44 genes associados às Rasopatias, incluindo PTPN11, SOS1, RAF1, KRAS, BRAF, NF1, entre outros.Em 39 indivíduos (2% da coorte), foram identificadas 32 variantes distintas nos genes investigados. Dentre estas, 13 foram classificadas como patogênicas (P) e 4 como provavelmente patogênicas (PP), totalizando 17 variantes com forte evidência de causalidade. Adicionalmente, foram encontradas 17 variantes de significado incerto (VUS) e 5 provavelmente benignas. As variantes com maior evidência clínica (P/PP) foram encontradas em 15 genes distintos, incluindo PTPN11, LZTR1, RAF1, KAT6B, NF1 e NSUN2.O estudo contribui para o mapeamento genético da Síndrome de Noonan e Rasopatias na Bahia, reforçando o papel da análise genômica na elucidação diagnóstica de doenças raras. Os dados gerados são cruciais para fomentar futuras investigações que visem aprofundar a compreensão das correlações genótipo-fenótipo e da patogenicidade envolvida na fisiopatologia dessas condições na população brasileira.

Trabalho Científico - Relato de Caso

Área: Dismorfologia e Displasias Esqueléticas

396 - O USO DE HORMÔNIO DO CRESCIMENTO E ANÁLOGO DE GNRH EM UMA PACIENTE COM DISPLASIA CLEIDOCRANIANA E UMA VARIANTE NO GENE RUNX2: UM RELATO DE CASO E REVISÃO DA LITERATURA

ARTHUR FERREIRA SABIÁ (FUNDAÇÃO DE ENSINO E PESQUISA EM CIÊNCIAS DA SAÚDE), CRISTINA TOUGUINHA NEVES MEDINA (HOSPITAL DE APOIO DE BRASÍLIA), ANA CÉLIA COSTA MATOS SILVA (FUNDAÇÃO DE ENSINO E PESQUISA EM CIÊNCIAS DA SAÚDE), MATHEUS CAVALCANTI MUNIZ (FUNDAÇÃO DE ENSINO E PESQUISA EM CIÊNCIAS DA SAÚDE), LUYSA MIRELLA BORGES SILVA FERREIRA (FUNDAÇÃO DE ENSINO E PESQUISA EM CIÊNCIAS DA SAÚDE), ARTUR TEMIZIO OPPELT RAAB (FUNDAÇÃO DE ENSINO E PESQUISA EM CIÊNCIAS DA SAÚDE), CLARA RORIZ FERNANDES REPUBLICANO (FUNDAÇÃO DE ENSINO E PESQUISA EM CIÊNCIAS DA SAÚDE)

A Displasia Cleidocraniana (DCC) é uma displasia esquelética rara de herança autossômica dominante, causada por mutações no gene RUNX2. Caracteriza-se por hipoplasia ou aplasia de clavículas, persistência de suturas e fontanelas abertas, e anomalias dentárias. A baixa estatura é uma manifestação comum, mas o uso de hormônio de crescimento (GH) recombinante permanece controverso, com poucos relatos na literatura e respostas variáveis. Relatar a experiência clínica e a resposta ao tratamento com GH em uma paciente com diagnóstico de DCC, confirmado por uma variante no gene RUNX2. Discutir os achados à luz da literatura para reforçar a consideração terapêutica em casos selecionados.Paciente do sexo feminino foi encaminhada aos 9 anos para investigação de baixa estatura e dismorfismos faciais, com histórico familiar positivo para DCC. Ao exame, apresentava fronte retificada, alterações dentárias, hipoplasia de terço médio facial e hipermobilidade dos ombros. A avaliação antropométrica sempre mostrou estatura com escore Z entre -2,0 e -2,5. A investigação endocrinológica não demonstrou deficiência clássica de GH. Um painel genético identificou uma variante em heterozigose no gene RUNX2 (c.371C>G), confirmando o diagnóstico clínico. Aos 7 anos e 10 meses, iniciou-se tratamento com somatropina (GH), com boa resposta inicial na velocidade de crescimento. Posteriormente, a resposta diminuiu, mesmo com ajuste de dose.

Trabalho Científico - Original

Área: Dismorfologia e Displasias Esqueléticas

399 - PREVALÊNCIA DE VARIANTES PATOGÊNICAS RELACIONADAS ÀS SÍNDROMES DE FRAGILIDADE ÓSSEA NA BAHIA

RODRIGO AMAZONAS SAMPAIO (ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA), RAFAEL NASCIMENTO DE CARVALHO (ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA), LUIZA CAJADO COSTA (ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA), REJANE HUGHES CARVALHO (DNA - CENTRO LABORATORIAL DE GENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR), MARIA BETÂNIA PEREIRA TORALLES (DNA - CENTRO LABORATORIAL DE GENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR), DIEGO SANTANA CHAVES GERALDO MIGUEL (ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA)

A Síndrome de Fragilidade Óssea é um grupo de doenças hereditárias que cursam com fraturas recorrentes, baixa densidade mineral óssea e deformidades. A principal doença do grupo é a Osteogênese Imperfeita, que possui um amplo espectro fenotípico. Por conta desta variabilidade clínica, além da pequena prevalência da síndrome, faz-se necessária uma maior compreensão da distribuição das variantes patogênicas relacionadas à doença, especialmente no Brasil.Descrever as variantes patogênicas germinativas dos principais genes relacionados à Síndrome de Fragilidade Óssea.Este estudo é observacional, tipo corte transversal e descritivo. A amostra estudada foi obtida a partir dos dados genômicos da análise genética germinativa de sequenciamento completo do exoma que inclui genes relacionados às síndromes de fragilidade óssea., havendo uma população de 1963 probandos, encaminhados para o teste genético, sendo este realizado entre janeiro de 2020 a agosto de 2024 em laboratório privado de Salvador. Os dados extraídos foram sequenciados a partir da técnica de Sequenciamento de Nova Geração, incluindo os principais 77 genes associados à síndrome de fragilidade óssea relatados na literatura acadêmica. Posteriormente, os dados foram armazenados em banco de dados do software SOPHIA DDM, sendo analisados por equipe especializada.Entre os 1.963 probandos avaliados, 42 indivíduos (2,1%) apresentaram alterações em um dos 77 genes associados à síndrome de Fragilidade Óssea. Desses, 22 indivíduos exibiram mutações classificadas como patogênicas ou provavelmente patogênicas, totalizando 34 variantes identificadas. A variante mais prevalente foi a c.1226A>G, no gene GBA, detectada em 3 indivíduos. Nenhuma nova variante patogênica ou provavelmente patogênica foi identificada neste estudo. O estudo permite analisar a prevalência das variantes patogênicas na Bahia, população até então pouco estudada. Faz-se necessário a realização de mais pesquisas para garantir à população afetada melhor assistência médica.

Trabalho Científico - Relato de Caso

Área: Neurogenética e Transtornos do Neurodesenvolvimento

400 - PRIMEIRO CASO NA AMÉRICA LATINA DE DOIS IRMÃO PORTADORES DE MIOPATIA COM VARIANTE PATOGÊNICA EM HOMOZIGOSE NO GENE YARS2

BARBARA BIANCA SOARES ROLAND (ESCOLA DE SAÚDE PÚBLICA DO CEARÁ), PRISCILA ALBUQUERQUE BRITO (ESCOLA DE SAÚDE PÚBLICA DO CEARÁ), ELLAINE DORIS FERNANDES CARVALHO (HGCC), FERNANDA PEREIRA DE SOUZA MARTINS (UNICHRISTUS), PABLO ALLAN GOMES ARAUJO (HGCC), MARIA DENISE FERNANDES CARVALHO DE ANDRADE (UFC)

A Miopatia, acidose metabólica e anemia sideroblástica 2 (MLASA2) é uma condição genética muito rara, autossômica recessiva, em variante patogênica no gene YARS2 e cromossomo 12p11.21, codificante de enzima envolvida na síntese de proteínas mitocondriais afetando a fosforilação oxidativa em músculo esquelético e medula óssea. Sua incidência é desconhecida.Paciente masculino, 19 anos, filho de pais consanguíneos, após anos de investigação em outras especialidades, buscou Genética Médica com queixa de fraqueza muscular, náuseas, vômitos, tonturas, hiperidrose e desmaios desencadeados por esforços físicos leves, episódios de mialgia, hipoglicemia, cãibras e dispnéia aos esforços moderados. Com início na infância, agravando-se na adolescência. Os exames complementares indicaram creatinofosfoquinase (CPK) com picos de 994 U/L. O teste de esforço cardiopulmonar (CPET) revelou uma capacidade cardiorrespiratória inferior a 24% do esperado, a gasometria venosa evidenciou acidose e a ENMG um aumento do número de potenciais de ação de unidade motora de morfologia polifásica, de distribuição difusa e decréscimo significativo ao teste de estimulação nervosa repetitiva prolongada. Inicialmente seguiu-se investigação das miopatia metabólicas mais comuns (McArdle) solicitando painéis específicos, que resultaram negativos. Por fim, o sequenciamento de exoma, demonstrou variante provavelmente patogênica (PP) p.Phe52Ile no gene YARS2, posição chr12:32.755.721, em homozigose, reconhecida como causadora de Miopatia, Acidose Metabólica e Anemia Sideroblástica 2 (MLASA2). Aconselhamento Genético (AG) foi realizado na família, revelando a mesma condição em homozigose no irmão, que é oligossintomático, e pais portadores.

Trabalho Científico - Original

Área: Tecnologias Ômicas

402 - PREDIÇÃO DE VARIANTES PATOGÊNICAS PELO ALPHAMISSENSE ASSOCIADAS À COVID-19 GRAVE EM BRASILEIROS

JOÃO LUIZ DE LEMOS PADILHA PITTA (INSTITUTO AGGEU MAGALHÃES/FIOCRUZ-PE), BEATRIZ SOUZA TOSCANO DE MELO (INSTITUTO AGGEU MAGALHÃES/FIOCRUZ-PE), LUYDSON RICHARDSON SILVA VASCONCELOS (INSTITUTO AGGEU MAGALHÃES/FIOCRUZ-PE), TÚLIO DE LIMA CAMPOS (INSTITUTO AGGEU MAGALHÃES/FIOCRUZ-PE)

A COVID-19 é uma doença respiratória causada pelo coronavírus SARS-CoV-2, que foi caracterizada como pandemia entre 2020 e 2023, com milhões de mortes no mundo todo. Seus quadros clínicos variam de infecções leves a formas graves, com insuficiência respiratória e risco de morte. Estudos demonstraram que fatores genéticos exercem papel importante na suscetibilidade à infecção e na gravidade da doença, influenciando a resposta imune e os desfechos clínicos.Avaliar a presença de variantes genéticas patogênicas com possível papel na gravidade da COVID-19 em uma coorte de pacientes brasileiros.Os genomas completos de 207 pacientes foram sequenciados, sendo 170 casos (indivíduos que desenvolveram COVID-19 grave) e 37 controles (indivíduos idosos com formas leves da doença). Após o controle de qualidade, a chamada de variantes foi realizada pelo GATK. A filtragem das variantes de interesse incluiu apenas aquelas localizadas em regiões codificantes e com predição de efeito patogênico pelo AlphaMissense. Foi conduzida uma análise de enriquecimento dos genes por Gene Ontology, identificando termos associados a vias metabólicas do olfato com significância estatística após correção de p-valor pelo método de Benjamini.Foram identificados 65 genes com variantes preditas como patogênicas pelo AlphaMissense. O odds ratio foi calculado para esses 65 genes, associando a chance de estarem mutados entre casos e controles. Dentre eles, 35 apresentaram maior frequência de mutações nos pacientes do grupo caso. Os intervalos de confiança de 95% foram estimados para os odds ratio e, entre os 35 genes, 24 mostraram significância estatística. A análise de enriquecimento destacou vias metabólicas relacionadas ao olfato. Outras mutações importantes ocorreram nos genes PRAMEF5, WDSUB1, DEFB127, PRAMEF6 e PKD1L3, os quais apresentaram odds ratio acima de 120 e significância estatística de 95%.Os achados sugerem que variantes em genes de receptores olfativos e outros loci podem contribuir para a gravidade da COVID-19 em brasileiros. Embora a validação experimental seja essencial, as análises preditivas representam uma etapa preliminar importante na identificação de variantes candidatas a estudos futuros.

Trabalho Científico - Original

Área: Genética Comunitária e Saúde Pública

404 - PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DOS USUÁRIOS DE UM SERVIÇO DE GENÉTICA DA REDE EBSERH NO NORDESTE DO BRASIL.

MARIA DALVA FERREIRA LUCENA (SETOR DE GENÉTICA MÉDICA / FACULDADE DE MEDICINA / UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS), MARIA YONÁ SILVA CABRAL (PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE / INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE / UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS), PAULA LARYANE BARRETO DE MELO (SETOR DE GENÉTICA MÉDICA / FACULDADE DE MEDICINA / UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS), VINICIUS RODRIGUES DA SILVA (SETOR DE GENÉTICA MÉDICA / FACULDADE DE MEDICINA / UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS), MARSHALL ÍTALO BARROS FONTES (SERVIÇO DE GENÉTICA CLÍNICA / HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR ALBERTO ANTUNES / UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS), ANA KAROLINA ANA KAROLINA MAIA DE ANDRADE (SERVIÇO DE GENÉTICA CLÍNICA / HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR ALBERTO ANTUNES / UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS), CHRYSTENISE VALERIA FERREIRA PAES (SERVIÇO DE GENÉTICA CLÍNICA / HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR ALBERTO ANTUNES / UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS), DÉBORA DE PAULA MICHELATTO (SETOR DE GENÉTICA MÉDICA / FACULDADE DE MEDICINA / UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS)

O Serviço de Genética Clínica (SGC) foi instituído 10 anos antes da Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras (PNAIPDR) e da adesão do Hospital Universitário Professor Alberto Antunes (HUPAA) à Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH). Embora ainda não habilitado pela PNAIPDR, o serviço passou a integrar a Rede Nacional de Doenças Raras em dezembro de 2023 após o encerramento da coleta retrospectiva. Este estudo se propõe a preencher esta lacuna de dados.Descrever as características sociodemográficas e clínicas de pacientes atendidos no SGC/HUPAA da Universidade Federal de Alagoas (UFAL).Estudo transversal, descritivo, que analisou prontuários eletrônicos e físicos de 973 pacientes atendidos no SGC/HUPAA/UFAL entre fevereiro de 2021 e março de 2024. Foram analisados: sexo biológico, idade, município de procedência, motivo da consulta, classificação epidemiológica - entre Doença Rara (DR) e Doença Não Rara (DNR), grupo clínico-nosológico e diagnóstico nosológico. Aprovação ética do CEP HUPAA/UFAL (CAAE: 33970820.0.3113.0155). Entre os 973 pacientes atendidos, 51,4% (n=500) eram do sexo feminino, a idade variou de 10 meses a 71 anos, com mediana de 6 (intervalo interquartil: 1-19) anos, 54,9% (n=535) residiam fora da região metropolitana. Quase a totalidade dos atendimentos tinha como motivo a investigação clínico-etiológica para elucidar o diagnóstico (n=816, 83,9%). Dentre estes, 73,0% (n=596) tinham quadro classificado como DR. As anomalias congênitas foram o grupo clínico-nosológico mais prevalente (n=538, 65,9%), seguido pelos distúrbios do neurodesenvolvimento, neurológicos e miopatias (n=151, 18,5%) e distúrbios da diferenciação do sexo (n=66, 8,1%). Entre as DNR destacaram-se Síndrome de Down (n=86, 10,5%) e fenda orofacial não sindrômica (n=84, 10,3%), entre as DR, as mais prevalentes foram Síndrome de Marfan (n=28, 3,4%), neurofibromatose tipo 1 (n=17, 2,1%) e hiperplasia adrenal congênita (n=15, 1,8%).O SGC/HUPAA/UFAL configura-se, portanto, como um centro de referência terciária no estado, de perfil predominantemente pediátrico, com forte atuação no diagnóstico clínico-etiológico de DR.

Trabalho Científico - Original

Área: Erros Inatos do Metabolismo e Triagem Neonatal

406 - DOENÇA DE GAUCHER NO NORDESTE BRASILEIRO: CORRELAÇÃO CLÍNICO-GENÉTICA EM UMA SÉRIE DE CASOS DE UM CENTRO DE REFERÊNCIA

GABRIEL JAPHET CABRAL ALBUQUERQUE (FACULDADE PERNAMBUCANA DE SAÚDE), BRUNA VALENÇA DE ALENCAR (FACULDADE PERNAMBUCANA DE SAÚDE), HELENA LYRA MARQUES (FACULDADE PERNAMBUCANA DE SAÚDE), LUÍS FELIPE DE SIQUEIRA RIBEIRO (FACULDADE PERNAMBUCANA DE SAÚDE), MARCELA DE MARTINO MENEZES (FACULDADE PERNAMBUCANA DE SAÚDE), ANA CECÍLIA MENEZES DE SIQUEIRA (INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROFESSOR FERNANDO FIGUEIRA)

A Doença de Gaucher (DG) é um erro inato do metabolismo autossômico recessivo, causado pela deficiência da enzima 946,-glicocerebrosidase, resultando no acúmulo de glicoesfingolipídios em macrófagos e formação das células de Gaucher. Classifica-se em três formas clínicas: tipo 1 (não neuronopática), tipo 2 (aguda neuronopática) e tipo 3 (crônica neuronopática). No Brasil, especialmente na região Nordeste, há escassez de dados clínico-moleculares sobre a condição.Analisar a correlação entre genótipo e fenótipo de pacientes com Doença de Gaucher.Este estudo transversal com componente analítico teve como objetivo analisar a correlação entre genótipo e fenótipo de pacientes com DG acompanhados no CETREIM/IMIP entre janeiro de 2012 e abril de 2025. Foram encontrados 20 pacientes. As variáveis avaliadas incluíram dados sociodemográficos, manifestações clínicas, tratamento e variantes genéticas, informações que foram coletadas de prontuários físicos utilizando questionário padronizado.Todos os casos foram classificados como DG tipo 1. As manifestações clínicas mais frequentes incluíram hepatoesplenomegalia, anemia, trombocitopenia e alterações ósseas, como deformidade em Erlenmeyer. A média de idade ao início dos sintomas foi de 4,7 anos, com diagnóstico em média 3,5 anos depois, refletindo atraso importante. Aproximadamente 40% dos pacientes tinham histórico familiar sugestivo de consanguinidade ou origem em municípios pequenos do interior, apontando possível efeito fundador. A variante L444P foi a mais prevalente, isolada ou em heterozigose composta com N370S ou G377S. Casos L444P/L444P se associaram a fenótipo mais grave. Todos estavam em tratamento com terapia de reposição enzimática (TRE): imiglucerase, alfataliglucerase ou velaglucerase. Houve melhora das manifestações viscerais e hematológicas, além de redução na frequência das crises ósseas.Este estudo destaca a importância do reconhecimento clínico precoce da DG1 e do uso da genotipagem como ferramenta para estratificação de risco e orientação terapêutica. A identificação de variantes genéticas associadas à gravidade clínica, em conjunto com o mapeamento da origem geográfica e consanguinidade, pode orientar estratégias de rastreamento populacional e aconselhamento genético, com potencial impacto positivo na saúde pública.

Trabalho Científico - Relato de Caso

Área: Outra

407 - FENÓTIPO FEMININO EM PACIENTE COM MOSAICISMO DA SÍNDROME DE KLINEFELTER 46,XX/47,XXY: CASO CLÍNICO RARO

BRUNA HERRMANN JANSSEN DA SILVA (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), AMANDA PASQUALOTTO (UNIVERSIDADE DO VALE DO RIO DOS SINOS), CLARISSA GUTIERREZ CARVALHO (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), EDUARDO CORRÊA COSTA (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), GUILHERME GUARAGNA-FILHO (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), HELLEN NICOLE KELLER (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), JULIANA VARGAS CAMPIOL (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), LEANDRO ZANIN DE MORAIS (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), MARIA CLARA DE FREITAS PINHO (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), OSVALDO ARTIGALÁS (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), REJANE GUS (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), SANDRA LEISTER (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), TATIANA PRADE HEMESATH (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), CAROLINE PAULA MESCKA (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE)

A síndrome de Klinefelter (SK) é uma condição genética caracterizada pela presença de um ou mais cromossomos X extras em indivíduos do sexo masculino, sendo a forma mais comum o cariótipo 47,XXY. Trata-se da anomalia cromossômica sexual mais frequentemente relatada, com uma incidência estimada de 1 para cada 600 nascidos do sexo masculino. Em casos de mosaicismo, observam-se majoritariamente duas linhagens celulares distintas: uma aneuploide 47,XXY e outra normal masculina 46,XY. Este relato apresenta um caso raro de mosaicismo 46,XX/47,XXY em uma paciente com fenótipo feminino normal. Objetivos: Descrever as características clínicas e fenotípicas de uma paciente com SK em mosaico 46,XX/47,XXY, bem como apresentar o percurso diagnóstico realizado.A paciente iniciou sua trajetória diagnóstica no período pré-natal, ainda durante o desenvolvimento intra-uterino, por meio do exame de sexagem fetal, que indicou repetidamente a presença do cromossomo sexual Y. No entanto, as ultrassonografias obstétricas demonstravam genitália externa tipicamente feminina, o que foi confirmado ao nascimento. Devido a essas inconsistências, aos 3 anos e 4 meses de idade, a paciente foi encaminhada ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre (RS) para avaliação pelo Programa de Anomalias do Desenvolvimento Sexual (PADS). Na ocasião, apresentava desenvolvimento típico e ausência de sinais puberais. A mãe relatou a realização prévia de um exame de cariótipo em outro serviço, com resultado supostamente 46,XY, cujo laudo não foi localizado. Um novo exame de cariótipo identificou mosaicismo 46,XX[40]/47,XXY[10], e a análise molecular confirmou a presença do gene SRY. Exames de imagem complementares foram realizados. A ultrassonografia gonadal evidenciou duas estruturas alongadas com morfologia compatível com ovários, ambas com presença de folículos. A biópsia gonadal confirmou a presença de parênquima ovariano bilateral normal, sem evidência de tecido testicular. Posteriormente, foi realizado o sequenciamento do gene SRY, o qual não revelou alterações ou variantes de ponto.

Trabalho Científico - Original

Área: Genética Comunitária e Saúde Pública

409 - CARACTERÍSTICAS DIFERENCIAIS NO ATENDIMENTO A PESSOAS COM DOENÇAS RARAS E NÃO RARAS EM UM SERVIÇO DE GENÉTICA DO SUS.

MARIA DALVA FERREIRA LUCENA (SETOR DE GENÉTICA MÉDICA / FACULDADE DE MEDICINA / UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS), MARIA YONÁ SILVA CABRAL (PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE / INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE / UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS), PAULA LARYANE BARRETO DE MELO (SETOR DE GENÉTICA MÉDICA / FACULDADE DE MEDICINA / UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS), VINICIUS RODRIGUES DA SILVA (SETOR DE GENÉTICA MÉDICA / FACULDADE DE MEDICINA / UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS), MARSHALL ÍTALO BARROS FONTES (SERVIÇO DE GENÉTICA CLÍNICA / HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR ALBERTO ANTUNES / UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS), ANA KAROLINA MAIA DE ANDRADE (SERVIÇO DE GENÉTICA CLÍNICA / HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR ALBERTO ANTUNES / UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS), CHRYSTENISE VALERIA FERREIRA PAES (SERVIÇO DE GENÉTICA CLÍNICA / HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR ALBERTO ANTUNES / UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS), DÉBORA DE PAULA MICHELATTO (SETOR DE GENÉTICA MÉDICA / FACULDADE DE MEDICINA / UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS)

Com 21 anos de existência, o Serviço de Genética Clínica do Hospital Universitário Professor Alberto Antunes da Universidade Federal de Alagoas (SGC/HUPAA/UFAL) é o maior e mais antigo em Alagoas. Contando com três médicos geneticistas e uma enfermeira, o serviço constitui uma fonte abrangente de informações sobre a jornada assistencial em genética no SUS de Alagoas, tanto de pessoas com doenças raras (DR) quanto não raras (DNR).Analisar comparativamente características sociodemográficas, clínicas e assistenciais de pacientes com DR e DNR atendidos no SGC/HUPAA/UFAL em 2023.Foram analisados prontuários eletrônicos e físicos de 314 pacientes atendidos em 2023 no SGC/HUPAA/UFAL para elucidação diagnóstica. Variáveis analisadas: idade na primeira e última consulta, idade de manifestação dos sintomas, grupo clínico-nosológico e diagnóstico nosológico. Aprovação ética do CEP HUPAA/UFAL (CAAE: 33970820.0.3113.0155).Em 2023 foram atendidos 314 pacientes para elucidação diagnóstica, dos quais 19,4% (n=61) foram classificados em DNR e 80,6% (n=253) em DR. Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos quanto ao sexo, local de nascimento e residência. A mediana de idade na primeira e última consulta foi significativamente menor no grupo DNR (3 e 6 meses, respectivamente) do que no grupo das DR (5,6 e 9,6 anos, respectivamente) ($p< 0,001$). Em ambos os grupos predominaram anomalias congênitas e manifestação dos sintomas no primeiro ano de vida, sendo as frequências significativamente superiores nas DNR ($p=0,004$ e $p<0,001$, respectivamente). As DNR mais prevalentes foram fissura oral (n=29, 9,2%) e Síndrome de Down (n=20, 6,4%), entre as DR, Síndrome de Marfan (n=13, 4,1%), Neurofibromatose tipo 1 (n=8, 2,5%) e Polipose Adenomatosa Familiar (n=8, 2,5%).Os resultados indicam que, apesar de terem perfil sociodemográfico similar e serem atendidas no mesmo serviço de genética, pessoas com DR e DNR experimentam jornadas assistenciais dicotômicas que geram iniquidades no SUS. A habilitação do SGC/HUPAA/UFAL como referência em DR poderia contribuir com o enfretamento a esse problema.

Trabalho Científico - Original

Área: Erros Inatos do Metabolismo e Triagem Neonatal

411 - PANORAMA DO ACOMPANHAMENTO NUTRICIONAL DOS PACIENTES COM DOENÇAS RARAS NO BRASIL: DADOS DA REDE NACIONAL DE DOENÇAS RARAS

MARIANA LIMA SCORTEGAGNA (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), CLAUDIA FERNANDES LOREA (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), ISADORA VIEGAS (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), CAROLINA PEÇAIBES DE OLIVEIRA (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), MARCIA MARIA COSTA GIACON GIUSTI (INSTITUTO JÔ CLEMENTE), ANGELINA ACOSTA (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROF. EDGAR SANTOS/EBSERH), MARA LUCIA SCHMITZ FERREIRA SANTOS (HOSPITAL PEQUENO PRÍNCIPE), ERLANE MARQUES RIBEIRO (HOSPITAL INFANTIL ALBERT SABIN), TATIANA REGIA SUZANA AMORIM BOA SORTE (APAE SALVADOR), VICTOR EVANGELISTA DE FARIA FERRAZ (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO), VANIA MESQUITA GADELHA PRAZERES (CODAJAS-SUSAM), IDA VANESSA DOEDERLEIN SCHWARTZ (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), BIBIANA MELLO DE OLIVEIRA (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), TÊMIS MARIA FÉLIX (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), RARAS NETWORK GROUP (REDE NACIONAL DE DOENÇAS RARAS)

As doenças raras (DR) representam um grupo heterogêneo de condições, que exigem uma abordagem de cuidado integrada e multiprofissional. Nesse contexto, o acompanhamento nutricional desempenha papel terapêutico essencial, sobretudo nos erros inatos do metabolismo (EIM), em que a intervenção dietética é muitas vezes o principal tratamento. O seguimento nutricional individualizado contribui para o controle metabólico, prevenção de complicações clínicas e melhora da qualidade de vida.Descrever o perfil dos pacientes com DR que realizam acompanhamento nutricional nos centros participantes, a partir de dados da Rede Nacional de Doenças Raras (RARAS).Estudo descritivo baseado na análise de dados extraídos das fases retrospectiva (2018–2019) e prospectiva (2022–2025) da Rede RARAS. Foram incluídos participantes com registros de acompanhamento nutricional e com diagnóstico confirmado. Participantes sem diagnóstico (n=49) e diagnóstico suspeito (n=112) foram excluídos. Para participantes incluídos em mais de uma etapa do estudo, foi escolhido o registro mais recente para a análise. Os dados foram coletados e extraídos do REDCap.Do total de 18605 participantes registrados nas 3 etapas do estudo em 26 centros, o acompanhamento nutricional foi relatado em 1412 (7,5%), sendo 57% (n=806) do sexo feminino, autodeclarados da cor branca (n=649, 45,9%), com média de idade de 11,4 anos (±12,6), nascidos (n=572, 40,6%) e residentes (n=574, 40,6%) na região sudeste do país. Foram encontrados 199 diagnósticos diferentes de DR, sendo os mais frequentes fenilcetonúria (n=741, 52,4%), fibrose cística (n=82, 5,8%), glicogenose (n=80, 5,6%), doença da urina do xarope do bordo (n=32, 2,2%) e galactosemia (n=30, 2,1%). O diagnóstico no período pré-natal foi de 0,5% e 48,7% foi através da triagem neonatal. Os principais achados, de acordo com o HPO (Human Phenotype Ontology), foram hiperfenilalaninemia (n=632, 82,7%), hipoglicemia (n=111, 14,5%), convulsão (n=106, 13,8%), hepatomegalia (n=105, 13,7%) e atraso global do desenvolvimento (n=87, 11,3%). A média de idade do início do tratamento nutricional foi de 0,2 anos (±8,2). O Sistema Único de Saúde foi responsável por 72% (n=1018) dos atendimentos, seguido por financiamento próprio com 18,4% (n=261).Destaca-se a importância da triagem neonatal como ferramenta estratégica para o diagnóstico precoce e início oportuno do tratamento, reforçando seu papel fundamental nas políticas públicas de saúde voltadas às DR no Brasil.

Trabalho Científico - Relato de Caso

Área: Neurogenética e Transtornos do Neurodesenvolvimento

412 - EVIDÊNCIA DE POTENCIAL PATOGENICIDADE DE NOVA VARIANTE DO PACS1 ASSOCIADA AO FENÓTIPO DA SÍNDROME DE SCHUURS-HOEIJMAKERS: TERCEIRO CASO RELATADO NO BRASIL.

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), DAVI DE PAULA LYRA (ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA), TAYNÁ ARCANJO DA COSTA (ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA), THAIS SCAVUZZI DE SANTANA (ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA), CHINTIA VILA NOVA SANTANA (ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA), REJANE HUGHES CARVALHO (DNA - CENTRO LABORATORIAL DE GENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR LTDA), MARIA BETÂNIA PEREIRA TORALLES (DNA - CENTRO LABORATORIAL DE GENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR LTDA), DIEGO SANTANA CHAVES GERALDO MIGUEL (ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA)

A Síndrome de Schuurs-Hoeijmakers (SSH) é uma condição genética rara, de herança autossômica dominante, associada a variantes no gene PACS1. É caracterizada por atraso global do desenvolvimento, deficiência intelectual, dismorfismos faciais e manifestações neurológicas como epilepsia, hipotonia e ataxia. A mutação mais frequentemente descrita e classificada como patogênica é a variante missense c.607C>T (p.Arg203Trp), presente em grande parte dos casos descritos. Diante disso, faz-se necessário relatar este caso, haja vista que o entendimento do espectro fenotípico e genotípico ajuda a delinear melhor os sinais clínicos, as manifestações associadas e a variabilidade entre os pacientes. Além de contribuir para reclassificação das variantes e diagnóstico precoce.Relatamos um paciente do sexo masculino, atualmente com 8 anos, diagnosticado com SSH após realização de sequenciamento completo do exoma, o qual revelou a variante heterozigótica c.943C>T (p.Arg315Trp) no gene PACS1. O paciente apresenta atraso importante no desenvolvimento neuropsicomotor, transtorno cognitivo grave, epilepsia de difícil controle, alteração de comportamento, hipotonia, dismetria, desequilíbrio, marcha atáxica e quedas frequentes. A epilepsia iniciou-se por volta dos 5 anos, com controle parcial mediante uso de anticonvulsivantes. Investigações prévias incluíram cariótipo (46,XY), teste para síndrome do X-frágil e SNParray, todos sem alterações. Foi identificada, como achado incidental, uma variante heterozigótica de significado incerto (VUS) no gene GABBR2, c.2360G>A (p.Arg787His), de herança autossômica dominante. Considerando relatos prévios na literatura, essa variante pode estar potencialmente associada a quadros de encefalopatia epiléptica e atraso do desenvolvimento neuropsicomotor.

Trabalho Científico - Original

Área: Neurogenética e Transtornos do Neurodesenvolvimento

413 - MAPEAMENTO GENÉTICO DAS DEMÊNCIAS: UM PANORAMA DAS VARIANTES PATOGÊNICAS NA POPULAÇÃO DA BAHIA

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), REJANE HUGHES CARVALHO (DNA - CENTRO LABORATORIAL DE GENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR LTDA), MARIA BETÂNIA PEREIRA TORALLES (DNA - CENTRO LABORATORIAL DE GENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR LTDA), DIEGO SANTANA CHAVES GERALDO MIGUEL (ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA)

As demências constituem um grupo de doenças complexas, de natureza poligênica e multifatorial, cuja relevância cresce diante do aumento da expectativa de vida e da busca por qualidade de vida ao longo do envelhecimento. Avanços na genética molecular têm possibilitado a identificação de genes associados a um risco aumentado para o desenvolvimento dessas condições. Nesse contexto, abordagens investigativas voltadas à caracterização de variantes genéticas relacionadas a tais genes representam uma perspectiva promissora no aprofundamento do conhecimento sobre a fisiopatologia das demências.O objetivo deste estudo é descrever e relatar as variantes patogênicas germinativas dos principais genes relacionados à demências na Bahia.Trata-se de estudo observacional, tipo corte transversal, de caráter descritivo. A amostra estudada se baseia nos dados genômicos obtidos de análise genética germinativa obtidos de sequenciamento completo do exoma, incluindo genes associados à demências, oriundos de 1.963 probandos encaminhados para este teste genético após serem triados por seus médicos assistentes. Foram selecionadas as características principais das variantes patogênicas encontradas no período de Janeiro de 2020 e Agosto de 2024 em laboratório privado em Salvador/Bahia. Os dados extraídos foram sequenciados englobando os principais 94 genes associados à demência relatados na literatura acadêmica. Posteriormente, armazenados em banco de dados do software SOPHIA DDM, sendo analisados.Entre os 1.963 probandos analisados, 59 indivíduos (3,01%) apresentaram alterações em um dos 94 genes associados às demências. Desses, apenas 20 indivíduos apresentaram mutações consideradas patogênicas ou provavelmente patogênicas, totalizando 46 variantes identificadas. A variante mais prevalente foi c.187C>G, do tipo missense, localizada no gene HFE, encontrada em 18 dos 59 indivíduos (30,5%). Nenhuma nova variante patogênica ou provavelmente patogênica foi identificada neste estudo.O estudo contribui para o mapeamento genético das demências na Bahia e reforça o papel da análise genômica na identificação de variantes com potencial impacto clínico. Dessa forma, reforça a necessidade de incentivo a investigações, que visem aprofundar a compreensão das interações gênicas e da patogenicidade envolvida na fisiopatologia dessas condições.

Trabalho Científico - Original

Área: Oncogenética

414 - ESTUDO DO PERFIL MOLECULAR DE CÂNCER DE PULMÃO DE NÃO-PEQUENAS-CÉLULAS NA POPULAÇÃO DO SUL DO BRASIL.

BRUNO DA S. CORRÊA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE), CAIO MARQUES (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE), ANELISE B. DA SILVA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE), JÚLIA C. DA FONTOURA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE), CLAUDIA P. NUNES (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE), MARIANA M. SANTOS (MERCOMAX DIAGNÓSTICOS), MARISTELA OCAMPOS (MERCOMAX DIAGNÓSTICOS), STEPHAN SODER (COMPLEXO HOSPITALAR SANTA CASA DE PORTO ALEGRE), CRISTINA BEATRIZ B. BONORINO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE)

O câncer de pulmão é a principal causa de mortalidade relacionada ao câncer em todo o mundo, com 1,8 milhão de mortes em 2022. Biomarcadores moleculares são cruciais para o manejo clínico em oncologia, direcionando o tratamento para terapia-alvo e imunoterapia. O aumento na expressão, ganho no número de cópias, mutações e fusões em alguns genes, podem ser correlacionados com um prognóstico pobre. Este estudo tem como objetivo traçar o perfil das mutações do câncer de pulmão de células não pequenas (CPNPC) no Sul do Brasil, descrever frequências de mutações relevantes clinicamente, correlacioná-las com dados clínicos e explorar os mecanismos subjacentes.Desde 2023, amostras de pacientes com CPNPC estão sendo coletadas no Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre e preservadas em parafina. Para o sequenciamento NGS, a extração de DNA foi realizada com o kit GeneJET FFPE (ThermoFisher Scientific). Utilizando um painel customizado de 29 alvos drogáveis, as bibliotecas foram preparadas (Twist Bioscience) e o sequenciamento realizado com a plataforma MiSeq (Illumina). Em parceria com o laboratório Mercomax Diagnósticos, as amostras foram submetidas ao sequenciamento utilizando a plataforma Oncomine Comprehensive Assay Plus (ThermoFisher Scientific), com mais de 500 genes relacionados ao câncer. A análise dos dados está sendo realizada por scripts personalizados para identificar alterações genéticas e correlacioná-las com dados clínicos.Os 13 primeiros pacientes foram sequenciados e variantes patogênicas nos genes drivers foram identificadas, incluindo EGFR (23%), KRAS (39%), BRCA2 (16%), MET (8%). Até o momento, nenhum apresentou instabilidade de microssatélites e apenas um apresentou carga mutacional tumoral intermediária de 11,42 mut/Mb. Análises preliminares mostraram que 62% dos pacientes apresentam pelo menos uma mutação com terapia associada ao tratamento de CPNPC. Para todos estes tipos de tumores, muitos avanços foram realizados durante os últimos anos em termos de desenvolvimento de marcadores moleculares e terapias direcionadas de acordo com os aspectos moleculares específicos. Dentre elas, as terapias-alvo e a imunoterapia, as quais mudaram completamente o paradigma de tratamento de tumores considerados incuráveis.

Trabalho Científico - Relato de Caso

Área: Dismorfologia e Displasias Esqueléticas

415 - EXPLORANDO A VARIABILIDADE FENOTÍPICA E ETIOLÓGICA DA CONDRODISPLASIA PUNCTATA: UM RELATO DE 8 NOVOS CASOS

RAFAEL A. MACHADO (HC-FMUSP), GIULIA ZOCCOLI (HC-FMUSP), HELOISA AUGUSTA (HC-FMUSP), RACHEL HONJO (HC-FMUSP), GUILHERME L. YAMAMOTO (HC-FMUSP), CHONG AE KIM (HC-FMUSP), DÉBORA BERTOLA (HC-FMUSP)

Condrodisplasia Punctata (CDP) é um grupo heterogêneo de osteocondrodisplasias caracterizadas por calcificações ectópicas em tecido cartilaginoso. O quadro clínico é variado podendo apresentar desde encurtamento de membros, hipoplasia nasal e catarata congênita, até acometimentos neurológicos e impacto importante na sobrevida. Sua etiologia é vasta e inclui defeitos de peroxissomos, da síntese de colesterol, do metabolismo da vitamina K, secundário a condições maternas e aqueles de causa não ainda esclarecida. Na nosologia de distúrbios esqueléticos genéticos estão inseridas no grupo 23 e constituem os seguintes fenótipos com os respectivos genes associados: CDP ligada ao X dominante (gene EBP) , forma rizomélica (genes PEX7, DHAPT, AGP5, FAR1 e PEX5), forma braquitelefalângica (ARSE), Síndrome de Keutel (MGP), displasia de Greenberg (LBR), síndrome CHILD (NSDHL) e forma tibial-Metacarpo. Entretanto, outras formas mais raras e classificações já foram propostas. Considerando essa grande heterogeneidade fenotípica e etiológica, relatamos 8 casos novos de CDP, com diferentes achados clínico-radiológicos, etiologias, incluindo uma forma rara, sem etiologia definida.Dentre os 8 casos de CDP, os achados clínicos-radiológicos cardinais incluíam baixa estatura, hipoplasia do osso nasal, calcificações puntiformes em diferentes localizações e encurtamento de ossos longos. Outros achados envolviam o acometimento de diferentes órgãos/sistemas, como catarata congênita, perda auditiva, alopecia e ictiose. O estudo molecular foi realizado em 4 indivíduos, com variantes patogênicas/provavelmente patogênicas em 3 deles, nos genes ARSE, EBP e PEX7. Três dos indivíduos avaliados eram filhos de mães com lúpus eritematoso sistêmico, sendo duas dessas pacientes irmãs. Em um dos indivíduos acompanhados em nosso ambulatório desde o nascimento, a paciente atualmente com 12 anos de idade apresentava um quadro com baixa estatura acentuada (Z-score -2,4), encurtamento rizomélico, braquidactilia, braquimetacarpia e deficiência intelectual, fenotipicamente similar a dois casos relatados 1991 e 1996, caracterizados como CDP tipo úmero-metacarpal, uma forma sem etiologia definida. A investigação molecular, incluindo o sequenciamento do exoma de trio e do genoma (probando), não identificou variantes capazes de explicar o quadro da paciente. A investigação de doenças autoimunes em sua mãe não mostrou alterações.

Trabalho Científico - Original

Área: Aconselhamento Genético, Ética e Educação

416 - LETRAMENTO EM SAÚDE PARA DOENÇAS RARAS: UMA REVISÃO DE ESCOPO

BRUNA BENTO DOS SANTOS (GRUPO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE EM GENÉTICA CLÍNICA), STEFANI SOUSA BORGES (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), SOFIA PANATO RIBEIRO (PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA), MARIA JOSÉ BOCORNY FINATTO (UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA), IDA DOEDERLEIN SCHWARTZ (PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS)

O letramento em saúde é fundamental para que os indivíduos tomem decisões informadas e participem ativamente do cuidado em saúde e das políticas públicas. Inicialmente centrado em habilidades de leitura e compreensão, o conceito evoluiu para abranger competências mais amplas, como acessar, avaliar criticamente e aplicar informações em saúde. No contexto das doenças raras, caracterizadas por sua complexidade e escassez de informações, o fortalecimento do letramento em saúde torna-se ainda mais relevante. Mapear estudos destinados a avaliar ou promover o letramento em saúde no campo das doenças raras.De acordo com as diretrizes PRISMA para revisões de escopo (PRISMA8209,ScR), realizou8209,se busca abrangente nas bases MEDLINE, EMBASE e Cochrane Library em julho8239,de8239,2024. Foram incluídos estudos que descreviam intervenções ou avaliações de letramento em saúde relacionadas a doenças raras.Dezoito estudos atenderam aos critérios de inclusão, abrangendo uma variedade de delineamentos metodológicos, populações e doenças raras. Treze estudos concentraram-se na avaliação do letramento em saúde, enquanto cinco implementaram intervenções voltadas para sua melhoria. Diversos instrumentos foram utilizados, incluindo questionários estruturados, avaliações de legibilidade, análises do comportamento de busca por informações e desenvolvimento de estruturas participativas. Os resultados revelaram níveis subótimos tanto de conhecimento genético geral quanto específico para as condições. De modo geral, os participantes demonstraram dificuldades em compreender informações sobre sua condição, especialmente no momento do diagnóstico. As barreiras mais frequentemente relatadas incluíram a ausência de materiais em linguagem acessível, baixa alfabetização digital e comunicação institucional inadequada em saúde. Entre os estudos que implementaram intervenções, foram observadas melhorias significativas. Programas educacionais estruturados apoiaram a transição de adolescentes do cuidado pediátrico para o cuidado de adultos e foram positivamente avaliados por pacientes e famílias. Iniciativas digitais mostraram-se promissoras no apoio ao cuidado em doenças raras, especialmente quando desenvolvidas com base nas necessidades dos usuários. Estratégias de coconstrução de materiais educacionais, como observado em estudos com a comunidade CDG, resultaram em melhor compreensão das diretrizes clínicas.O letramento em saúde têm potencial para aprimorar a comunicação em saúde, promover maior autonomia entre pessoas que vivem com doenças raras e favorecer práticas de cuidado mais equitativas e centradas no paciente.

Trabalho Científico - Original

Área: Erros Inatos do Metabolismo e Triagem Neonatal

417 - PERFIL DE PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE LEUCINOSE EM UM SERVIÇO DE REFERÊNCIA

SOFIA PANATO RIBEIRO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL E INSTITUTO NACIONAL DE DOENÇAS RARAS- INRARAS), SILVANI HERBER (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE), LILIA FARRET (PORTO ALEGRE), NATAN MONSORES DE SÁ (SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA), THABATA CAROLINE DA ROCHA SIQUEIRA (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE E INSTITUTO NACIONAL DE DOENÇAS RARAS - INRARAS), IDA VANESSA DOEDERLEIN SCHWARTZ (4. OBSERVATÓRIO DE DOENÇAS RARAS)

A Leucinose é uma doença ocasionada pela deficiência do complexo enzimático desidrogenase dos a-cetoácidos de cadeia ramificada, provocando o acúmulo dos aminoácidos leucina, valina e isoleucina. Valores de leucina acima de 1000µmol/L são considerados críticos, pois causam danos irreversíveis ao sistema nervoso central. A forma neonatal clássica é caracterizada pelo aparecimento dos sintomas na primeira semana de vida, como letargia, recusa alimentar e irritabilidade. A doença pode ocasionar encefalopatia progressiva e morte. A triagem neonatal expandida permite o diagnóstico ainda em fase assintomática. Entretanto, o teste ofertado pelo sistema público de saúde brasileiro não inclui a triagem para leucinose.Descrever o perfil clínico e diagnóstico de pacientes com Leucinose, destacando os desafios da detecção precoce e da falta de triagem neonatal expandida no SUS.Estudo tipo descrição de casos. Amostragem por conveniência, composta por 17 pacientes. Foram incluídos pacientes com mães maiores de idade. Os dados foram coletados em 2023, mediante consulta ao prontuário eletrônico e informações coletadas em consulta ambulatorial. O projeto foi aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa da instituição e os pais ou responsáveis assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.O atendimento de pré-natal foi realizado em todos os casos e não foram identificadas alterações nos exames. A história familiar positiva era presente em sete crianças (41,1%). As crianças nasceram com peso médio de 3318 gramas. A média de idade de início dos sintomas foi de cinco dias (± 3 dias). Os sinais mais prevalentes foram recusa alimentar (94,1%), letargia (88,2%), hipotonia (82,4%). A mediana de idade diagnóstica da doença foi de 16 dias (1–60). Apenas seis crianças (35,2%) foram triadas a partir do teste de triagem biológico, realizado em instituição particular de saúde. O valor médio de leucina durante o diagnóstico foi de 2.210,2 µmol/L. Todos os pacientes diagnosticados necessitaram de internação em unidade de cuidados intensivos. Observou-se em 82,3% dos pacientes atraso no desenvolvimento. Identificou-se como fator agravante o longo tempo desde o início dos sintomas até o diagnóstico, o que poderia ser melhorado com a implementação do teste ampliado de triagem neonatal no sistema público de saúde. As crianças que possuem história familiar positiva deveriam apresentar melhor prognóstico, pois a investigação diagnóstica poderia ser realizada de modo mais rápido. Há dificuldade em iniciar um tratamento efetivo, mesmo após diagnóstico, agravando os danos neurológicos e a evolução da doença.

Trabalho Científico - Original

Área: Outra

419 - THE ANKK1 RS1800497 POLYMORPHISM IS ASSOCIATED WITH SEVERE OBESITY IN A COHORT FROM RIO DE JANEIRO: A CASE-CONTROL STUDY

MYRELA RIBEIRO TEIXEIRA (UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE), IZADORA STHEPHANIE DA SILVA ASSIS (INSTITUTO OSWALDO CRUZ), LAURA WENDLING GOUVÊA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO), RAFAELA DE FREITAS MARTINS FELÍCIO (INSTITUTO OSWALDO CRUZ), VERÔNICA MARQUES ZEMBRZUSKI (INSTITUTO OSWALDO CRUZ), CICERO BRASILEIRO DE MELLO NETO (UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE), KAIO CEZAR RODRIGUES SALUM (INSTITUTO ESTADUAL DO CÉREBRO PAULO NIEMEYER), ANA CAROLINA PROENÇA DA FONSECA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO), FABIANA BARZOTTO KOHLRAUSCH (UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE)

Obesity is considered a chronic and multifactorial condition characterized by the accumulation of body fat. The pathology induces a disparity between homeostatic and hedonic mechanisms, which in normal situations condition energy balance and body weight. The hedonic system is involved in decision-making, processing emotions, processing rewards, and regulating of appetite. Genetic studies have shown that changes in dopamine, a key neurotransmitter for the reward system, can significantly influence eating behavior and, subsequently, obesity. The Ankyrin repeat and kinase domain containing 1 gene (ANKK1) is expressed in astroglial cells and associated with the dopaminergic system. Studies suggest an association of ANKK1 with addictive behaviors such as alcoholism, smoking, and overeating. Specifically, the rs1800497 variant in ANKK1 reduces the expression, density, and protein binding of DRD2 in the striatum. This study aims to evaluate the influence of a polymorphism on the ANKK1 in obesity. Demographic, body structure, and biochemical data from 538 individuals from the state of Rio de Janeiro were collected. The case group consisted of 332 individuals with severe obesity (BMI 8805, 35 kg/m2), and 206 eutrophic individuals (18.58804, IMC 8804,24.9 kg/m2) were included as the control group. The rs1800497 was genotyped by real-time PCR using TaqMan® assay (Thermo Fisher, Foster City, CA, USA). The ANKK1 variant allele A rs1800497 was associated with obesity in a dominant model (OR=1.789, CI 95% 1.173 - 2.729, p=0.007). In addition, in the linear regression, it was shown was associated with increased body weight (p=0.003) and BMI (p=0.002), but not with a larger abdominal circumference, as was observed in previous studies. Still, we demonstrated through the heat map analysis that, regardless of the genotype and the different degrees of risk of depression, WC, HC, weight, and SBP indicated a significant profile in our study. Our findings highlight the role of ANKK1 rs1800497 polymorphism in severe obesity and also in aspects related to the obesity phenotype.

Trabalho Científico - Relato de Caso

Área: Neurogenética e Transtornos do Neurodesenvolvimento

420 - DUPLICAÇÃO RECORRENTE 17Q12 DE 1,4 MB COM HERANÇA MATERNA OLIGOSSINTOMÁTICA: RELATO DE CASO E COMPARAÇÃO COM O ÚNICO CASO BRASILEIRO PUBLICADO

PRISCILA ALBUQUERQUE BRITO (ESP E HGCC), BARBARA BIANCA SOARES ROLAND (ESP E HGCC), ELLAINE DÓRIS FERNANDES CARVALHO (HGCC), MARIA DENISE FERNANDES CARVALHO DE ANDRADE (SESA E UNICHRISTUS)

A duplicação 17q12, ocorre geralmente por duplicação de cerca de 1,4 Mb envolvendo 15 genes. Frequentemente esses casos são herdados de progenitores levemente afetados ou sem expressão fenotípica, ou ocorrem “de novo”. Descrever um caso clínico raro e com penetrância variável é relevante para maior visibilidade diagnóstica, terapêutica e seguimento clínico deste acometimento. No Brasil, poucos casos foram descritos, sendo rara a documentação de herança familiar.Paciente, 6 anos, sexo masculino, vem ao ambulatório de Genética com queixas positivas principais de falta de comunicação e rigidez cognitiva. Na gestação, mãe apresentou diabetes gestacional e hipertensão arterial, e fez uso de metildopa. Desde o nascimento genitora relata que criança chorava muito e apresentou atraso no desenvolvimento neuropsicomotor. Aos 2 anos iniciou regressão de fala, quando procurou um psiquiatra, sendo diagnosticado com transtorno do espectro do autismo (TEA). Realizou SNP- Array com duplicação 17q12, mesmo achado em exame da genitora. Na anamnese apresenta déficit na comunicação verbal, uso de palavras soltas, contato fugaz, não compartilha interesse e interação social. Demonstra dificuldade de compreensão, estereotipias motoras e sinais de distúrbios de integração sensorial, sendo classificado como TEA nível de suporte 2. Faz uso de neuleptil, daforin e melatonina, e terapias de estimulação (terapia ocupacional, psicoterapia, psicologia e fonoaudiologia). Ao exame físico destaca-se dismorfismos faciais como sinofre, pregas epicânticas bilaterais, estrabismo e base nasal larga. Mãe oligosintomática com dismorfismos facias leves, estrabismo e diagnóstico de ansiedade.

Trabalho Científico - Original

Área: Erros Inatos do Metabolismo e Triagem Neonatal

421 - DEEP PHENOTYPING OF SLOWLY PROGRESSIVE MPS VI: INSIGHTS FROM THE FRENCH-BRAZILIAN COHORT

FRANCOIS MAILLOT (UNIVERSITY OF TOURS), CLARA ROBIN (UNIVERSITY OF TOURS), DIEGO CHAVES MIGUEL (ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA), MANON DEGOUTIN (UNIVERSITY OF BORDEAUX), CYRIL GOIZET (UNIVERSITY OF BORDEAUX), FRANCOIS LABARTHE (UNIVERSITY OF TOURS), MARTA BRAUN DA ROSA (BRAIN LABORATORY), FERNANDA SPERB-LUDWIG (EXPERIMENTAL RESEARCH CENTER), IDA SCHWARTZ (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE)

Mucopolysaccharidosis type VI (MPS VI) is an autosomal recessive lysosomal disorder (LSD) caused by pathogenic variants in the ARSB gene. The clinical presentation of MPS VI is highly heterogeneous, and data about slowly progressive forms are scarce. The aim of this study was to gain insight into the phenotype of patients with slowly progressive forms of MPS VI, which is especially relevant in the newborn screening era for LSDA retrospective, multinational study. French and Brazilian physicians who see patients with MPS VI were contacted. Patients were included if they had: 1) the biochemical and genetics diagnosis of MPS VI, AND 2) the age of diagnosis > 5 yo, AND 3) if the current height was >120cm. Variants of interest were modeled in PyMOL software, with structural repair and Gibbs free energy calculation by FoldX 5.0 software. Eight patients (F= 4, mean age= 27 yo, 9-57, three < 18yo), from 6 unrelated and non-consanguineous families, were included, all walked without assistance at inclusion. At diagnosis (mean age 22 yo, 6-49), all patients presented skeletal abnormalities and valvular disease, height from 110 to 150 cm, but no corneal clouding. All but one patient had urinary GAGs <200 µg/mg creat. Seven patients were on enzyme replacement therapy (ERT), but only one presented infusion reactions. All patients increased their weight after ERT, and the patients <18 yo increased their height as well. Regarding genetic analysis, seven pateints were compound heterozygous, and 11 different variants were found, including the novel c.1514A>G, p.(Tyr505Cys), and the c.847G>C, p.(Ala283Pro) which was reported previously only once in a French MPS VI patient. Both variants had the Gibbs free energy decreased in relation to the wild type. Adult MPS VI patients should be advised about the possibility of occurrence of weight gain associated to ERT, and be stimulated regarding a healthy diet style. There is maybe a founder effect for the c.847G>C, p.(Ala283Pro) in France.

Trabalho Científico - Original

Área: Outra

423 - CONSERVAÇÃO EVOLUTIVA DE VARIANTES NAS UTRS DO FOXE1: UMA ABORDAGEM IN SILICO

CAMILLA VITÓRIA RAIOL PIMENTEL (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), ANDREZA JULIANA MOREIRA DA COSTA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), LOUYSE DE MARILAC DE SENA CORDEIRO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), JAMYLLE ISABELLY MELO TUPINAMBÁ (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), NATSUME MIYASAKI FONTOURA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), ROSANY DE OLIVEIRA LISBOA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), JUSTO CASSINDA VÍCTOR DOS SANTOS (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), VICTOR HENRIQUE BOTELHO LOURENÇO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), RYAN FIGUEIREDO NUNES (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), FABRÍCIO GLÓRIA DE OLIVEIRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), LUIZ CARLOS SANTANA DA SILVA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ)

O gene FOXE1 é fundamental para o desenvolvimento da tireoide, e variantes em suas regiões codificantes já foram associadas a diferentes condições, tais como o hipotireoidismo congênito, displasias faciais e cânceres de tireoide. No entanto, o papel funcional de variantes localizadas nas regiões não traduzidas (UTRs) ainda é pouco compreendido e a análise de conservação dessas variantes tem potencial para indicar sua importância funcional.O estudo buscou analisar a conservação evolutiva de variantes UTRs do gene FOXE1.Foram selecionadas 504 variantes UTRs, disponíveis na plataforma UCSC Genome Browser. Essas variantes foram classificadas quanto ao potencial impacto regulatório utilizando os scores do RegulomeDB, sendo selecionadas 16 variantes com classificação de maior probabilidade de impacto funcional (categoria 1 da plataforma). Em seguida, as variantes foram analisadas quanto à conservação evolutiva por meio de alinhamentos múltiplos na plataforma virtual Ensembl (www.ensembl.org/index.html) utilizando-se o grupo eutherian mammals EPO com aplicação do método EPO.A análise revelou padrões distintos entre espécies, com destaques para algumas variantes específicas como a variante rs41274260, situada em um domínio altamente conservado entre diversos mamíferos, sugere importância funcional. Por outro lado, as variantes rs7046645, rs1867277 e rs7849497 apresentaram substituições nucleotídicas singulares em Homo sapiens, sugerindo uma adaptação ou associação específica com características em humanos.Os achados reforçam que a análise de conservação entre o grupo de mamíferos mostra potencial para auxiliar na priorização de variantes com relevância para o contexto clínico, visto que regiões altamente conservadas tendem a desempenhar papéis fundamentais na homeostase do organismo. Desta forma, esse tipo de análise enfatiza a importância das regiões estudadas e mostra-se como uma ferramenta importante para interpretação clínica, desenvolvimento de painéis de diagnóstico e futuras abordagens terapêuticas personalizadas.

Trabalho Científico - Original

Área: Imunogenética

424 - IMPACTO DA EXPRESSÃO DIFERENCIAL DOS GENES DO MYDSSOMA NO DESENVOLVIMENTO DA OSTEOPOROSE E NA RESPOSTA AO TRATAMENTO COM BISFOSFONATOS

BIANCA MARIA RIBEIRO DE OLIVEIRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO - UFPE, INSTITUTO KEIZO ASAMI (ILIKA)), MARIA JÚLIA ALVES (UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO - UFPE), BRAZILIANO MIGUEL DA SILVA JÚNIOR (UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO - UFPE, INSTITUTO KEIZO ASAMI (ILIKA)), MARIANA SILVA LUCENA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO - UFPE, INSTITUTO KEIZO ASAMI (ILIKA)), WERBSON LIMA GUARANÁ (INSTITUTO KEIZO ASAMI (ILIKA)), ALEXANDRE DOMINGUES BARBOSA (AMBULATÓRIO DE REUMATOLOGIA - (HC-UFPE)), CAMILLA ALBERTINA DANTAS DE LIMA (DEPARTAMENTO DE OCEANOGRAFIA (DOCEAN) - UFPE), PAULA SANDRIN-GARCIA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO - UFPE, INSTITUTO KEIZO ASAMI (ILIKA))

A osteoporose é uma doença sistêmica, crônica e multifatorial caracterizada pela perda de densidade mineral óssea (DMO) devido a alta atividade das células reabsortivas, denominadas de osteoclastos (OC). A primeira linha de tratamento para a OP é feita por bisfosfonatos que atuam inibindo o metabolismo dos OC. No entanto, cerca de 20% dos pacientes que fazem uso da droga não possuem aumento da DMO, e são considerados não respondedores. Vias alternativas como a via do mydssoma podem estar diretamente relacionada a essa falha, já que a via tem como produto principal o fator nuclear kappa Beta (NF-kB), que é responsável por estimular a proliferação osteoclástica. Avaliar o impacto dos genes do Mydssoma no desenvolvimento da OP pós-menopausa e na resposta ao tratamento com bisfosfonatos. Foram recrutadas pacientes do ambulatório de reumatologia do HC-UFPE, para acompanhamento mínimo de 2 anos, após esse período as pacientes foram classificadas como respondedoras (OP-R) e não respondedoras (OP-NR). Um total de 20 controles (CT) e 40 pacientes sendo, 20 (OP-R) e 20 (OP-NR) foram incluídos no grupo de estudo, todos assinaram o termo de consentimento livre esclarecido (TCLE), aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde, da Universidade Federal de Pernambuco (CEP/CCS/UFPE nº 513/11). Foram utilizadas amostras de sangue total, para extração de RNA e posteriormente síntese de cDNA, para realização da expressão gênica para os genes alvos (MYD88, IRAK3, TRAF6 e NF-kB1) e de referência. As análises estatísticas foram feitas no Software GraphPad Prism versão 8.00. Os pacientes com OP apresentaram níveis de expressão de TRAF6 aumentados e níveis de expressão de NFkB mais baixos em comparação com os CT (FC= 6,47 $p < 0,0001$) e (FC = 0,5 $p < 0,0001$), respectivamente. Quando comparamos a resposta ao tratamento, foi observado o aumento dos níveis de expressão de MYD88 e IRAK3 no grupo OP-NR em relação ao grupo OP-R (FC=2,86 ± 1,54, $p= 0,0002$) e (FC= 3,62 ± 0,46 $p < 0,0001$). A expressão diferencial da via do mydssoma em pacientes não respondedores, demonstra o impacto da mesma no tratamento dos pacientes com osteoporose. Destacando sua importância como alvo de novas abordagens terapêuticas para esses pacientes.

Trabalho Científico - Original

Área: Erros Inatos do Metabolismo e Triagem Neonatal

428 - IMPACTO DA TRIAGEM NEONATAL E SUPLEMENTAÇÃO PRECOCE NA DEFICIÊNCIA DE BIOTINIDASE: ANÁLISE CLÍNICA E EPIDEMIOLÓGICA DE CASOS NO MATO GROSSO DO SUL

ANA CAROLINA DA SILVA DUTRA (FAMED/ UFMS), JOÃO PEDRO IGNÁCIO SANTOS (FAMED/ UFMS), SOFIA EMILIANO MACHADO (FAMED/ UFMS), MICHELLY ZANCHIN (FAMED/ UFMS), JOSAINE SOUZA PALMIERI OLIVEIRA (FAMED/ UFMS), GISELE SAIFERT DA SILVA (SRTN-MS-IPED-APAE), PRISCILLA DUARTE DE ARAUJO (FAMED/ UFMS), JULIANA DE LIMA LUPION (FAMED/ UFMS), FRANCIELLY DOS SANTOS BARBOSA (FAMED/ UFMS), CÁTIA SANTOS SOUZA (SRTN-MS-IPED-APAE), LIANE DE ROSSO GIULIANI (MÉDICO GENETICISTA DO SRTN-MS E PROF. FAMED-UFMS)

A deficiência de biotinidase é uma doença genética rara e autossômica recessiva, que impede o organismo de reutilizar a biotina, essencial para o metabolismo de macronutrientes. Os sintomas surgem nos primeiros meses de vida e incluem convulsões, ataxia, hipotonia, alopecia e dermatite. A triagem neonatal é crucial para o diagnóstico precoce, permitindo suplementação com biotina e prevenindo complicações, com melhora significativa do prognóstico.Analisar dados clínico-epidemiológicos de pacientes com suspeita de deficiência de biotinidase em Mato Grosso do Sul, diagnosticados por triagem neonatal. Avaliar manifestações clínicas, padrão geográfico, uso de biotina e fatores de risco associados, a fim de reforçar a importância do diagnóstico precoce e do acompanhamento contínuo.Estudo descritivo e transversal, realizado pelo SRTN-IPED-APAE de Campo Grande-MS, com dados coletados entre 2013 e 2025. Foram incluídas informações sobre sexo, idade, cidade de residência, diagnóstico, uso de biotina, manifestações clínicas, consanguinidade e recorrência familiar. Foram analisados 148 casos identificados pelo programa de triagem neonatal, considerando nascimentos ocorridos no período mencionado A incidência da deficiência de biotinidase no Mato Grosso do Sul foi de um para cada noventa e quatro mil nascidos vivos. Dos 148 casos analisados, 137 foram considerados falso-positivos, sendo noventa e nove heterozigotos e trinta e oito normais. Um caso foi perdido, e dez foram confirmados com a deficiência. Dentre os confirmados, metade era do sexo masculino e metade do feminino. Quarenta por cento residiam em Campo Grande, vinte por cento em Dourados e os demais em outras cidades do estado. Todos apresentaram a forma parcial da doença e foram diagnosticados pela triagem neonatal. Não houve recorrência familiar registrada. A suplementação com biotina foi universal, exceto em um caso sem registros disponíveis.O estudo evidencia o impacto positivo da triagem neonatal e da suplementação precoce no manejo da deficiência de biotinidase, sendo eficaz na prevenção de complicações graves e na promoção da qualidade de vida dos pacientes. Reforça-se a importância de programas de triagem neonatal e do seguimento clínico regular, sobretudo em casos com fatores de risco associados.

Trabalho Científico - Relato de Caso

Área: Outra

429 - RELATO DE CASO: PRIMEIRO CASO DE MICRODUPLICAÇÃO 15Q11.2 EM PACIENTE COM OBESIDADE GRAVE DE INÍCIO PRECOCE DO RIO DE JANEIRO

IZADORA STHEPHANIE DA SILVA ASSIS (INSTITUTO OSWALDO CRUZ), KAIO CEZAR RODRIGUES SALUM (INSTITUTO ESTADUAL DO CÉREBRO PAULO NIEMEYER), LAURA WENDLING GOUVÊA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO), MYRELA RIBEIRO TEIXEIRA (UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE), RENAN GONÇALVES DE VASCONCELLOS (INSTITUTO OSWALDO CRUZ), THAIS SILI P HUGUENIN (UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO/AFYA), VERÔNICA MARQUES ZEMBRZUSKI (INSTITUTO OSWALDO CRUZ), TAMARA SILVA (UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO/AFYA), CLARISSA MENEZES MAYA MONTEIRO (INSTITUTO OSWALDO CRUZ), JOÃO REGIS IVAR CARNEIRO (HOSPITAL CLEMENTINO FRAGA FILHO), PATRICIA TORRES BOZZA VIOLA (INSTITUTO OSWALDO CRUZ), ANA CAROLINA PROENÇA DA FONSECA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO)

As variações no número de cópias (CNVs) são alterações estruturais que envolvem a perda ou o ganho de segmentos de DNA (>1kb), em comparação com um genoma de referência. Estima-se que aproximadamente 9,5% do genoma humano seja composto por esse tipo de alteração. O braço longo do cromossomo 15, possui cinco sequências altamente homólogas denominadas repetições de baixa cópia, denominados também como ponto de quebra (do inglês, breakpoint [BP]) os quais favorecem a ocorrência de rearranjos estruturais. A síndrome da duplicação 15q11.2-13.3, também conhecida como Dup15q, é uma doença rara caracterizada pelo ganho de um segmento de DNA nesta região. Esta é uma região crítica, visto que abriga os genes envolvidos nas síndromes de Prader Willi e Angelman. Devido a isso, a síndrome Dup15q tem sido associada a uma ampla gama de fenótipos como o transtorno do espectro do autismo, malformações, atraso no desenvolvimento e linguagem, epilepsia, hipotonia e em alguns casos, obesidade. Nesse contexto, o presente estudo visa relatar o primeiro caso de um paciente portador de uma microduplicação na região 15q11.2 do estado do Rio de Janeiro. O paciente com a duplicação apresentava 18 anos, do sexo masculino, e tinha o fenótipo de obesidade desde a infância. Na avaliação clínica, observou-se um peso corporal de 270 kg e estatura de 1,74 m, circunferência abdominal de 168 cm e quadril 200 cm, apresentando um índice de massa corporal (IMC) de 89,2 kg/m² e adiposidade corporal de 69,1%. Além da obesidade, ele apresentava hipotireoidismo, quadro de infecções recorrentes e alterações oculares, incluindo malformações na palpebral. Ademais, fazia uso dos medicamentos Puran T4, Glifage, fluoxetina e topiramato. No histórico familiar, apenas ele e sua mãe apresentavam o fenótipo de obesidade. Inicialmente, o sequenciamento do exoma identificou um ganho genômico envolvendo os genes NIPA1, NIPA2, CYFIP1 e TUBGCP5. Para validar esse resultado, foi realizada uma análise de hibridização genômica comparativa em microarranjo (array-CGH), a qual confirmou um ganho de aproximadamente 400,3 kb na região 15q11.2 com envolvimento de dois outros genes LOC283683 e GOLGA6L.

Trabalho Científico - Original

Área: Imunogenética

430 - ANÁLISE DE VARIANTES DO GENE SQSTM1 EM PACIENTES COM A RARA DOENÇA DE PAGET ÓSSEA EM RECIFE, PERNAMBUCO, ESTADO DE MAIOR PREVALÊNCIA NO BRASIL: RESULTADOS PRELIMINARES

LISA ANANDA RODRIGUES SOARES (FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO), LUIZ HENRIQUE GRIZ (HOSPITAL AGAMENON MAGALHÃES), FRANCISCO ALFREDO BANDEIRA E FARIAS (HOSPITAL AGAMENON MAGALHÃES), MARCELA VASCONCELOS MONTENEGRO (FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO), ÉVERTON LEON ARAÚJO DA SILVA (FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO), ARTHUR COSTA INOJOSA (HOSPITAL AGAMENON MAGALHÃES), HEIDI LACERDA ALVES DA CRUZ (DEPARTAMENTO DE GENÉTICA), VALDIR DE QUEIROZ BALBINO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO), JOÃO GUILHERME SOUZA OLIVEIRA (DEPARTAMENTO DE GENÉTICA), WLISSES HENRIQUE VELOSO CARVALHO-SILVA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO), LILIAN MARIA LAPA MONTENEGRO (DEPARTAMENTO DE IMUNOLOGIA)

A doença de Paget Óssea (DPO), também conhecida como osteíte deformante, é um distúrbio crônico raro que envolve o processo de renovação óssea, afetando principalmente indivíduos brancos com mais de 55 anos e descendência europeia. No Brasil, a maior prevalência vem sendo registrada na cidade do Recife devido à histórica colonização holandesa. Evidências mostram que existe uma predisposição genética para a doença, e estudos recentes demonstram associações ligadas ao cromossomo 5, causadas por variantes no gene do sequestrossomo 1 (SQSTM1 ou p62). Tais variantes afetam o domínio UBA do SQSTM1 cuja consequência final é o desequilíbrio da osteoclastogênese no indivíduo.Sendo assim, o objetivo do estudo foi analisar a associação de variantes nos éxons 7 (A381V 1142C>T) e 8 (L413F 1237C>T e P392L 1175C>T, rs104893941) do gene SQTSM1 com o desenvolvimeno de DPO em uma população de pacientes de Recife, Pernambuco.Trata-se de um estudo caso e controle de associação genética, até o momento composto por 20 pacientes (11 mulheres e 9 homens) com DPO e 27 controles (22 mulheres e 5 homens) sem DPO. Extrações de DNA em amostras de sangue periférico foram realizadas seguidas de PCR convencional para os éxons 7 e 8 do gene SQSTM1 e eletroforese em gel de agarose. A detecção das variantes genéticas foi realizada através do sequenciamento por eletroforese capilar utilizando o kit BigDye terminator v3.1 Cycle Sequencing. Os eletroferogramas foram analisados pelo software Codon Code Aligner, versão 12.0.Com relação aos dados clínicos, o grupo caso apresentou média de 68,8 anos, raça/cor branca, hipertensão (70%) e diabetes (35%) foram as principais comorbidades. No diagnóstico, 40% assintomáticos, 60% com dor óssea, 15% deformidade e 10% fratura. Forma monostótica (45%) e poliostótica (55%). Radiografia mostrou espessamento ósseo (52,9%) e fraturas (17,6%). FA elevada em 50%, CTX em 10%. 60% tiveram remissão clínica. Já o grupo controle apresentou média de 59,6 anos, hipertensão (40,7%), diabetes (33,3%), e sobrepeso/obesidade (44,4%). Nenhuma alteração radiográfica ou laboratorial. Quanto aos dados genéticos, as frequências alélicas e genotípicas das variantes investigadas não apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos ($p > 0,05$), sendo o alelo selvagem C das três variantes predominantes em ambos os grupos avaliados.Embora as variantes analisadas no gene SQSTM1 não tenham se associado à DPO, os achados contribuem para o mapeamento genético da doença em um contexto demográfico ainda pouco explorado, e reforçam a necessidade de ampliar o número amostral e investigar outros fatores genéticos e ambientais para melhor compreender a doença na população brasileira.

Trabalho Científico - Original

Área: Neurogenética e Transtornos do Neurodesenvolvimento

431 - DIVERSIDADE MOLECULAR EM NEONATOS COM HIPOTONIA E ATRASO DO DESENVOLVIMENTO: O EXOMA COMO CHAVE DIAGNÓSTICA

DIEGO MICHEL FERNANDES DA SILVA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS), LÍVIA DO CARMO SILVA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS), JULIANA SANTANA DE CURCIO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS), FLÁVIA BARRETO DE SOUSA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS), LUIZ HENRIQUE ALVES COSTA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS), BRUNO EDUARDO FEITOSA DO NASCIMENTO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS), IGOR MARQUES CESÁRIO CALASSA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS), REBECA MOTA GOVEIA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS), WENDYSON DUARTE DE OLIVEIRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS), SILVIA MARIA SALEM IZACC FURLANETO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS), ELISÂNGELA DE PAULA SILVEIRA LACERDA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS)

Recém-nascidos que apresentam sinais clínicos como hipotonia, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, distúrbios oculomotores e crises convulsivas representam um desafio diagnóstico relevante na genética médica. Esses sintomas iniciais podem estar associados a uma ampla variedade de condições neurogenéticas, muitas das quais apresentam fenótipo semelhante, dificultando a definição de uma hipótese clínica isolada. Nesse contexto, o sequenciamento completo do exoma (WES), aliado à análise do DNA mitocondrial, constitui uma abordagem eficaz para o rastreio etiológico amplo em pacientes com sinais neurológicos precoces.Neste estudo, realizamos a análise genômica de sete recém-nascidos com sintomas neurológicos sugestivos, incluindo hipotonia (100%), atraso no desenvolvimento (71%), crises convulsivas neonatais (28%), nistagmo (28%), mioclonias (14%) e sinais extrapiramidais (14%). O DNA genômico foi extraído e submetido ao sequenciamento de nova geração, com cobertura média superior a 150x e análise bioinformática segundo os critérios do Colégio Americano de Genética Médica (ACMG).Um diagnóstico genético conclusivo foi identificado em um dos pacientes, com detecção de variantes patogênica e provavelmente patogênica no gene TOR1A, em trans, compatível com Artrogripose Múltipla Congênita tipo 5. Outros cinco pacientes apresentaram variantes únicas heterozigotas em genes de herança autossômica recessiva, incluindo HEXA, POLR3A, SRD5A3 e COL6A2, ou variantes de significado clínico indeterminado (VUS) nos genes WDR35, UBTF, BCAS3 e RYR1. No total, observou-se a predominância de variantes classificadas como provavelmente patogênicas (57%) e VUS (43%), com ausência de achados incidentais patogênicos em genes recomendados pelo ACMG. Os genes mais frequentemente associados ao fenótipo neuromuscular foram COL6A2, RYR1 e TOR1A.Este estudo destaca a diversidade genotípica em quadros clínicos semelhantes e reforça a importância da análise molecular precoce na prática clínica para a detecção de condições potencialmente tratáveis ou com implicações familiares importantes.

Trabalho Científico - Original

Área: Pré-natal e Reprodução Humana

432 - AVALIAÇÃO DA QF-PCR NA TRIAGEM RÁPIDA DE ANEUPLOIDIAS MAIS COMUNS

MARIANA M. SANTOS (MERCOMAX DIAGNÓSTICOS), ANELIZE BARANZELI (MERCOMAX DIAGNÓSTICOS), BRUNA K. COELHO (MERCOMAX DIAGNÓSTICOS), BRUNO H. DOMINSKI (MERCOMAX DIAGNÓSTICOS), NATALIA M. DA SILVA (MERCOMAX DIAGNÓSTICOS), MARISTELA OCAMPOS (MERCOMAX DIAGNÓSTICOS)

A Reação em Cadeia da Polimerase com Fluorescência Quantitativa (QF-PCR) tem se consolidado como uma metodologia molecular confiável e amplamente utilizada na triagem pré-natal para a detecção de aneuploidias cromossômicas comuns. Este método se destaca principalmente pela sua rapidez, com resultados disponíveis entre 24 e 48 horas após a coleta da amostra, dispensando a necessidade de cultivo celular, o que torna o processo significativamente mais eficiente. Além disso, a QF-PCR apresenta alta capacidade de processamento e um custo relativamente baixo, características que a tornam uma ferramenta custo-efetiva para triagens em larga escala, sendo uma opção preferencial para a detecção das aneuploidias mais comuns.Avaliar a eficácia da QF-PCR na triagem rápida para as aneuploidias mais comuns dos cromossomos 13, 18, 21 e sexuais em amostras pré-natais.Neste estudo, foram analisadas 61 amostras para investigação de trissomias nos cromossomos 13, 18 e 21, bem como aneuploidias dos cromossomos sexuais, utilizando um kit comercial de QF-PCR. A idade materna variou entre 32 e 40 anos. Dos 61 casos analisados, foram detectadas 4 amostras com aneuploidias dos cromossomos sexuais, 13 com trissomia no cromossomo 21, 4 com trissomia no cromossomo 13, 6 com trissomia no cromossomo 18, e uma amostra com resultado inconclusivo. A aplicação dessa metodologia revelou um índice de inconclusivos de apenas 1,63%, destacando sua eficácia como ferramenta de triagem rápida e confiávelA QF-PCR demonstrou-se uma metodologia rápida, eficaz e de baixo custo para a triagem pré-natal das aneuploidias cromossômicas mais comuns, apresentando resultados conclusivos na grande maioria dos casos. No entanto, para confirmação diagnóstica e investigação de outras alterações cromossômicas, recomenda-se a associação com métodos citogenéticos clássicos, array ou mesmo exoma conforme a indicação clínica.

Trabalho Científico - Original

Área: Genética Comunitária e Saúde Pública

434 - TRATAMENTO MULTIDISCIPLINAR DAS DOENÇAS RARAS: PANORAMA DOS DADOS DA REDE NACIONAL DE DOENÇAS RARAS

MONIQUE SARTORI BROCH (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE (HCPA)), GABRIELLA ZANIN FIGHERA (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE (HCPA)), MARIANA LIMA SCORTEGAGNA (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE (HCPA)), CAROLINA PEÇAIBES DE OLIVEIRA (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE (HCPA)), FILIPE BERNARDI (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE (HCPA)), CLAUDIA FERNANDES LOREA (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE (HCPA)), ANTONETTE SOUTO EL HUSNY (HOSPITAL BETTINA FERRO DE SOUZA), MARA LUCIA SCHMITZ FERREIRA SANTOS (HOSPITAL PEQUENO PRÍNCIPE), VICTOR EVANGELISTA DE FARIA FERRAZ (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO), MARCELA CÂMARA MACHADO COSTA (ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA), ANGELINA XAVIER ACOSTA (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROF. EDGARD SANTOS), ISADORA VIEGAS (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE (HCPA)), BIBIANA MELLO DE OLIVEIRA (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE (HCPA)), TÊMIS MARIA FÉLIX (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE (HCPA)), RARAS NETWORK GROUP (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE (HCPA))

O tratamento multidisciplinar tem se consolidado como uma abordagem fundamental no manejo de doenças raras (DR), dada a complexidade clínica e a diversidade de manifestações que essas condições podem apresentar. O envolvimento simultâneo de diferentes especialidades é essencial para atender às múltiplas necessidades dos pacientes, que frequentemente enfrentam desafios relacionados ao diagnóstico, tratamento e acompanhamento longitudinal. Nesse contexto, a Rede Nacional de Doenças Raras (RARAS) representa uma iniciativa estratégica para a organização e fortalecimento do cuidado no país. Descrever o perfil dos pacientes com DR que realizam acompanhamento multidisciplinar registrados na RARAS.Foram utilizados dados das etapas retrospectiva (2018-2019) e prospectiva (2022 a maio de 2025) do inquérito epidemiológico da RARAS, coletados por meio de um formulário padrão utilizando a plataforma REDCap. Considerou-se tratamento multidisciplinar como o cuidado integrado de indivíduos por diferentes especialidades e profissionais da saúde, incluindo também terapias medicamentosa, psicológica e dietética. Do total de 19.048 registros, foram identificados 4.238 (22,2%) participantes em acompanhamento multidisciplinar, sendo 2.214 (53,3%) do sexo masculino e 1.828 (46,9%) da cor branca. Em relação à origem, 41,0% dos participantes nasceram na região nordeste, 23,0% no sudeste e 22,2% no sul. Quanto ao diagnóstico, 61,9% dos participantes apresentavam diagnóstico confirmado, destes, 76,4% possuíam diagnóstico etiológico, em sua maioria (47,4%) financiado pelo SUS. Foram identificados 933 diagnósticos distintos, destacando-se como mais prevalentes a Distrofia Muscular de Duchenne (16,3%), a Esclerose Lateral Amiotrófica (9,2%) e a Fibrose Cística (7,5%). A maioria dos tratamentos realizados era de reabilitação (53,9%), seguida por tratamentos medicamentosos (29%), psicológicos (7,8%) e dietéticos (4,1%). No acompanhamento multiprofissional, destacaram-se atendimentos com neurologista (18,9%), neuropediatra (17,4%), oftalmologista (11,8%), ortopedista (11,6%) e cardiologista (9%). Entre as terapias de reabilitação, a fisioterapia (32%) e a fonoterapia (24,7%) foram as mais frequentes. O SUS foi responsável pelo financiamento da maioria dos tratamentos (61,1%).A atuação coordenada de equipes multiprofissionais é essencial para otimizar o diagnóstico, individualizar tratamentos e melhorar a qualidade de vida dos pacientes, especialmente quando em condições crônicas e com alta complexidade clínica. Nesse contexto, os dados reforçam a importância de consolidar e expandir o cuidado multidisciplinar no Brasil, por meio de políticas públicas, com foco na integralidade e continuidade da atenção às pessoas com doenças raras.

Trabalho Científico - Original

Área: Erros Inatos do Metabolismo e Triagem Neonatal

435 - REDE NACIONAL DE DOENÇAS RARAS: ANÁLISE CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICA DE CASOS DE HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO EM UM SERVIÇO DE REFERÊNCIA NO ESTADO DO MATO GROSSO DO SUL

SOFIA EMILIANO MACHADO (FAMED/ UFMS), JOÃO PEDRO IGNÁCIO SANTOS (FAMED/ UFMS), ANA CAROLINA DA SILVA DUTRA (FAMED/ UFMS), MICHELLY ZANCHIN (FAMED/ UFMS), JOSAINE SOUZA PALMIERI OLIVEIRA (FAMED/ UFMS), GISELE SAIFERT DA SILVA (SRTN-MS-IPED-APAE), PRISCILLA DUARTE DE ARAUJO (FAMED/ UFMS), JULIANA DE LIMA LUPION (FAMED/ UFMS), FRANCIELLY DOS SANTOS BARBOSA (FAMED/ UFMS), ADRIANA MILAGRES SAAB (SRTN-MS-IPED-APAE), LIANE DE ROSSO GIULIANI (MÉDICO GENETICISTA DO SRTN-MS E PROF. FAMED-UFMS), TÊMIS MARIA FÉLIX (COORDENADORA DO PROJETO RARAS)

O hipotireoidismo congênito (HC) é uma doença rara não genética, com uma prevalência de 1:1.500-1:4.000 nascidos vivos e duas vezes mais frequente no sexo feminino. O HC é caracterizado pela produção insuficiente dos hormônios tireoidianos desde o nascimento e se não for identificado e tratado precocemente pode comprometer o crescimento físico e o desenvolvimento neurológico. Além disso, por apresentar manifestações clínicas inespecíficas e de instalação lenta, é de difícil diagnóstico. No MS é realizado triagem pelo Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) desde 1997, com cobertura de cerca de 86%. Este rastreio sistematizado em recém-nascidos, se estabelece como uma das ferramentas mais eficazes de saúde pública, garantindo a identificação precoce e o início do acompanhamento.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 2025.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. Os dados foram coletados a partir dos prontuários eletrônicos e físicos dos pacientes com diagnósticos confirmados de hipotireoidismo congênito, atendidos entre 2023 e 2025. Foram coletados dados de 228 pacientes na APAE Campo Grande, desses 124 pacientes são portadores de HC. A prevalência no sexo feminino é de 68,3% e no masculino 31,7%, além disso, segundo o questionário socioeconômico (ABEP) 43,9% se encontram na classe C2, 28,5% na D-E, 15,4% na C1, 11,4% na B2 e 0,8% na B. Em relação ao diagnóstico confirmado, 97,6% foram confirmados na triagem neonatal, 2,4% no pós-natal, e, em todos os casos, foram utilizados o método bioquímico de Soro-quimioluminescência e Papel filtro-fluorimetria, que é preconizado pelo PNTN.Dessa forma, a triagem neonatal se mantém como o eixo central para o diagnóstico precoce, permitindo intervenções imediatas, efetivas e estruturadas para garantir acesso equitativo ao cuidado.

Trabalho Científico - Original

Área: Outra

437 - AR GENE VARIANTS: A CURATED DATABASE AND CLINICAL CORRELATIONS

REGINALDO PETROLLI (PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS), RAQUEL RAMOS (FACULDADE DE MEDICINA), GUSTAVO SOARES (UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS.), CLARA FERNANDES DA SILVA (HOSPITAL DAS CLINICAS DA FACULDADE DE MEDICINA), SORAHIA DOMENICE (UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), BERENICE MENDONCA (FACULDADE DE MEDICINA), RAFAEL BATISTA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS.)

Androgen Insensitivity Syndrome (AIS) is caused by pathogenic variants in the androgen receptor (AR) gene. The AR has three major domains: N-terminal (NTD), DNA-binding (DBD), and ligand-binding domain (LBD). Variants in AR lead to complete (CAIS), partial (PAIS), or mild (MAIS) phenotypes. However, interpreting AR variants remains challenging due to genotype–phenotype heterogeneity. A centralized and curated resource integrating genetic and clinical data is essential to improve diagnostic accuracy and deepen our understanding of AIS.To develop a curated AR gene variant database and to analyze their clinical correlations, including phenotype associations, pathogenicity classifications, and mutational hotspots in AIS.We compiled AR variants from HGMD, ClinVar, PubMed, and the Androgen Receptor Database (abraom.ib.usp.br), with data updated through December 2024. After removing duplicates, variants were categorized by type and interpreted using ACMG criteria. Missense variant pathogenicity was predicted with REVEL and AlphaMissense. Population frequencies were analyzed using gnomAD and ABraOM. A burden test was performed comparing variant types (small indels and CNVs) between AIS cases and control individuals (46,XY) from these databases.The curated database comprises 687 unique AR variants from 1,135 publications, associated with CAIS (431), PAIS (221), and MAIS (46). Missense variants were the most frequent (n=421), followed by indels (111) and nonsense (84). Sixty variants were associated with more than one phenotype. Pathogenicity analysis classified 103 variants as pathogenic, 461 as likely pathogenic, and 68 as VUS. The LBD was the most affected, with 369 distinct variants. Among 82 curated indels, 78 (95.1%) occurred in CAIS, mostly small frameshifts (n=64). All indels associated with MAIS were nonframeshift and located in tandem repeats. The burden analysis demonstrated a statistically significant enrichment of small indels and CNVs in AIS cases compared to controls. Furthermore, we identified mutation hotspots, particularly at codons 841 and 856, both involving conserved arginine residues in the LBD.The database provides a high-resolution map of AR variants, integrating predictive, clinical, and population data. This resource enhances the interpretation of variant pathogenicity, refines genotype–phenotype associations, and supports clinical decision- making and future research in AIS.

Trabalho Científico - Original

Área: Genética Comunitária e Saúde Pública

438 - IMPACTOS DA MULTIDISCIPLINARIDADE NA ASSISTÊNCIA A PACIENTES COM DOENÇAS GENÉTICAS RARAS

YASMIN MATOS SAMMOUR (UNIVERSIDADE CATÓLICA DE BRASÍLIA), THIAGO RIBEIRO DANTAS SATURNINO (UNIVERSIDADE CATÓLICA DE BRASÍLIA), CINTHIA SILVEIRA LINO CINTRA (UNIVERSIDADE CATÓLICA DE BRASÍLIA), JANINNE BARBOZA RANGEL (HOSPITAL DE APOIO DE BRASÍLIA), GERSON SILVA CARVALHO (HOSPITAL DE APOIO DE BRASÍLIA), GISELLE MARIA ARAÚJO FELIX ADJUTO (HOSPITAL DE APOIO DE BRASÍLIA), MONIQUE OLIVEIRA POUBEL (HOSPITAL DE APOIO DE BRASÍLIA), BÁRBARA CÁTIA MARTINS SILVA (HOSPITAL DE APOIO DE BRASÍLIA), LUCIANA CORRÊA MARTINHO (HOSPITAL DE APOIO DE BRASÍLIA), KALLIANNA PAULA DUARTE GAMELEIRA (HOSPITAL DE APOIO DE BRASÍLIA), MARIA TERESINHA DE OLIVEIRA CARDOSO (HOSPITAL DE APOIO DE BRASÍLIA)

Doenças genéticas raras são, em sua maioria, crônicas, progressivas e multissistêmicas, o que torna sua abordagem clínica complexa e frequentemente fragmentada. Por isso, a atuação conjunta de profissionais de saúde promove melhora dos prognósticos, manejo de comorbidades e qualidade de vida. É crucial documentar experiências clínicas que evidenciem os impactos da multidisciplinaridade na genética médica.Corroborar a relevância da abordagem multidisciplinar no manejo de pacientes com doenças genéticas raras, por meio da descrição de casos representativos.Trata-se de um estudo descritivo e prospectivo, realizado entre 2023 e 2025, com base na análise de pacientes acompanhados entre 2024 e 2025 no Serviço de Referência em Doenças Raras (SRDR) do Hospital de Apoio de Brasília (HAB), participantes do projeto Rede Nacional de Doenças Raras (RARAS). Foram selecionados quatro pacientes com comprometimentos multissistêmicos graves, com o objetivo de demonstrar a importância da atuação multiprofissional no cuidado integral de pacientes raros multicomprometidos.Selecionou-se quatro pacientes que apresentaram melhora significativa na qualidade de vida após o cuidado multiprofissional. Uma paciente com esclerose lateral amiotrófica (ELA) foi acompanhada por pneumologia, neurologia, nutrição, fonoaudiologia, fisioterapia, terapia ocupacional e genética, com melhora da dispneia, da disfagia e do sono. Uma criança com mucopolissacaridose (MPS) tipo VI, em seguimento com múltiplas especialidades, apresentou controle do glaucoma, estabilidade respiratória e suporte emocional. Outra paciente, com MPS tipo I (forma Hurler-Scheie), teve redução da dor crônica e melhora do sono e da função respiratória sob cuidados integrados. Por fim, uma criança com doença neurodegenerativa, acompanhada há 12 anos por equipe composta por geneticista, nutricionista, endocrinopediatra, neuropediatra, odontopediatra, pneumopediatra, fisioterapeuta e terapeuta ocupacional, apresentou redução das internações, melhora clínica global e suporte familiar por meio de aconselhamento genético e psicoterapia.O acompanhamento dos pacientes do projeto RARAS e a literatura reforçam que o cuidado mediado por diferentes profissionais da saúde humaniza o atendimento, amplia o amparo ao paciente e permite ações de reabilitação e suporte à vida. É, portanto, indispensável a adoção do trabalho interdisciplinar nos SRDRs em âmbito nacional.

Trabalho Científico - Original

Área: Outra

439 - VARIANTES GENÉTICAS NO GENE FUT2 E SUA ASSOCIAÇÃO COM A MORTALIDADE POR COVID-19

ANDREIA LUIZA PEREIRA SILVA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS), LUIZ HENRIQUE ALVES COSTA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS), ROMES BITTENCOURT NOGUEIRA DE SOUSA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS), LIS RAQUEL SILVA DO NASCIMENTO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS), GUSTAVO RODRIGUES PEDRINO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS), DENISE DA SILVA PINHEIRO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS), LUCILENE ARILHO RIBEIRO BICUDO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS), ELISÂNGELA DE PAULA SILVEIRA LACERDA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS)

A COVID-19 é uma doença pandêmica que ocasionou milhões de infecções e óbitos, constituindo um dos maiores problemas de saúde pública das últimas décadas. Embora idade, sexo masculino e comorbidades sejam importantes no curso da doença, fatores geneticos também contribuem consideravelmente para o desfecho da doença. O gene FUT2, que codifica a enzima fucosiltransferase 2, tem sido amplamente estudado em relação à suscetibilidade a doenças infecciosas, devido à sua função na produção de antígenos ABO em secreções, além de seu papel em doenças inflamatórias e autoimunes. Até o momento, o impacto de polimorfismos do gene FUT2 no curso da COVID-19 não foi explorado.Avaliar se polimorfismos no gene FUT2 estão associados com o óbito por COVID-19.No total, foram incluídos 198 indivíduos com confirmação de infecção pelo SARS-CoV-2 atendidos em hospitais de campanha em Goiânia (Goiás) no segundo semestre do ano de 2020. Os indivíduos foram agrupados entre aqueles que tiveram infecção leve (n = 99) e aqueles que morreram devido a doença (n = 99). O gene FUT2 foi avaliado por meio de reação em cadeia da polimerase (PCR) para amplificar toda região codificante do gene. Os produtos de PCR obtidos foram sequenciados pelo método de Sanger. A associação dos polimorfismos identificados com o prognóstico da doença foi aferido por regressão logística binária multivariada com controle de fatores de confundimento (idade, sexo, comorbidades e habitos de vida).Foram constatadas, ao todo, 18 variantes nas regiões avaliadas do gene FUT2. Dentre essas, 10 variantes (c.390C>T, c.*10A>G, c.993A>G, c.204A>G, c.-2-40C>T, c.-2-67G>C, c.461G>A, c.772G>A, c.*12T>C, c.249C>T) foram associadas com menos chances de óbito (Odds ratio < 1 e p-valor <0,05) e uma variante (c.-2-104C>G) estava associada com maior probabilidade de falecimento (Odds ratio = 24.075 e p-valor = 0,007).O gene FUT2 pode representar um marcador genético promissor para estratificação de risco e abordagem personalizada em infecções virais graves, como a COVID-19. No entanto, mais estudos com outros períodos da pandemia e populações diferentes são necessários para confirmar os achados deste trabalho.

Trabalho Científico - Original

Área: Imunogenética

442 - CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA E MOLECULAR DE PACIENTES COM SUSPEITA DE ERROS INATOS DA IMUNIDADE EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA EM DOENÇAS RARAS NO SUL DO BRASIL: RESULTADOS DOS PRIMEIROS DOIS ANOS DE INVESTIGAÇÃO

MARTINA SCHROEDER WISSMANN (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), HELENA ASHTON PROLLA (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), LAURA BOUERI TICLE LIMA (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), MAYARA JORGENS PRADO (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), LEONARDO NAVARRINA (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), NATHAN ARAUJO CADORE (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), RENAN CESAR SBRUZZI (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), ANDRÉ LUCAS RIBEIRO (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), LAURINDA MEDEIROS RAMALHO (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), RICARDO MACHADO XAVIER (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), OSVALDO ARTIGALÁS (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), FERNANDA SALES LUIZ VIANNA (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE)

Os Erros Inatos da Imunidade (EII) são doenças genéticas raras causadas por variantes germinativas patogênicas que afetam o sistema imunológico. Estão associados a maior suscetibilidade a infecções, doenças autoimunes, síndromes autoinflamatórias, falência medular e neoplasias. Já foram identificados mais de 500 tipos distintos de EII, cuja heterogeneidade clínica e molecular representa um desafio diagnóstico, levando frequentemente a atrasos na identificação e tratamento adequados. Este estudo descreve os primeiros meses da investigação clínica e molecular em EII em um Centro de Referência em Doenças Raras (CRDR) no Sul do Brasil.Trata-se de um estudo retrospectivo e prospectivo realizado em um CRDR entre 2023 e 2025. Até o momento, 77 pacientes com suspeita de EII foram incluídos, com recrutamento ainda em andamento. Dados demográficos e clínicos foram coletados por meio da revisão de prontuários, mediante consentimento informado. As análises genéticas, em contexto de pesquisa, incluíram sequenciamento do exoma, painéis gênicos ou análise de genes únicos, conforme indicação e disponibilidade. O projeto integra um estudo maior, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição.Do total de pacientes incluídos, 70% (n=54) eram do sexo masculino, com idade mediana de início dos sintomas aos 36 meses (variando de 0 a 915 meses). Aproximadamente 46% dos pacientes apresentaram manifestações clínicas sugestivas de EII (febre, infecções recorrentes, internações por infecções, entre outros) nos primeiros dois anos de vida. Com relação ao diagnóstico genético, a idade mediana de início foi aos 10,4 anos, sendo que em 57% dos pacientes foram submetidos ao sequenciamento do exoma, 35% a painéis genéticos e 2,6% à análise de gene único. Até o momento, 36% (n=28) dos pacientes tem resultados genéticos disponíveis, com uma taxa de positividade de 50% (n=14/28), com diagnóstico confirmado. Dentre os resultados positivos, a categoria mais prevalente foi a de defeitos congênitos dos fagócitos (36%), seguida por imunodeficiências celular e humoral (28%), imunodeficiências combinadas com características associadas ou sindrômicas (21%) e defeitos na imunidade intrínseca e inata (7%) e doenças de desregulação imunológica (7%).A implantação de um ambulatório especializado em EII em um hospital de referência é fundamental para viabilizar o diagnóstico precoce, otimizar o manejo dos pacientes, oferecer suporte às famílias e, consequentemente, melhorar os desfechos clínicos e a qualidade de vida destes pacientes.

Trabalho Científico - Original

Área: Erros Inatos do Metabolismo e Triagem Neonatal

445 - EPIDEMIOLOGIA DA DOENÇA DE FABRY NO DISTRITO FEDERAL: DIAGNOSTICADOS POR MEIO DA TRIAGEM NEONATAL DO SERVIÇO DA SECRETARIA DE SAÚDE DO DISTRITO FEDERAL.

MATHEUS CAVALCANTI MUNIZ (SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DO DISTRITO FEDERAL - SES/DF), ARTHUR FERREIRA SABIÁ (SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DO DISTRITO FEDERAL - SES/DF), LUYSA MIRELLA BORGES SILVA FERREIRA (SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DO DISTRITO FEDERAL - SES/DF), ANA CÉLIA COSTA MATOS SILVA (SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DO DISTRITO FEDERAL - SES/DF), ARTUR TEMIZIO OPPELT RAAB (SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DO DISTRITO FEDERAL - SES/DF), CLARA RORIZ FERNANDES REPUBLICANO (SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DO DISTRITO FEDERAL - SES/DF), GABRIELLE ROOS DIEHL (SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DO DISTRITO FEDERAL - SES/DF), GERSON DA SILVA CARVALHO (SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DO DISTRITO FEDERAL - SES/DF), FABRICIO MACIEL SOARES (SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DO DISTRITO FEDERAL - SES/DF), ROMINA SOLEDAD HEREDIA GARCIA SILVA (SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DO DISTRITO FEDERAL - SES/DF), MARIA TERESA ALVES DA SILVA ROSA (SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DO DISTRITO FEDERAL - SES/DF), LOURENÇO LEITE EVANGELISTA DOS SANTOS (SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DO DISTRITO FEDERAL - SES/DF)

O Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) busca o diagnóstico precoce de doenças. No Distrito Federal, a Lei 4.190/08 estabelece o teste na alta hospitalar, e a Lei 6.382/19 incluiu as doenças lisossomais, como a Doença de Fabry. A Doença de Fabry é um erro inato do metabolismo causado por mutação no gene GLA, que codifica a enzima 945,-galactosidase A (945,-GAL). A deficiência dessa enzima causa o acúmulo de glicoesfingolipídios (principalmente GL-3) em órgãos como rins, coração e sistema nervoso. Classifica-se em duas formas: clássica (início na infância/adolescência) e de início tardio. A prevalência estimada é de 1 para cada 40.000 a 60.000 homens. A triagem neonatal mede a atividade da 945,-GAL em amostras de sangue, com confirmação por teste genético. O tratamento principal é a Terapia de Reposição Enzimática (TRE).Avaliar a epidemiologia da doença de Fabry no DF a partir dos dados da triagem neonatal e comparar com a literatura.Foi realizado um estudo analítico retrospectivo de coorte avaliando dados da triagem neonatal do DF entre 2023 e 2024, além da comparação com os dados da literatura.Entre 2023 e 2024, foram realizadas 68.100 coletas do Teste do Pezinho em recém-nascidos do SUS no DF e em pacientes encaminhados por suspeita de Erro Inato do Metabolismo (EIM). Pacientes com resultados alterados foram reconvocados. Destes, 29 apresentaram alteração para Doença de Fabry. O desfecho dos 29 foi: 10 casos confirmados, 15 descartados após investigação, 3 seguem em acompanhamento com variantes de significado incerto (VUS), sem elevação de Lyso-Gb3, 1 paciente perdeu o seguimento. Os casos suspeitos continuam sendo monitorados com dosagem de Lyso-Gb3, exames bioquímicos e verificação de variantes.A inclusão da Doença de Fabry na triagem neonatal do DF é um avanço significativo para a saúde pública. A identificação precoce permite o manejo adequado e a introdução da TRE em tempo hábil, melhorando a qualidade e a expectativa de vida dos pacientes. É fundamental estabelecer protocolos claros para o acompanhamento de casos com VUS e para a investigação de familiares, assegurando um cuidado integral.

Trabalho Científico - Original

Área: Cardiogenética

446 - IMPACTO DO GENÓTIPO VKORC1 -1639G>A (RS9923231) NA VARIABILIDADE DO TEMPO NA FAIXA TERAPÊUTICA EM PACIENTES COM FIBRILAÇÃO ATRIAL

MARIA MARIANA BARROS MELO DA SILVEIRA (UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO), THAISA REMIGIO FIGUEIREDO (UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO), AMANDA TAVARES XAVIER (UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO), ANDREIA SOARES DA SILVA (UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO), CAMILLA RIBEIRO LIMA DE FARIAS (UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO), CAROLINA ARAÚJO MEDEIROS (UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO), DIEGO AUGUSTO LOPES OLIVEIRA (UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO), GLEICY KARINE NASCIMENTO DE ARAÚJO MONTEIRO (UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO), JABIAEL CARNEIRO DA SILVA FILHO (UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO), NATÁLIA RAMOS COSTA PESSOA (UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO), TAMARA SILVA (UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO), DÉBORA MARTINS WERKEMA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO), DÁRIO CELESTINO SOBRAL FILHO (UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO), DINALDO CAVALCANTI DE OLIVEIRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO), LUYDSON RICHARDSON SILVA VASCONCELOS (INSTITUTO AGGEU MAGALHÃES)

A varfarina mantém-se como o anticoagulante mais utilizado na prática clínica no mundo, para prevenção de eventos tromboembólicos em pacientes com fibrilação atrial (FA). A avaliação do controle da qualidade da anticoagulação, estimado pelo tempo dentro da faixa terapêutica (TTR), é aceito como um bom método para avaliar a qualidade da anticoagulação. A variabilidade do TTR pode ser explicada pela presença das variantes dos genes, como o gene VKORC1 e a presença do polimorfismo nesse gene está associado ao aumento da sensibilidade à droga e doses reduzidas de varfarina serão necessárias para que o paciente fique anticoagulado.Verificar a associação entre o polimorfismo do gene VKORC1 -1639G>A (rs9923231) e o controle da anticoagulação oral, através do TTR, em portadores com FA.Estudo do tipo corte transversal aninhado a uma coorte de seguimento. Foram incluídos no estudo 317 pacientes com FA, em uso de varfarina, acompanhados por um ano. A identificação dos polimorfismos do gene VKORC1 (rs923231) foi realizada através de PCR em tempo real utilizando sondas TAQMAN. O estudo foi aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa.Os participantes foram divididos de acordo com os valores de TTR e apresentaram média de idade de 60,63±16,11 anos e 52,4% eram do sexo feminino. As principais comorbidades foram hipertensão arterial 88,64%, insuficiência cardíaca 51,24% e dislipidemia 42,6%. A frequência de indivíduos com AVC foi aumentada de acordo com a melhora no TTR (p<0,0001) e no grupo 2 em que o TTR está fora da faixa terapêutica, foi encontrada uma predominância de paciente que tiveram hemorragia p 0,033. Na análise de comparação de grupos, o grupo 4 foi utilizado como grupo de comparação, alelos (G vs A), sendo, Grupo 1 vs Grupo 4 (p 0,009, OR= 1,93, IC 1,18-3,18), Grupo 2 vs Grupo 4 (p 0,009, OR= 2,03, IC 1,2-3,5) e Grupo 3 vs Grupo 4 (p 0,002, 2,21, IC 1,32-3,7), e genótipos (GG vs GA/AA) sendo, Grupo 1 vs Grupo 4 (p 0,005, OR= 2,72, IC 1,3-5,73), Grupo 2 vs Grupo 4 (p 0,004, OR= 3,01 ,IC 1,36-6,25) e Grupo 3 vs Grupo 4 (p 0,001, OR=3,24, IC 1,58-6,89). Pacientes que possuíam genótipo para o gene VKORC1 também apresentaram TTR maior (TTR 81-100%) quando comparados aos grupos TTR <45% e TTR 46-60%, (p 0,005) e (p 0,004), respectivamente, mantendo-se associação significativamente estatística em modelo multivariado p 0,01.Os genótipos do gene VKORC1 (GG) foram associados à pior qualidade do controle da anticoagulação (TTR) em pacientes com FA em uso da varfarina.

Trabalho Científico - Original

Área: Oncogenética

447 - ABORDAGEM MULTIMODAL PARA OTIMIZAR A IDENTIFICAÇÃO DE PACIENTES COM ALTO RISCO PARA SÍNDROMES DE PREDISPOSIÇÃO HEREDITÁRIA AO CÂNCER COLORRETAL

JÉSSICA DE SOUSA OLIVEIRA (SETOR DE GENÉTICA MÉDICA / FACULDADE DE MEDICINA), MAX ROCHA FERRO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS), DANIELLE VIEIRA DE BARROS (SETOR DE GENÉTICA MÉDICA / FACULDADE DE MEDICINA / UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS), CAMILA RODRIGUES COIMBRA (SETOR DE GENÉTICA MÉDICA / FACULDADE DE MEDICINA / UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS), CHRYSTENISE VALÉRIA FERREIRA PAES (SETOR DE GENÉTICA MÉDICA / FACULDADE DE MEDICINA / UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS), ISABELLA LOPES MONLLEÓ (SERVIÇO DE GENÉTICA CLÍNICA / HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR ALBERTO ANTUNES), ANA KAROLINA MAIA DE ANDRADE (SERVIÇO DE GENÉTICA CLÍNICA / HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR ALBERTO ANTUNES / SETOR DE GENÉTICA MÉDICA / FACULDADE DE MEDICINA / UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS), DÉBORA DE PAULA MICHELATTO (SERVIÇO DE GENÉTICA CLÍNICA / HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR ALBERTO ANTUNES / UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS / MACEIÓ)

O câncer colorretal (CCR) é o terceiro em incidência e segundo em mortalidade na população mundial. Estima-se que 5-10% dos casos tenham origem hereditária, caracterizando as Síndromes de Predisposição Hereditária ao Câncer Colorretal (SPHCCR). A identificação precoce desses pacientes é estratégica para a saúde pública, possibilitando prevenção do câncer, abordagem clínica personalizada, tratamento oportuno e rastreamento de familiares sob risco.Identificar pacientes com alto risco para SPHCCR atendidos no Hospital Universitário Professor Alberto Antunes da Universidade Federal de Alagoas (HUPAA/UFAL).Estudo observacional, retrospectivo, descritivo. Foram revisadas colonoscopias realizadas no HUPAA/UFAL entre novembro/2022 e dezembro/2023, buscando os termos: pólipo, CCR e/ou controle pós-cirúrgico. Os prontuários dos casos selecionados foram revisados quanto aos critérios de alto risco para SPHCCR: CCR8804,50 anos, 8805,10 pólipos adenomatosos, 8805,20 pólipos serrilhados e/ou 8805,2 pólipos hamartomatosos cumulativos, diagnóstico de CCR em qualquer idade com história familial (HF) de cânceres do espectro (National Comprehensive Cancer Network - NCCN). CEP/UFAL CAAE 45607621.3.0000.5013.A partir de 721 colonoscopias de 680 pacientes, foram selecionados 260 para revisão de prontuários e aplicação dos critérios de alto risco para SPHCCR. Foram identificados 33 pacientes, sendo 54,5% do sexo biológico feminino e 66,7% residentes na capital. As medianas de idade na colonoscopia e no diagnóstico de CCR foram, respectivamente, 55 anos (variação 26-80) e 49 anos (variação 30-78). Nesta casuística foram identificados os seguintes critérios: CCR8804,50 anos em 13 (39,4%) pacientes, CCR em qualquer idade e HF positiva em 11 (33,3%), 8805,10 pólipos adenomatosos em oito (24,3%), e um (3,0%) com 8805,2 pólipos hamartomatosos.A abordagem multimodal foi essencial para identificar a maioria dos casos com alto risco para SPHCCR. Esses resultados reforçam a importância da coleta e registro padronizado de dados clínicos e familiares conforme preconizado pelo NCCN. Educação continuada para profissionais da atenção primária e especialistas envolvidos no cuidado a pessoas com alterações do espectro CCR são essenciais para promover a prevenção e manejo oportuno das SPHCCR. Os casos identificados serão convidados para avaliação genética especializada.

Trabalho Científico - Relato de Caso

Área: Erros Inatos do Metabolismo e Triagem Neonatal

449 - GLICOGENOSE TIPO IV: RELATO DE CASO COM MUTAÇÕES BIALÉLICAS EM GBE1 E EVOLUÇÃO PÓS-TRANSPLANTE HEPÁTICO

MARIANA DIAS FERRAZ (FACULDADE PERNAMBUCANA DE SAÚDE), ANA CECÍLIA MENEZES DE SIQUEIRA (INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROF. FERNANDO FIGUEIRA), JOSELITO SOBREIRA FILHO (INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROF. FERNANDO FIGUEIRA), PAULA AZOUBEL DE SOUZA (INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROF. FERNANDO FIGUEIRA), LUIZA ARAÚJO DE FRANÇA (FACULDADE PERNAMBUCANA DE SAÚDE), LUIS FELIPE DE SIQUEIRA RIBEIRO (FACULDADE PERNAMBUCANA DE SAÚDE)

A glicogenose tipo IV é um distúrbio autossômico recessivo raro, considerado um erro inato do metabolismo, causado por mutações no gene da enzima ramificadora do glicogênio 1 (GBE1), presente no cromossomo 3p14. É estimado que essa condição ocorra em 1 a cada 600.000 a 800.000 indivíduos no mundo, representando cerca de 3% das glicogenoses. As manifestações clínicas são variáveis, podendo surgir em qualquer fase da vida e acometendo o fígado, sistema neuromuscular ou múltiplos órgãos. A forma hepática pode se apresentar como progressiva, com rápida evolução para cirrose e necessidade de transplante hepático, ou como não progressiva, permitindo sobrevida prolongada sem necessidade de transplante.Lactente, 4 meses, internada com quadro de distensão abdominal, icterícia, febre e diarreia com sangue. Ao exame físico, foi observada hepatomegalia, com fígado palpável a 4-5 cm do rebordo costal. Exames laboratoriais mostraram elevações de TGO (610), TGP (399), GGT (691), FA (302), com sorologias negativas para hepatites e TORCHS. Foi solicitado painel de doenças tratáveis, que identificou duas variantes patogênicas: c.1544G>A e c.1803+2T>C. O diagnóstico foi de Glicogenose tipo IV (GSD IV), sendo indicada realização de transplante hepático. Após o procedimento, a paciente evoluiu bem, com marcos adequados do desenvolvimento. Atualmente, apresenta episódios de hipoglicemia, infecções de repetição, quedas e telarca precoce, em investigação especializada.

Trabalho Científico - Relato de Caso

Área: Outra

451 - ASSOCIAÇÃO DE SÍNDROME DE DOWN E SÍNDROME DE TURNER: UM RELATO DE CASO

DANIELLI RONDAM DA SILVA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE), PAULO RICARDO GAZZOLA ZEN (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE), BIBIANA MELLO DE OLIVEIRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE), RAFAELLA MERGENER (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE), MAYRA TELES (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE), RAFAELA COELHO PIRES (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE), MILENE CARVALHO MEROLA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE), ANA KALISE BÖTTCHER (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE), JOÃO PEDRO PAZ TAKEUCHI (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE), BRUNA VENHOLD PICOLO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE)

A síndrome de Turner, que acomete apenas mulheres, é caracterizada pela monossomia total ou parcial do cromossomo sexual X, enquanto a síndrome de Down, de incidência maior, resulta da trissomia do cromossomo 21. A associação entre ambas as síndromes é pouco documentada na literatura, o que confere caráter excepcional a casos em que essas alterações genéticas ocorrem simultaneamente. Este relato tem como objetivo apresentar caso raro de paciente com síndrome de Down associada à síndrome de Turner, diagnosticada por cariótipo de líquido amniótico, 47,X,del(X)(p22.3p11.2),+21. Paciente feminina, 1 mês de vida, primogênita de pai hígido, 38 anos, e mãe com diabetes mellitus gestacional, 30 anos, não consanguíneos. Negam uso de drogas, álcool ou substâncias teratogênicas durante a gestação, além de negarem história similar na família. Devido aos achados ultrassonográficos de retardo de crescimento intrauterino e malformação cardíaca foi realizada uma amniocentese com resultado 47,X,del(X)(p22.3p11.2),+21, que é compatível com o diagnóstico de concepto portador de síndrome de Down associada à síndrome de Turner. A paciente foi avaliada durante a internação pelo serviço de genética, no primeiro mês de vida, devido ao resultado alterado da amniocentese. Ao exame físico neonatal, observou-se fronte ampla, fendas palpebrais oblíquas para cima, base nasal rasa, filtro longo, orelhas de implantação baixa, pescoço curto com excesso de pele e diástase dos retos abdominais. Apresentou também defeito septal atrioventricular completo tipo ostium secundum. Obtido o consentimento dos pais, foi realizado cariótipo de ambos. Identificou-se na mãe [46,X,t(X,4)(p21.3,q34)] uma translocação recíproca balanceada entre o braço curto do cromossomo X (banda p21.38594,pter), e o braço longo do cromossomo 4 (banda q348594,qter), sugerindo origem materna para a alteração estrutural do cromossomo X na probanda.

Trabalho Científico - Original

Área: Cardiogenética

453 - POLIMORFISMO NO GENE HCN4 CONFERE MAIOR SUSCETIBILIDADE À FIBRILAÇÃO ATRIAL: UM ESTUDO DE ASSOCIAÇÃO

MARIA MARIANA BARROS MELO DA SILVEIRA (UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO), THAISA REMIGIO FIGUEIREDO (UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO), VICTOR ARTHUR EULÁLIO BRASILEIRO (UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO), ANDREIA SOARES DA SILVA (UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO), CAMILLA RIBEIRO LIMA DE FARIAS (UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO), CAROLINA ARAÚJO MEDEIROS (UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO), DIEGO AUGUSTO LOPES OLIVEIRA (UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO), GLEICY KARINE NASCIMENTO DE ARAÚJO MONTEIRO (UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO), JABIAEL CARNEIRO DA SILVA FILHO (UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO), NATÁLIA RAMOS COSTA PESSOA (UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO), TAMARA SILVA (UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO), DÉBORA MARTINS WERKEMA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO), DÁRIO CELESTINO SOBRAL FILHO (UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO), DINALDO CAVALCANTI DE OLIVEIRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO), LUYDSON RICHARDSON SILVA VASCONCELOS. (INSTITUTO AGGEU MAGALHÃES)

Os fatores de risco para desenvolvimento da fibrilação atrial (FA) envolvem fatores cardíacos, sistêmicos, estilo de vida, eletrocardiográficos e genéticos. Evidências têm sugerido maior contribuição do fator genético na etiopatogenia da arritmia, que poderiam indicar até 40% a mais de risco para o indivíduo que possua um membro familiar com a arritmia, e posteriormente na forma dos polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs). O gene HCN4 é responsável pela codificação dos canais de potássio ativados por hiperpolarização cíclica nucleotídica, abundantemente expresso no nó sinusal, no tecido de condução cardíaco, fator chave para a atividade do marcapasso espontâneo do coração. verificar a associação entre o polimorfismo do gene HCN4 com a ocorrência da FA.estudo de corte transversal com comparação de grupos, prospectivo com abordagem quantitativa. Foram incluídos 505 sujeitos aleatoriamente selecionados (357 casos e 148 controles). O SNP rs7164883 do gene HCN4 foi estudado usando o sistema de PCR em tempo real TaqMan.A amostra foi pareada pelo sexo e idade, sendo o sexo feminino mais prevalente em ambos os grupos. Foram encontradas diferenças significativas na presença de comorbidades sendo elas, AVE (p 0.01) e Doença reumática (p 0.001) que foram mais prevalentes no grupo com FA. O alelo variante no grupo com FA foi de 25.6% e 18.7% no grupo controle. Quanto às associações alélicas entre os dois grupos, foi observada maior chance de susceptibilidade para desenvolvimento de FA nos pacientes que possuíam o alelo “G” (p 0.02, OR=1.49, IC 1.06-2.11). Após análise multivariada com regressão logística para ajuste de confusão, as variáveis AVE (p 0.017, OR=2.326, IC 95% 1.165–4.642) e doença reumática (p 0.02, OR= 2.152, IC 95% 1.129–4.102) apresentaram significância estatística de associação com FA, como chance de desenvolver a doença quando na presença de AVE e de doença reumática. O polimorfismo do gene HCN4 foi incluído na análise multivariada com manutenção do fator de risco para FA, apresentando significância estatística (p 0.031, OR= 1.776, IC 95% 1.054–2.994), mostrando assim a probabilidade do paciente com esse polimorfismo apresentar FA.Os resultados revelaram associação entre o polimorfismo do gene HCN4 e suscetibilidade para desenvolvimento da fibrilação atrial, sugerindo que a presença desses polimorfismos pode ser um dos fatores genéticos relacionados ao aumento da suscetibilidade à arritmia na população estudada.

Trabalho Científico - Original

Área: Doenças Poligênicas e Epigenética

455 - GENÉTICA DO ENVELHECIMENTO SAUDÁVEL: ENTRE TELÔMEROS, EPIGENÉTICA E LONGEVIDADE.

MARILIA GIOVANNA SOUSA CHAGAS (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE), LUIZA OLIVEIRA MORAES COELHO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE), BRENDA GOMES DOS SANTOS SILVA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE), GUSTAVO FIGUEIREDO PASSOS (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE), JOANA DARC OLIVEIRA DOS SANTOS (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE), VICTOR GABRIEL SILVA FREIRE (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE), FABRICIA CORREIA DE AZEVEDO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE), EMERSON DE SANTANA SANTOS (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE)

O envelhecimento é um processo biológico multifatorial influenciado por fatores genéticos, epigenéticos e ambientais. Enquanto o envelhecimento patológico envolve danos celulares acumulados e maior predisposição a doenças crônicas, o envelhecimento saudável se caracteriza pela preservação funcional e resistência a doenças. Avanços em biologia molecular permitiram identificar genes e vias metabólicas que regulam a longevidade, além de alterações epigenéticas que modulam a expressão gênica. A compreensão desses mecanismos estimula o desenvolvimento de estratégias terapêuticas para promover longevidade com qualidade de vida.Mapear as evidências científicas sobre mecanismos genéticos e epigenéticos envolvidos no envelhecimento saudável, com foco em genes associados à longevidade, estabilidade telomérica e intervenções terapêuticas emergentes.Foi conduzida uma revisão de escopo conforme recomendações do PRISMA-ScR. A busca foi realizada nas bases PubMed, Scopus e Web of Science, com seleção de artigos publicados entre 2015 e 2025, em inglês ou português. Utilizaram-se os descritores: aging, longevity, epigenetics, telomeres, genetic variants e anti-aging therapy. Foram incluídos estudos originais, revisões sistemáticas e ensaios clínicos que abordassem mecanismos genéticos, epigenéticos e terapias associadas ao envelhecimento humano. Excluíram-se artigos de opinião e estudos com enfoque exclusivo em modelos animais. A triagem foi feita por dois revisores independentes, com extração de dados e categorização temática para análise descritiva.Genes como FOXO3, APOE, SIRT1, KL e TP53 foram associados à longevidade e menor incidência de doenças crônicas. A estabilidade dos telômeros, regulada por genes como TERT e TERC, destacou-se como marcador de envelhecimento celular. Alterações epigenéticas, especialmente a metilação do DNA, constituem o chamado ´relógio epigenético´, correlacionado com idade biológica, morbidade e mortalidade. Entre terapias emergentes, destacam-se metformina e rapamicina, capazes de modular vias como mTOR e AMPK, além de estratégias experimentais como edição genética (CRISPR) e reprogramação celular parcial. A genética do envelhecimento saudável é um campo emergente e multidisciplinar. A identificação de variantes genéticas e padrões epigenéticos associados à longevidade pode viabilizar estratégias personalizadas para promover saúde e prevenir doenças. A integração entre genômica, epigenética e terapias-alvo será essencial para a medicina do envelhecimento no futuro.

Trabalho Científico - Original

Área: Neurogenética e Transtornos do Neurodesenvolvimento

456 - PERFIL CLÍNICO E EPIDEMIOLÓGICO DAS DOENÇAS RARAS ATENDIDAS NO AMBULATÓRIO DE NEUROLOGIA INFANTIL DO AMAPÁ

RENY WANE VIEIRA DOS SANTOS (UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAPÁ), DEMILTO YAMAGUCHI DA PUREZA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAPÁ), LUIZ CARLOS SANTANA DA SILVA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), AMANDA ALVES FECURY (UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAPÁ)

No Brasil, doenças raras são patologias cuja prevalência na população é de 6,5 pessoas a cada 10.000 indivíduos, podendo ser de natureza genética e não genética. Estima-se que há aproximadamente 7 mil doenças raras, sendo 80% genéticas e 70% ocorrem na faixa etária pediátrica. Representam um problema de saúde pública, pois estão associadas a mortalidade precoce e redução da qualidade de vida dos pacientes e seus familiares. Caracterizar o perfil clínico e epidemiológico das doenças raras genéticas com manifestações neurológicas na população infantil do estado do Amapá. Trata-se de um estudo observacional, descritivo, retrospectivo, transversal, e com abordagem quantitativa a partir do banco de dados do Núcleo de Avaliação do Neurodesenvolvimento do Hospital de Clínicas Doutor Alberto Lima. Foi aprovado com CAAE 77331324.0.0000.0003 através Nº 6.671.610 do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Amapá. A amostra foram os dados de pacientes de 0 a 17 anos, com diagnóstico de doença rara genética, com ao menos 1 atendimento no serviço de neurologia infantil no período de janeiro de 2019 a dezembro de 2023. Os dados foram analisados no IBM® SPSS Statistics software. Nas análises descritivas, cada paciente foi avaliado de forma independente. Para verificação de relação de variáveis nominais foi utilizado o teste do Qui-quadrado, e foi empregada a correção de Bonferroni para comparações múltiplas. O nível de significância adotado foi de 0,05. Foram avaliados 1.113 prontuários, a amostra final foi constituída de 39 (3,5%) pacientes de todos os atendimentos do período estipulado. Foram identificadas 31 doenças raras distintas e os sinais e sintomas mais frequentes foram atraso no desenvolvimento neuropsicomotor (41,9%) e crises epilépticas (21,5%). A média de início dos sintomas foi 1,4 anos, e o tempo médio entre o início dos sintomas ao diagnóstico foi de 3,6 anos (± 3,2 anos). A confirmação diagnostica foi por critérios clínicos em 30,8% e etiológico em 69,2 % (molecular 81,1%, citogenético 11,1%, bioquímico 3,7% e bioquímico e molecular em 3,7%). Recorrência familiar de 12,8% e taxa de consanguinidade de 5,1%. Tratamento especifico em 5,1% e terapia medicamentosa em 69,2%. Hospitalizações ocorreram em 76,92% dos casos e a taxa de mortalidade de 17,9%, principalmente por doença do neurônio motor. Embora este seja o primeiro estudo a trazer dados sobre doenças raras no Amapá, apresenta limitações importantes, como restrito a doenças raras de origem genética, o tamanho reduzido da amostra, o número de profissionais responsáveis pelos atendimentos (2 neuropediatras) e a ausência de médico geneticista no estado do Amapá.

Trabalho Científico - Original

Área: Oncogenética

458 - TNF-593, -308G/A POLYMORPHISM (RS1800629) AND PROSTATE CANCER RISK IN SAMPLES OF MEN FROM BAHIA STATE.

JOÃO VICTOR DIAS COSTA (DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS NATURAIS DA UNIVERSIDADE ESTADUAL DO SUDOESTE DA BAHIA), LETÍCIA NARCISO VEIGA (DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS NATURAIS DA UNIVERSIDADE ESTADUAL DO SUDOESTE DA BAHIA), LEONARDO MOREIRA SANTOS (INSTITUTO FEDERAL DA BAHIA), PATRÍCIA SANTOS PEREIRA LIMA (CAMPUS DE VITÓRIA DA CONQUISTA), SANDRA MARA BISPO SOUSA (DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS NATURAIS DA UNIVERSIDADE ESTADUAL DO SUDOESTE DA BAHIA)

Around the world, as well as national territory, prostate cancer (PCa) is the second most common type of neoplasia in men. This disease has an etiology influenced by different factors, including advanced age, ethnicity, chemical exposure, genomic variations, and inflammation. In this context, inflammation plays a critical role in multiple stages of tumor development, such as carcinogenesis, progression, and metastasis. The tumor necrosis factor-alpha (TNF-593,) is a pro-inflammatory cytokine involved in the inflammatory response and signaling pathways associated with cancer development. The substitution of a guanine for an adenine at position -308 in the TNF-593, gene can enhance the gene´s transcriptional activity and elevate the production of TNF-593,, as well as intensify inflammatory processes, increasing the risk of prostate cancer.Therefore, the present study aims to analyze the role of the TNF-593, -308G/A (rs1800629) polymorphism in susceptibility to PCa. A total of 146 samples were analyzed, including 61 cases and 85 controls, using the PCR-RFLP technique with the NcoI restriction endonuclease. The enzymatic digestion products were visualized on a 4.5% agarose gel stained with ethidium bromide under a UV transilluminator. The statistical analysis was performed with the software Genepop (version 4.7.5).The analyzed samples were not in Hardy-Weinberg equilibrium, and this deviation could be explained by the sample size in the study. The allelic frequency of G* and A* was 0.667 and 0.333 in the cases, and 0.859 and 0.141 in the controls, respectively. Furthermore, genotypic and genic differentiation was observed among the samples ($p<0.05$), indicating a possible association between genotype and investigated phenotype.This study contributes to the comprehension of the role of TNF-593, polymorphism in prostate cancer. However, future studies should consider incorporating samples from a diverse genomic composition and a larger number of samples. Moreover, measuring cytokine levels in plasma may contribute to a better understanding of the association between inflammation and the pathophysiology of PCa.

Trabalho Científico - Relato de Caso

Área: Imunogenética

460 - PERDA BIALÉLICA EM DOCK8 SUGERE EFEITO FUNDADOR EM INDÍGENAS KAINGANG

LAURA BOUERI TICLE LIMA (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), MARTINA SCHROEDER WISSMANN (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), HELENA ASHTON PROLLA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), MAYARA JORGENS PRADO (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), LEONARDO NAVARRINA (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), NATHAN ARAUJO CADORE (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), RENAN CESAR SBRUZZI (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), CLÁUDIA FERNANDES LOREA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), LAVÍNIA SCHULER-FACCINI (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), FERNANDA SALES LUIZ VIANNA (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), OSVALDO ARTIGALÁS (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE)

A deficiência de DOCK8 é uma imunodeficiência combinada autossômica recessiva caracterizada por hiper-IgE, eczema grave, infecções cutâneas e respiratórias recorrentes e eosinofilia acentuada. Embora rara na população geral, identificamos dois pacientes Kaingang, supostamente não aparentados, residentes em aldeias vizinhas no interior do Rio Grande do Sul, portadores de microdeleção em homozigose em 9p24.3. Este relato levanta a hipótese de uma mutação fundadora nesse grupo populacional, com implicações para rastreamento de portadores, aconselhamento genético e intervenções precoces. Caso 1 – Menino de 5 anos e 4 meses, filho único de pais Kaingang não-consanguíneos, apresentava desde os primeiros meses dermatite atópica extensa, pitiríase versicolor, pneumonias bacteriana e fúngica (Pneumocystis spp), nódulo hepático, baixa estatura e anemia microcítica persistente. Investigação laboratorial revelou IgE total de 19.391 UI/mL, eosinofilia acentuada, leucocitose inflamatória, linfopenia e redução de linfócitos T CD4+ na imunofenotipagem. Painel genético para erros inatos da imunidade identificou deleção homozigótica g.334155_334454 (del9p24.3), de 299pb, afetando ao menos o éxon 11 de DOCK8, classificada como provavelmente patogênica. Caso 2 – Menina de 5 anos, filha de casal Kaingang não-consanguíneo, sem antecedentes familiares relevantes. Apresentou desde 2 meses eczema grave, infecções respiratórias frequentes e alergias alimentares (proteína do leite de vaca, ovo, feijão, peixe). IgE elevada e eosinofilia persistente motivaram sequenciamento genômico completo, que revelou deleção homozigótica g.333421_334903 (del9p24.3), de ~1.5kb, envolvendo todo o éxon 11 de DOCK8, classificada como provavelmente patogênica (PVS1+PM3+PM2_sup). Aos 3 anos e 10 meses, realizou transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas (TCTH) de irmão heterozigoto, com quimerismo completo e melhora clínica, embora IgE e eosinofilia permaneçam elevadas.

Trabalho Científico - Relato de Caso

Área: Dismorfologia e Displasias Esqueléticas

461 - DISPLASIA ESPONDILOEPIMETAFISÁRIA TIPO ISIDOR-TOUTAIN ASSOCIADA A NOVA VARIANTE NO GENE RPL13

BIBIANA MELLO DE OLIVEIRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE), BRUNA BAIERLE GUARANÁ (CASA DOS RAROS), MARCELA RODRIGUES NUNES (CASA DOS RAROS), RODRIGO ROSA DE STEFANI (CASA DOS RAROS), FRANCIELE BARBOSA TRAPP (CASA DOS RAROS), LAYSLA PEDELHES SILVA (CASA DOS RAROS), TAÍS SIMEONI AMADO (CASA DOS RAROS), RAQUEL CRISTINA BALESTRIN (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), ROBERTO GIUGLIANI (CASA DOS RAROS), CAROLINA FISCHINGER MOURA DE SOUZA (CASA DOS RAROS), CASA DOS RAROS WORKGROUP (CASA DOS RAROS)

As displasias esqueléticas compreendem um grupo heterogêneo de distúrbios genéticos caracterizados por anomalias no crescimento e desenvolvimento ósseo. A displasia espondiloepimetafisária tipo Isidor-Toutain (SEMDIST), descrita inicialmente em 2013 e associada ao gene RPL13 em 2019, é uma condição rara de herança autossômica dominante, com 53 casos provenientes de 31 famílias descritos na literatura internacional. Caracteriza-se por baixa estatura desproporcionada, alterações metafisárias e epifisárias acentuadas dos ossos longos, platispondilia, genu varum e hiperlordose lombar.Paciente feminina, 3 anos e 6 meses, filha de casal hígido e não-consanguíneo, com histórico de arqueamento progressivo dos membros inferiores notado desde o início da marcha. Apresenta genu varo severo e progressivo, hiperlordose lombar e mãos pequenas. Linguagem e interação social preservadas. Radiografias demonstraram alterações vertebrais e epimetafisárias. Raquitismo foi excluído. Painel de displasias esqueléticas mostrou-se normal. Sequenciamento completo do exoma identificou uma variante em heterozigose no gene RPL13(NM_000977.4): c.504_507dup (p.Thr170Hisfs*3), inicialmente classificada como de significado incerto. Genotipagem por Sanger confirmou que a variante ocorreu como um evento de novo. Esse achado, aliado ao fenótipo específico, predição de perda de função e ausência da variante em bancos populacionais, permitiu a reclassificação da variante a provavelmente patogênica, conforme diretrizes ACMG.

Trabalho Científico - Original

Área: Cardiogenética

462 - INVESTIGAÇÃO DA RELAÇÃO ENTRE POLIMORFISMOS DA GALECTINA-3 E SUBTIPOS DE FIBRILAÇÃO ATRIAL: UM ESTUDO SEM ASSOCIAÇÕES ESTATISTICAMENTE SIGNIFICATIVAS

THAISA REMIGIO FIGUEIREDO (UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO), MARIA MARIANA BARROS MELO DA SILVEIRA (UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO), JOÃO VICTOR BATISTA CABRAL (UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO), ANDREIA SOARES DA SILVA (UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO), CAMILLA RIBEIRO LIMA DE FARIAS (UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO), CAROLINA ARAÚJO MEDEIROS (UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO), DIEGO AUGUSTO LOPES OLIVEIRA (UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO), GLEICY KARINE NASCIMENTO DE ARAÚJO MONTEIRO (UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO), JABIAEL CARNEIRO DA SILVA FILHO (UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO), NATÁLIA RAMOS COSTA PESSOA (UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO), TAMARA SILVA (UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO), DÉBORA MARTINS WERKEMA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO), DÁRIO CELESTINO SOBRAL FILHO (UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO), DINALDO CAVALCANTI DE OLIVEIRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO), LUYDSON RICHARDSON SILVA VASCONCELOS (INSTITUTO AGGEU MAGALHÃES)

Os mecanismos de manutenção da fibrilação atrial (FA) e da doença ventricular estrutural são conhecidos por incluir fibrose. Como possível biomarcador da fibrose, a Galectina-3 (Gal-3) aparece elevada em algumas cardiopatias.Determinar as frequências alélicas e genotípicas no gene LGALS3 (rs4644 e rs4652) nos indivíduos estudados e investigar a associação dos polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) com os subtipos da FA.Estudo do tipo corte transversal, com comparação de grupos, foram incluídos 276 pacientes, sendo 206 pacientes com FA permanente e 70 com FA paroxística. Os SNPs rs4652 e 4644 do gene LGALS3 foram estudados usando o sistema de PCR em tempo real TaqMan. Os valores estatísticos foram significativos quando p<0,05.Os indivíduos com FA permanente apresentaram média de idade de 66.56±12 anos, 50.5% eram do sexo masculino e com o Índice de Massa Corpórea (IMC) sobrepeso/obeso (73.3%) sendo o mais prevalente nesse grupo. As principais comorbidades foram hipertensão arterial sistêmica (HAS) (86.9%), insuficiência cardíaca (IC) (50%) e dislipidemia (47%). Os participantes com FA paroxística eram em sua maioria do sexo feminino (60%), 40% tinha o IMC sobrepeso/obeso e quanto às comorbidades, HAS (90%), IC (51.47%), doença valvar (37.1%) e dislipidemia (32.8%) apareciam em maior número, características essas semelhantes ao grupo com FA permanente. As variáveis clínicas e demográficas não foram estatisticamente diferentes entre os grupos de FA. A distribuição dos genótipos para os polimorfismos estavam de acordo com o equilíbrio de Hardy-Weinberg. A frequência do alelo variante C para o rs4652 foi de 208 (49.8%) no grupo FA permanente e 65 (47.1%) no grupo FA paroxística, e para o genótipo polimórfico CC, 56 (27%) para o grupo FA permanente e 12 (17.8%) no grupo FA paroxística. Quanto ao rs4644, à frequência do alelo variante A foi de 105 (96.2%) para o grupo FA permanente e 35 (27.8%) para FA paroxística. Nos indivíduos com FA permanente, o genótipo e o alelo mais prevalente, respectivamente, foram o AC (49.6%) e A (50.5%) no rs4652 e CC (53%) e C (74%) no rs4644. Não houve associação entre os genótipos do gene LGALS3 (AA, AC, CC) dos SNPs rs4652 e rs4644 e o tipo de FA.A distribuição das frequências alélicas, genotípicas e dos haplótipos do polimorfismo do gene LGALS3 rs4652 e rs4644 não apresentou significância estatística, o que sugere que estes SNPs não possuem associação com as formas clínicas da FA (permanente e paroxística).

Trabalho Científico - Original

Área: Outra

463 - PANORAMA DAS DOENÇAS RARAS DE ORIGEM CITOGENÉTICA NO BRASIL: DADOS DO INQUÉRITO RETROSPECTIVO DA REDE RARAS

DANIELLI RONDAM DA SILVA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE), MAYRA TELES (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE), BIBIANA MELLO DE OLIVEIRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE), PAULO RICARDO GAZZOLA ZEN (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE), BRUNA VENHOLD PICOLO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE), JOÃO PEDRO PAZ TAKEUCHI (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE), ANA KALISE BÖTTCHER (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE), MILENE CARVALHO MEROLA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE), THAINAH CARVALHO MORAES (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE), RAFAELA COELHO PIRES (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE), RAFAELLA MERGENER (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE), CARLA GRAZIADIO (SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA), ANGELINA ACOSTA (SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE PORTO ALEGRE), VICTOR FERRAZ (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROF. EDGAR SANTOS/EBSERH), TÊMIS FÉLIX (HOSPITAL DAS CLINICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO)

As doenças raras afetam até 65 pessoas por 100 mil habitantes, e no Brasil mais de 13 milhões convivem com essas condições, caracterizadas por diagnóstico complexo, manifestações diversas e poucas opções terapêuticas. A Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras (2014) representou um avanço, mas os dados epidemiológicos ainda são escassos. Para mapear esta realidade, foi criada a Rede Nacional de Doenças Raras (RARAS). Entre os diversos tipos, as alterações citogenéticas, embora menos frequentes, são relevantes clínica e epidemiologicamente, exigindo atenção no diagnóstico e vigilância em saúde. O objetivo deste estudo foi identificar e caracterizar os casos com diagnóstico citogenético registrados no inquérito retrospectivo da RARAS, com ênfase em sua frequência, tipo, distribuição geográfica e possíveis associações clínicas. Trata-se de uma análise retrospectiva dos dados do projeto RARAS, que reuniu informações de 12.530 pacientes atendidos em serviços especializados entre 2018 e 2019. Foram incluídos casos com diagnóstico citogenético confirmado, categorizados em alterações numéricas, estruturais ou microdeleções. Analisaram-se frequência, tipo de alteração, região de atendimento e variáveis associadas, como idade parental. Dos 12.530 casos analisados, 394 (3,14%) apresentaram alterações cromossômicas confirmadas. Observou-se maior frequência de Síndrome de Turner (n= 142, 36,0%), seguida da síndrome de Klinefelter e Williams. Foram identificados 85 tipos distintos de alterações cromossômicas. Entre as alterações numéricas, as aneuploidias sexuais foram as mais prevalentes, com destaque para a Síndrome de Turner como o diagnóstico isolado mais frequente, 142 casos (36%), seguindo de síndrome de Klinefelter com 15 casos (3,8%) e Síndrome de williams com 13 casos (3,3%). O Sistema Único de Saúde (SUS) foi a principal fonte financiadora dos métodos de diagnóstico (91%). Somente 1.6% destes foram realizados durante o período pré-natal.Os dados destacam a relevância das alterações cromossômicas, em especial das aneuploidias sexuais, com a Síndrome de Turner como o diagnóstico mais frequente. A predominância de alterações numéricas, sobretudo essas aneuploidias, reforça a necessidade de atenção tanto às alterações no número de cromossomos quanto aos distúrbios específicos dos cromossomos sexuais. Observa-se uma forte dependência do SUS para a realização dos exames diagnósticos, além de uma baixa taxa de identificação no pré-natal, evidenciando uma lacuna na detecção precoce. Esses achados reforçam a importância de ampliar o acesso ao diagnóstico genético, especialmente durante a gestação.

Trabalho Científico - Original

Área: Genética Comunitária e Saúde Pública

468 - ANÁLISE DESCRITIVA DE UM SERVIÇO MULTIDISCIPLINAR PARA PACIENTES COM SÍNDROME DA DELEÇÃO 22Q11.2

ELISA FOTIN GENN BARROS (FACULDADE PERNAMBUCANA DE SAÚDE), JOSELITO SOBREIRA FILHO (INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROFESSOR FERNANDO FIGUEIRA), AMANDA ALMEIDA DE OLIVEIRA (INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROFESSOR FERNANDO FIGUEIRA), RUI MANOEL RODRIGUES PEREIRA (INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROFESSOR FERNANDO FIGUEIRA), MANOELA ALMEIDA SANTOS DA FIGUEIRA (INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROFESSOR FERNANDO FIGUEIRA), MARIA CLARA OLIVEIRA DE CAVALCANTI (INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROFESSOR FERNANDO FIGUEIRA), ALICE GABRIELA MORAES VALENÇA (INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROFESSOR FERNANDO FIGUEIRA)

As malformações craniofaciais formam um grupo heterogêneo de anomalias congênitas que impactam a estética, funcionalidade e desenvolvimento psicossocial. O Centro de Atenção aos Defeitos da Face do Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (CADEFI), junto ao Projeto Crânio Face, da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), destaca-se no diagnóstico desses pacientes, unindo expertise clínica e recursos genéticos avançados. Entre as causas genéticas dessas anomalias, a síndrome da deleção 22q11.2 (SD22q11.2) é das mais comuns. Caracteriza-se por variabilidade fenotípica, incluindo alterações craniofaciais, cardíacas, imunológicas e neurocomportamentais, detectada por testes genéticos.Avaliar a prevalência de pacientes com malformações faciais acompanhados pelo CADEFI submetidos à triagem genética para a SD22q11.2 e descrever o desfecho diagnóstico observados - proporção de resultados positivos e negativos - e o encaminhamento para sequenciamento de exoma (WES) em casos sem confirmação da deleção.Estudo observacional, retrospectivo, baseado na análise de dados de pacientes do CADEFI cadastrados na plataforma do Projeto Crânio Face, submetidos ao exame de Amplificação Multiplex de Sondas Dependente de Ligação (MLPA) para investigação de SD22q11.2, no período de 2018 a 2025. Em casos negativos, para maiores investigações, é feito o WES.Foram submetidos 42 pacientes à investigação da SD22q11.2. Destes, 24 apresentaram resultado positivo. Os 18 casos restantes foram negativos, sendo 5 encaminhados para análise complementar por WES.A triagem genética para a SD22q11.2 é essencial no diagnóstico de pacientes com anomalias craniofaciais. A identificação precoce da síndrome favorece a implementação de condutas eficazes e direcionamento ao aconselhamento genético. Nos casos negativos, o WES representa uma estratégia diagnóstica complementar imprescindível. A experiência do CADEFI, associado ao Projeto Crânio Face, ilustra a importância de centros especializados em genética médica e reabilitação craniofacial, considerando avanços genéticos e epigenéticos recentes.

Trabalho Científico - Original

Área: Erros Inatos do Metabolismo e Triagem Neonatal

469 - CONSUMPTION OF ULTRA-PROCESSED FOODS AMONG BRAZILIAN PKU PATIENTS

BIANCA FASOLO FRANCESCHETTO (PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS (PPGCM), HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE (HCPA), INSTITUTO NACIONAL DE DOENÇAS RARAS (INRARAS)), IDA VANESSA DOEDERLEIN SCHWARTZ (PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS (PPGCM), HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE (HCPA)), FRANÇOIS MAILLOT (INSTITUTO NACIONAL DE DOENÇAS RARAS (INRARAS)), SORAIA POLONI (UNIVERSITY OF TOURS)

Phenylketonuria (PKU) is an inborn metabolic disorder mainly managed with a low-protein diet and protein substitutes. Ultra-processed foods (UPFs) are associated with obesity and metabolic disorders, raising concerns in PKU diets, which are highly restrictive. Some studies suggest higher incidence of overweight/obesity in PKU patients. To evaluate UPFs consumption in PKU patientsObservational study with a convenience sampling strategy. PKU patients taking phenylalanine-free aminoacid formulas were included. Dietary intake was assessed via 24-hour recall, with UPFs classified using the NOVA system. The total UPF (tUPF) corresponded to the amount of calories coming from metabolic formula (mfUPF) plus the UPF food (fUPF) ingested. Ten participants were included [median age: 21 years (8–34), 5 females, 8 classical, 2 mild PKU, obese= 5, overweight= 1, normal weight= 4]. The median tUPFs was 423.5 kcal/day (178–724), corresponding to 32% (13–52%) of the total calories intake. The median mfUPF was 222 kcal/day (104–414), corresponding to 13.5% (5-35.6%) of total calories, and the median fUPFs was 152 kcal/day (0–490), corresponding to 35.4% (0-12.3%) of total calories. No difference in % of total calories due to tUPF was found between PKU subtypes (p = 0.42). Six patients consumed UPFs foods (margarine, gluten-free bread, chocolate), four consumed only formulas. There is a tendency for a negative correlation between the % calories intake due to tUPF and body weight (r = -0.603, p = 0.065). The study reveals that PKU patients derive a significant portion of their caloric intake from tUPF, however with a smaller but variable contribution from fUPF. These findings highlight UPFs´ role in PKU diets, warranting further research.

Trabalho Científico - Original

Área: Dismorfologia e Displasias Esqueléticas

470 - PERFIL CLÍNICO-ASSISTENCIAL E ADESÃO AO PCDT: CRIANÇAS COM OSTEOGÊNESE IMPERFEITA NO CONTEXTO DO ESTUDO JAV-RARAS NO HUMAP-UFMS CAMPO GRANDE - MS

MARIA JULIA COSTA E SILVA (FAMED/ UFMS), MAYAHA BÁRBARA OLIVEIRA DO NASCIMENTO MACHADO (FAMED/ UFMS), ANA CAROLINA DA SILVA DUTRA (FAMED/ UFMS), ITALO LUPERINI SILVA (FAMED/ UFMS), LIANE DE ROSSO GIULIANI (HUMAP-EBSERH-UFMS/ FAMED UFMS), TÊMIS MARIA FÉLIX (HCPA/ UFRGS)

A Osteogênese Imperfeita (OI) é uma displasia esquelética hereditária rara, com incidência estimada de 1:15.000 a 1:20.000 nascidos vivos, caracterizada por fragilidade óssea, deformidades, baixa estatura, escleras azuladas, dentinogênese imperfeita e perda auditiva. O seu manejo clínico demanda equipe multidisciplinar e acesso a tratamentos como bisfosfonatos intravenosos, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde. O Estudo JAV-RARAS, integrante da Rede Nacional de Doenças Raras, visa compreender a jornada assistencial de pacientes com doenças raras no SUS e mensurar valor em saúde por meio de registros estruturados, como o formulário OI - Adesão ao PCDT, coletado via plataforma REDCap.O objetivo desse estudo foi caracterizar o perfil clínico, terapêutico e de adesão ao PCDT de crianças com OI, utilizando a base de dados do JAV-RARAS, e avaliar a efetividade da coleta padronizada no processo de registro, monitoramento e avaliação assistencial. Estudo de natureza transversal descritivo, com dados secundários de seis crianças com diagnóstico clínico de OI (cinco com tipo III – grave, uma com tipo IV – moderada), com ou sem confirmação molecular. Foram analisadas variáveis clínicas e terapêuticas coletadas com base no formulário “OI - Adesão ao PCDT”, incluindo: tipo clínico, presença de esclera azulada, dentinogênese imperfeita, perda auditiva, número total de fraturas, idade da primeira fratura, mobilidade, uso e início do tratamento com pamidronato, critérios de indicação terapêutica e especialidades envolvidas no cuidado. Todos os pacientes apresentaram início das fraturas no período pré-natal, com múltiplas localizações ósseas envolvidas (membros inferiores, clavículas, costelas). A média foi de 12 fraturas/paciente, com predomínio de crianças com mobilidade restrita ou necessidade de ajuda. Cinco dos seis pacientes estão em uso contínuo de pamidronato, iniciado entre 2018 e 2021, todos com justificativa respaldada nos critérios do PCDT: diagnóstico de fenótipo moderado a grave, <18 anos e/ou 8805,2 fraturas/ano. Um possui confirmação molecular, com mutação no gene COL1A2. Um paciente com OI tipo IV e perda auditiva não está em uso de medicação, embora tenha apresentado duas fraturas no último ano, nesse caso, a ausência de tratamento está ligada à dificuldade da família em manter regularidade no seguimento ambulatorial, o que compromete a continuidade da assistência. As especialidades mais frequentes foram: genética médica, ortopedia, traumatologia e pediatria. A integração entre dados clínicos, protocolos terapêuticos e ferramentas digitais de coleta fortalece a rede de atenção às doenças raras no SUS.

Trabalho Científico - Original

Área: Erros Inatos do Metabolismo e Triagem Neonatal

474 - ACIDEMIA METILMALÔNICA E MORTE SÚBITA NA INFÂNCIA: FREQUÊNCIA DA VARIANTE PATOGÊNICA C.322C>T (P.ARG108CYS) DO GENE MUT EM POPULAÇÃO DO SUL DO BRASIL

MARIANA MARCANO-RUIZ (LABORATÓRIO BRAIN-CENTRO DE PESQUISA EXPERIMENTAL- HCPA/PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR-UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL.), DÉVORA RANDON (PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR-UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL / LABORATÓRIO BRAIN-CENTRO DE PESQUISA EXPERIMENTAL- HCPA.), EMILY DE CONTO (LABORATÓRIO BRAIN-CENTRO DE PESQUISA EXPERIMENTAL- HCPA/PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR-UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL.), JÚLIA NASCIMENTO MENDONÇA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), LARISSA ROSA NAIBERT (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), MARTHA BRAUN DA ROSA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL/ LABORATÓRIO BRAIN-CENTRO DE PESQUISA EXPERIMENTAL- HCPA), BEATRIZ NASCIMENTO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL/LABORATÓRIO BRAIN-CENTRO DE PESQUISA EXPERIMENTAL- HCPA), FERNANDA HENDGES DE BITENCOURT (CENTRO DE PESQUISA CLÍNICA- HCPA.), ELIANA MARIA DE GUADALUPE MARTINEZ BAZÁN (PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR - UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL.), FERNANDA SPERB-LUDWIG (DEPARTAMENTO DE GENÉTICA- UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL/LABORATÓRIO BRAIN-CENTRO DE PESQUISA EXPERIMENTAL- HCPA), IDA VANESSA DOEDERLEIN SCHWARTZ (DEPARTAMENTO DE GENÉTICA- UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL/ SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA-HCPA/LABORATÓRIO BRAIN-CENTRO DE PESQUISA EXPERIMENTAL- HCPA.)

A Morte Súbita Inesperada na Infância (SUDI) é uma das principais causas de óbito em crianças com menos de um ano de idade. Dentre suas possíveis causas estão os Erros Inatos do Metabolismo (EIM), um grupo de doenças genéticas que afetam rotas metabólicas e apresentam alto risco de descompensações fatais, especialmente no período neonatal. Entre eles, destaca-se a Acidemia Metilmalônica (AMM), condição autossômica recessiva que compromete a degradação dos aminoácidos isoleucina, valina, metionina e treonina, resultando no acúmulo de ácido metilmalônico. Apesar da gravidade, a AMM pode ser tratada com intervenção dietética precoce. Uma das variantes associadas à doença é a c.322C>T (p.Arg108Cys), no gene MUT, descrita como a mais frequente em pacientes com AMM em uma região do México. Estudos indicam que essa alteração compromete a função da enzima metilmalonil-CoA mutase, provocando manifestações clínicas graves nos primeiros dias de vida. Essa variante está associada à alta mortalidade neonatal e a casos não diagnosticados de SUDI em países onde a condição não é incluída na triagem neonatal.Diante do potencial impacto clínico da variante e da ausência de dados sobre sua frequência em outras populações, este estudo tem como objetivo investigá-la em uma amostra da população geral do Rio Grande do Sul (RS), a fim de compreender sua possível relevância na etiologia de casos não diagnosticados de SUDI no país.Foi utilizada uma amostra representativa da população saudável do RS, composta por 800 indivíduos recrutados por conveniência no Banco de sangue do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. O DNA genômico foi extraído de amostras de sangue total. A genotipagem foi realizada por PCR em tempo real (qPCR), com sondas alelo-específicas TaqMan, utilizando o sistema QuantStudio 3 (Thermo Fisher).A análise por qPCR dos indivíduos da amostra não identificou a presença da variante patogênica c.322C>T no gene MUT.Embora a variante c.322C>T não tenha sido identificada nesta amostra, os resultados não excluem sua presença em outras regiões do país. A ausência recorrente de variantes patogênicas investigadas reforça a importância de ampliar o escopo do estudo para amostras de outras regiões do Brasil, visando obter uma estimativa mais representativa da frequência dessas variantes na população brasileira e sua possível associação com casos não diagnosticados de SUDI.

Trabalho Científico - Relato de Caso

Área: Cardiogenética

475 - SUSPEITA PRÉ-NATAL DE ESCLEROSE TUBEROSA DEVIDO PRESENÇA DE RABDOMIOMAS EM ECOCARDIOGRAMA FETAL: RELATO DE DOIS CASOS, COM CONFIRMAÇÃO PÓS-NASCIMENTO

VICTOR GABRIEL SILVA FREIRE (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE), GABRIEL DA COSTA KUHN (UNIVERSIDADE TIRADENTES), GUSTAVO FIGUEIREDO PASSOS (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE), JOANA DARC OLIVEIRA DOS SANTOS (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE), LUIZA OLIVEIRA MORAES MORAES COELHO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE), MARIANA ARAÚJO BEZERRA GOMES (CENTRO ESPECIALIZADO EM REABILITAÇÃO TIPO IV), MARÍLIA GIOVANNA SOUSA CHAGAS (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE), POLLYANA ANDREZA RIBEIRO DOS SANTOS (CENTRO ESPECIALIZADO EM REABILITAÇÃO TIPO IV), EMERSON DE SANTANA SANTOS (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE)

Rabdomiomas são os tumores cardíacos fetais mais comuns, constituindo 60 a 86% dos casos. Localizam-se, em número variável, no miocárdio, preferencialmente no septo interventricular e na parede livre atrial ou ventricular. Sua associação mais importante é com a Esclerose Tuberosa (ET), uma doença genética rara, autossômica dominante que decorre da inativação dos genes supressores tumorais TSC-1 ou TSC-2. A suspeita diagnóstica no pré-natal se dá através do ecocardiograma fetal e para diagnóstico definitivo exige um dos seguintes achados: identificação de uma mutação patogênica de TSC1 ou TSC2 ou duas características maiores ou 1 característica maior com 8805, 2 características menores.Relato do Caso 1: Recém-nascida, M.V.S.S., sexo feminino, 8 dias de vida, encaminhada ao ambulatório de Genética Médica com suspeita de ET por apresentar rabdomiomas em ecocardiograma fetal. Ao exame físico, observamos hemangiomas, manchas hipocrômicas no tronco e placas hipocrômicas rugosas, medindo 3x2 cm, (placas de Chagrém). US transfontanelar mostrou nódulos subependimários, US de Abdome Total (USAT) identificou cistos renais bilaterais e angiomiolipomas. Ecocardiograma após o nascimento confirmou os rabdomiomas. Teste genético detectou a variante patogênica c.724dup p.(Thr242Asnfs*96), em heterozigose, no exon 8 do gene TSC2. Relato do Caso 2: Lactente, B.L.S., 7 meses, sexo masculino, encaminhado para investigação por suspeita de ET devido aos rabdomiomas em ecocardiograma fetal. Ao exame físico, apresentava máculas e manchas acrômicas de tamanhos variados e contornos irregulares em todo o corpo. US transfontanelar demonstrou dilatação dos ventrículos supratentoriais com nódulos subependimários periventriculares. Rabdomiomas confirmados por ecocardiograma pós-natal. USAT apresentou nódulo lobulado com áreas císticas de permeio. Teste genético detectou duplicações de significado incerto (chr16:2048586-2062016dup), em heterozigose, nos éxons 2 a 12 do gene TSC2.

Trabalho Científico - Original

Área: Dismorfologia e Displasias Esqueléticas

478 - DEFEITOS DE PAREDE ABDOMINAL (ONFALOCELE E GASTROSQUISE) NUM SERVIÇO DE REFERÊNCIA AO LONGO DE 30 ANOS.

ANA MONDADORI DOS SANTOS (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS E FACULDADE SÃO LEOPOLDO MANDIC), CAROLINA ARAUJO MORENO (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS), DENISE PONTES CAVALCANTI (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS)

Onfalocele e gastrosquise (ONFL e GAST) constituem os principais defeitos de parede abdominal (DP), no entanto, as características clínico-epidemiológicos locais são praticamente inexistentes. O grupo de Genética Perinatal (GenPeri) da UNICAMP abriga um registro sistemático de defeitos congênitos ao longo de 30 anos que permite um estudo clínico e epidemiológico desses defeitos. Avaliar características clínico-epidemiológicas locais de uma série de indivíduos com DP com destaque clínico para os malformados múltiplos.Foram avaliados retrospectivamente uma série de recém-nascidos/fetos com DP avaliados pela GenPeri entre 1989-2020. Todos os registros (clínico e iconográfico) desses indivíduos foram reavaliados e as principais variáveis epidemiológicas analisadas com o programa SPSS. Dos 281 indivíduos identificados (143 ONFL e 138 GAST), as principais características epidemiológicas mostraram desvio da razão de sexo em ambos os grupos (ONFL =1,07 e GAST =0,85), predomínio de nativivos entre as GAST (94%), cuja maioria destes receberam alta vivos (78%), ao contrário, no grupo das ONFL, 75% eram nativivos e entre estes, apenas 28% tiveram alta vivos. Entre outras características epidemiológicas ressaltam-se que: a idade materna foi elevada no grupo das ONFL (mediana =28,5 anos) e baixa no grupo das GAST (mediana =19 anos) (p=0,001), houve mais doenças agudas na gestação das GAST (p=0,04), e mais sangramento vaginal na gestação das ONFL (p=0,02). Na quase totalidade dos indivíduos com GAST (98,5%), esse defeito era isolado, enquanto no grupo das ONFL, a maioria dos indivíduos (68%) apresentava múltiplas malformações (MMFs). As principais malformações (MFs) observadas nesse grupo, em ordem de frequência, foram as cardiopatias, as MFs do SNC e as MFs geniturinárias. Ainda nesse grupo, a maioria dos indivíduos apresentava uma síndrome conhecida: 29 aneuploidias (14 com T18, 12 com T13, uma T8-mosaico e uma T21), 13 condições monogênicas/outra etiologia gênica (10 com S. de Beckwith-Wiedemann, duas displasias esqueléticas [SRP-III e D. de Debuquois], uma síndrome de Kagami Ogata), 19 síndromes/complexo sem etiologia definida (16 com Complexo OEIS, uma com Complexo Limb-body-wall, uma com Associação Schisis, e uma com síndrome da Desorganização). Entre os 26 indivíduos restantes, 13 apresentavam apenas uma outra MF associada.Além de ratificar dados epidemiológicos conhecidos como idade materna como principal fator de risco em ambos os DP, essa série de casos ainda mostra um expressivo número de diagnósticos indefinidos, talvez parcialmente explicado pela falta de exames mais sofisticados.

Trabalho Científico - Original

Área: Genética Comunitária e Saúde Pública

480 - PERCEPÇÃO DE SAÚDE EM DOENÇAS RARAS NO HUMAP- CAMPO GRANDE (MS): DADOS DO JAV-RARAS COM BASE NO EQ-5D-3L

MARIA JULIA COSTA E SILVA (FAMED/ UFMS), MAYAHA BÁRBARA OLIVEIRA DO NASCIMENTO MACHADO (FAMED/ UFMS), ANA CAROLINA DA SILVA DUTRA (FAMED/ UFMS), ITALO LUPERINI SILVA (FAMED/ UFMS), LIANE DE ROSSO GIULIANI (HUMAP-EBSERH-UFMS/ FAMED UFMS), TÊMIS MARIA FÉLIX (HCPA/ UFRGS)

O projeto Rede Nacional de Doenças Raras (RARAS) é um estudo multicêntrico que objetiva mapear as pessoas com doenças raras no Brasil. Como parte desse projeto tem-se o JAV-RARAS que tem finalidade de compreender a Jornada Assistencial de Valor. Dentre os instrumentos utilizados na avaliação, destaca-se o questionário EQ-5D-3L, que mensura a qualidade de vida relacionada à saúde por meio de 5 dimensões: mobilidade, cuidados pessoais, atividades habituais, dor/desconforto e ansiedade/depressão. Cada dimensão possui 3 níveis de gravidade: sem problemas, alguns problemas e problemas graves. O instrumento inclui uma escala visual analógica (VAS), que varia de 0 a 100, utilizada para autoavaliação do estado geral de saúdeEsse trabalho é descritivo e transversal. No HUMAP-Campo Grande o projeto RARAS tem aprovação CAAE 33970820.0.3119.0320.Constata-se que 14 pacientes foram incluídos no JAV e eles ou seus responsáveis responderam ao questionário EQ-5D-3L. Desses, 6 com diagnóstico de osteogênese imperfeita (OI), 1 de mucopolissacaridose (MPS) tipo IV-A, 3 de MPS tipo VI, 1 de MPS tipo VII, 2 de doença de Pompe (DP) e 1 de distrofia muscular de Duchenne (DMD). A mediana das pontuações na VAS (0 pior a 100 melhor), foi de 97,5 para OI, 70 para MPS, 65 para DP e 80 para DMD. Na análise dos índices com base na escala brasileira do EQ-5D-3L a mediana do índice para os pacientes com osteogênese imperfeita foi de 0,478 (0,192 e 0,934), para MPS, 0,353 (0,296 a 0,866), DP 0,252 (0,113 a 0,391), e DMD 0,349.Logo, os dados obtidos reforçam a utilidade do EQ-5D-3L para mensurar a qualidade de vida entre pessoas com doenças raras e fornecem subsídios importantes para o planejamento de políticas públicas e desenvolvimento de estratégias de cuidado mais adequadas às particularidades de cada condição.

Trabalho Científico - Original

Área: Nefrogenética

482 - ANÁLISE MOLECULAR DO GENE GLA EM INDIVÍDUOS COM SUSPEITA CLÍNICA DE DOENÇA DE FABRY: EXPERIÊNCIA DE UM SERVIÇO DE ATENÇÃO A DOENÇAS RARAS NO ESTADO DE SANTA CATARINA.

JULIANA LEAL ROCHA (SERVIÇO DE ATENÇÃO A DOENÇAS RARAS - ASSOCIAÇÃO RENAL VIDA), EMMANUELLE DE ARAUJO EWALD (SERVIÇO DE ATENÇÃO A DOENÇAS RARAS - ASSOCIAÇÃO RENAL VIDA), ISABELLA PEREIRA BENVENUTTI (FURB - UNIVERSIDADE REGIONAL DE BLUMENAU), SARA DUARTE MACHADO (FURB - UNIVERSIDADE REGIONAL DE BLUMENAU), ROBERTO BENVENUTTI (SERVIÇO DE ATENÇÃO A DOENÇAS RARAS - ASSOCIAÇÃO RENAL VIDA), MIREILLE CAROLINE SILVA DE MIRANDA GOMES (SERVIÇO DE ATENÇÃO A DOENÇAS RARAS - ASSOCIAÇÃO RENAL VIDA), JERRY SCHMITZ (SERVIÇO DE ATENÇÃO A DOENÇAS RARAS - ASSOCIAÇÃO RENAL VIDA)

A Doença de Fabry (DF) é uma doença rara e multissistêmica causada pela deficiência/ausência da enzima alfa-galactosidase A (945,GAL-A), a qual resulta no acúmulo lisossomal progressivo de globotriaosilceramida (Gb3) e de seu metabólito globotriaosilesfingosina (liso-GL3) nas células do endotélio vascular de vários órgãos. A deficiência da 945,GAL-A é decorrente de variantes patogênicas no gene GLA, localizado no cromossomo X. O diagnóstico definitivo de DF é confirmado pela presença de uma variante patogênica/provavelmente patogênica (P/LP) no gene GLA e/ou pela deficiência da 945,GAL-A.Determinar a frequência de variantes germinativas no gene GLA em pacientes/familiares com suspeita de DF encaminhados para aconselhamento genético a um serviço de doenças raras de Blumenau/SC. Estudo retrospectivo baseado em um banco de dados anonimizado de pacientes e familiares atendidos entre setembro/2023 e outubro/2024. Foram analisados dados do teste genético, atividade da 945,GAL-A, Liso-Gb3, idade ao teste e sexo.A amostra incluiu 9 pacientes (probandos) e 11 familiares com suspeita de DF, sendo 8 homens e 12 mulheres, com mediana de idade ao teste de 46,5 anos. Foram identificadas 8 diferentes variantes no gene GLA, sendo 5 classificadas como P/LP e 3 como variante de significado incerto (VUS). Dessas variantes, 7 eram missense e 1 nonsense. Nenhuma das variantes P/LP foi compartilhada entre as famílias, e 4 delas investigadas — N215S, I303N, Y365X, L180F — foram identificadas em 5 de 5, 2 de 2, 1 de 1 e 1 de 3 dos familiares testados, respectivamente. Todas foram correlacionadas com baixa atividade da 945,GAL-A e/ou com acúmulo de Liso-Gb3.Os achados reforçam a heterogeneidade genotípica da DF e contribuem para a caracterização de variantes no gene GLA na população brasileira, fortalecendo o diagnóstico, o aconselhamento genético familiar e o tratamento personalizado da DF.

Trabalho Científico - Original

Área: Genética Comunitária e Saúde Pública

484 - EFEITO DA HIDROXIUREIA NA EXPRESSÃO DIFERENCIAL DE MICRORNAS E NOS NÍVEIS DE HEMOGLOGINA FETAL EM PACIENTES COM ANEMIA FALCIFORME: REVISÃO SISTEMÁTICA

KETHELYN LARISSA APARECIDA REZENDE SOARES (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS), KARWHORY WALLAS LINS DA SILVA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS), RAHYSSA RODRIGUES SALES (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS), MARCELO RIZZATTI LUIZON (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS)

A anemia falciforme (AF) é uma doença monogênica homozigota recessiva, que leva à formação da hemoglobina falciforme (HbS). A hidroxiureia (HU) é o fármaco mais utilizado no tratamento das doenças falciformes (DF), especialmente pela capacidade de aumentar os níveis de hemoglobina fetal (HbF), que promove melhoria no quadro clínico dos pacientes. Entretanto, existe grande variabilidade na resposta clínica dos pacientes que fazem o uso de HU e seus níveis de HbF são altamente variáveis. O mecanismo molecular de ação da HU na indução de HbF não está totalmente esclarecido, mas a regulação via microRNAs (miRNAs) parece contribuir para a variabilidade.Foi conduzida uma revisão sistemática no intuito de selecionar estudos primários que identificaram miRNAs diferencialmente expressos pela HU em pacientes com AF, bem como sua associação com o aumento dos níveis de HbF.Foram seguidas as recomendações do Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, com resultados reportados de acordo com o PRISMA 2020 e com busca nas bases de dados Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE)/Public Access of MEDLINE (PubMED), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL), Excerpta Medica Database (EMBASE), Scopus e Web of Science.Na busca foram obtidos 64 artigos, posteriormente selecionados estudos que tinham como população de estudo indivíduos obrigatoriamente homozigotos para AF, que estivessem em algum momento do estudo sob o uso de HU e os níveis de HbF e miRNAs após o uso do fármaco deveriam ser mensurados. Por fim, 4 estudos originais foram incluídos, em seguida foi realizada a extração de dados dos estudos e análise dos miRNAs encontrados, seis miRNAs em sobreposição entre dois ou mais estudos: miR-29a, miR-148a, miR-130b, miR-494, miR-210 e miR-223 foram identificados como diferencialmente expressos, seja super ou hipo expressos, nas amostras dos indivíduos após o uso de HU.Os dados da literatura indicam que miRNAs diferencialmente expressos em indivíduos com AF sob uso de HU podem contribuir para a variabilidade da resposta da HbF em pacientes com AF, mas ainda não são suficientes para respaldar essa associação. Devido à heterogeneidade dos estudos primários e à não utilização de métodos estatísticos de ajuste das análises para os fatores de confusão intrínsecos e extrínsecos aos pacientes, ainda não é possível inferir se existe valor prognóstico dos miRNAs diferencialmente expressos em pacientes com AF tratados com HU.

Trabalho Científico - Original

Área: Tecnologias Ômicas

486 - DIAGNOSTIC PERFORMANCE OF WHOLE GENOME SEQUENCING VERSUS LONG-READ SEQUENCING FOR REPEAT EXPANSION DISORDERS: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

MARIA INEZ DACOREGIO (UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO - FMUSP), GIOVANNA GIOVACCHINI (FACULDADE DE MEDICINA DO ABC), MATHEUS CASTRO (UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO - FMUSP), ALEXANDRE CHAVES FERNANDES (UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO - FMUSP), HELOÍSA AUGUSTA CASTRALLI (UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO - FMUSP), RAFAEL AVELAR MACHADO (UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO - FMUSP), GIULIA ZOCCOLI BUENO (UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO - FMUSP), MARIANA SIEMANN (UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO - FMUSP), DÉBORA BERTOLA (UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO - FMUSP), CHONG AE KIM (UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO - FMUSP), PAULO ZATTAR RIBEIRO (FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO - USP RP)

Repeat expansion disorders represent a major diagnostic challenge, particularly when expansions occur in intronic or non-coding regions. Short-read sequencing technologies, such as Whole Genome Sequencing (WGS), often fail to detect certain pathogenic tandem repeat expansions, especially in genes like RFC1, ATXN3, and CNBP. Long-read sequencing (LRS) technologies, including Oxford Nanopore and PacBio, offer the ability to read long and complex repetitive regions, potentially improving diagnostic yield in this context.To compare the diagnostic performance of WGS and LRS in the detection of repeat expansion disorders through a systematic review and meta-analysis.We conducted a systematic search of PubMed and Scopus up to June 2025. Eligible studies included original research using WGS or LRS in individuals clinically suspected of having repeat expansion disorders. Outcomes included diagnostic yield (proportion of molecular diagnoses) and odds ratio (OR) comparing technologies. Meta-analyses were performed using random-effects models (DerSimonian–Laird method) with the meta and ggplot2 packages in R.A total of 14 studies involving 30,500 individuals were included. The pooled diagnostic yield was 8% for WGS (95% CI: 5–12%, I^2 = 77%) and 53% for LRS (95% CI: 35–71%, I^2 = 98%), favoring long-read technologies. In five gene-matched studies, the pooled odds ratio for molecular diagnosis using LRS over WGS was 19.53 (95% CI: 3.92–97.31, I^2 = 84%), with individual ORs ranging from 4.2 to 32.5. This superiority was consistently observed in genes such as RFC1, ATXN3, and SAMD12. Log-scale forest plots highlighted the magnitude and consistency of this diagnostic advantage.Long-read sequencing provides significantly higher diagnostic yield than short-read WGS for repeat expansion disorders. Its clinical implementation may reduce the diagnostic odyssey and improve precision care for individuals with suspected expansion-mediated diseases.

Trabalho Científico - Original

Área: Genética Comunitária e Saúde Pública

489 - FATORES ASSOCIADOS À PERCEPÇÃO DE SUPORTE SOCIAL E AO ACESSO À SAÚDE EM INDIVÍDUOS COM DOENÇAS GENÉTICAS RARAS

MARIA EDUARDA VARELA CAVALCANTI SOUTO (UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO GRANDE DO NORTE), KARLA REGINA FIGUEIRÔA BATISTA (UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO GRANDE DO NORTE), ALEXANDRE CHAVES FERNANDES (UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO GRANDE DO NORTE), FERNANDO LIBERALINO FERNANDES (UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO GRANDE DO NORTE), GABRIEL HENRIQUE FERNANDES DE MEDEIROS (ANÁLISES LABORATÓRIO), ANDRÉA SILVA MOTTA SANTOS DA SILVA (ASSOCIAÇÃO DE MUCOPOLISSACARIDOSES E DOENÇAS RARAS DO RN), LARA YANNE ARAÚJO DE MEDEIROS FERNANDES (FACULDADE DE ENFERMAGEM NOVA ESPERANÇA DE MOSSORÓ), CHRISTIANE MEDEIROS BEZERRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO NORTE), MAYZA CRISTINE OLIVEIRA FREITAS (UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO GRANDE DO NORTE), THALES ALLYRIO ARAÚJO DE MEDEIROS FERNANDES (UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO GRANDE DO NORTE)

Apesar dos avanços em políticas públicas, o acesso aos serviços de saúde e o suporte social para pessoas com doenças genéticas raras (DGR) ainda representam desafios no Brasil. Compreender a percepção desses pacientes é essencial para subsidiar o planejamento de ações mais efetivas em saúde pública.Avaliar fatores associados à percepção de acesso à saúde e suporte social entre pacientes com DGR no estado do Rio Grande do Norte (RN).Foi conduzido um estudo observacional, descritivo, transversal e quantitativo. Indivíduos com DGR residentes no RN foram recrutados por amostragem não probabilística do tipo “snowball”, mediante autorização prévia. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa institucional (CAAE: 5194421.8.0000.5294). A percepção dos participantes foi avaliada por meio da Escala PASSS (Percepção do Acesso à Saúde e Suporte Social em Acometidos por Doenças Raras). Foram comparadas as médias do escore PASSS entre pacientes com e sem acesso a medicamentos específicos fornecidos pelo SUS. Também foram avaliadas correlações de Pearson entre o escore PASSS e escolaridade e renda familiar.A amostra foi composta por 152 indivíduos com DGR residentes no RN. A média do escore PASSS foi de 49,7% (IC 95%: 46,6–52,8) entre os que tinham acesso a medicamentos pelo SUS, e de 40,6% (IC 95%: 38,0–43,2) entre os que não tinham. As menores médias de escore foram observadas em Doença de Fabry (19,08%, N=1), Distrofia Muscular de Duchenne (36,28%, N=63) e AME tipo 1 (40,62%, N=8). As maiores foram em Distrofia Muscular LAMA2 (72,37%, N=1), Síndrome de Berardinelli (62,69%, N=10) e Fibrose Cística (62,28%, N=6). A correlação entre escolaridade e escore PASSS foi positiva e significativa (Rho=0,276, p<0,001), enquanto a correlação com a renda familiar foi fraca e não significativa (Rho=0,1149, p=0,159).A percepção de acesso à saúde é maior entre os pacientes com medicamentos específicos disponíveis pelo SUS e maior escolaridade. Doenças com linhas de cuidado estruturadas apresentam melhores indicadores de percepção. Estudos em maior escala são necessários para mapear de forma mais abrangente o perfil de acesso à saúde dessa população.

Trabalho Científico - Original

Área: Tecnologias Ômicas

490 - DIFFERENTIAL CELL-CELL COMMUNICATION NETWORKS IN ANTI-PD-1 RESPONSIVENESS BETWEEN ER+ AND TNBC BREAST CANCER SUBTYPES

CLAYTON VOIDELO MACHADO (DEPARTAMENTO DE GENÉTICA - UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), PATRÍCIA SAVIO DE ARAÚJO SOUZA (DEPARTAMENTO DE GENÉTICA - UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), DANIEL DE LIMA BELLAN (DEPARTAMENTO DE GENÉTICA - UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), CAROLINA MATHIAS (DEPARTAMENTO DE GENÉTICA - UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Immune Checkpoint Inhibitor (ICI) therapy is approved only for triple-negative breast cancer (TNBC) with a “hot” tumor microenvironment (TME), presenting high tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) and PD-1/PD-L1 expression. Emerging evidence suggests luminal (ER+) subtypes may also be responsive.Given ER+ patients typically have fewer TILs, investigating their response mechanisms is crucial for identifying biomarkers. We analyzed scRNA-seq data from responsive patients post-anti-PD-1 Pembrolizumab treatment to identify distinct cell signaling pathways in ER+ (n=3) and TNBC (n=5) responders using CellChat v2 in R v.4.4.1.We inferred intercellular communication networks, revealing TNBC had slightly higher total interaction number (TNBC=369, ER+=300) and mean interaction strength (TNBC=11.413, ER+=11.007), but qualitative differences were more prominent. The TNBC group displayed stronger differential interactions, notably between cancer-associated fibroblasts (CAFs) and myeloid/T/B/mast cells, as well as between myeloid cells and endothelial cells, and cancer cells and CAFs. In contrast, the ER+ group showed a higher number and strength of T-cell interactions with B/mast cells, and endothelial cell interactions with cancer cells and CAFs, albeit with generally weaker overall engagement. Assessing sender/receiver strengths revealed myeloid cells and CAFs in TNBC had higher sending and receiving capacities, respectively, compared to ER+. Tumor cells showed higher sender strength in ER+. The overall information flow comparison revealed distinct signaling patterns: the ER+ group uniquely activated ANGPT (CAFs/endotelial cells), IGF (all except mast/B/T cells), EDN (CAFs/endotelial cells) and SLIT (CAFs). In contrast, the TNBC group exhibited exclusive or predominantly higher activity in pathways such as CTSG (myeloid/mast cells), APRIL (myeloid/dendritic/B cells), TNF (all except tumor/mast cells), BAFF (CAFs and myeloid/dendritic/B cells), EGF (CAFs, mast/dendritic cells), TGFb (all cells except mast/tumor cells) and SPP1 (all cells, only myeloid cells secreted). Notably, MK information flow was much higher in TNBC, while GALECTIN showed slightly higher relative flow in ER+ (all cells interacts with both pathways in both groups). Word cloud analysis of enriched pathways (logFC8805,0.05) highlighted MDK gene (upregulated in ER+) and SPP1 (downregulated in ER+). Our findings demonstrate substantial differences in TME communication networks between responsive ER+ and TNBC patients, suggesting distinct active pathways lead to an immunotherapy-permissive TME in each subtype. Response to anti-PD-1 may depend on specific pathway activation rather than global interaction quantity, offering novel treatment targets for breast cancer subtypes.

Trabalho Científico - Original

Área: Neurogenética e Transtornos do Neurodesenvolvimento

491 - TROFINETIDE FOR RETT SYNDROME: SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS OF RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS

CAINÃ RODRIGUES (FACULDADE DE MEDICINA UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ), ANNA LUIZA BRAGA ALBUQUERQUE (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS), GIOVANNA GIOVACCHINI (FACULDADE DE MEDICINA DO ABC), MARIA INEZ DACOREGIO (MEDICAL GENETICS RESIDENCY / DEPARTMENT OF MEDICAL GENETICS UNIVERSITY OF SÃO PAULO - HC FMUSP), BRENO BOPP ANTONELLO (FRANCISCAN UNIVERSITY), PAULO VICTOR ZATTAR RIBEIRO (HCFMRP USP)

Rett syndrome is a debilitating neurodevelopmental disorder primarily affecting females, characterized by a period of normal development followed by regression of acquired skills, typically between 6 and 18 months of age. Trofinetide, a synthetic tripeptide, has emerged as a promising therapeutic agent for RS, demonstrating potential to mitigate the core symptoms of the disease.This systematic review and meta-analysis aims to provide an updated assessment of the efficacy and safety of trofinetide in the treatment of Rett syndrome, based on evidence from randomized controlled trials.We systematically searched the EMBASE, PubMed, and Cochrane databases to identify randomized controlled trials comparing trofinetide versus placebo in patients with RS for a duration of 12 weeks. The primary outcome measures evaluated were the scores on the Rett Syndrome Behaviour Questionnaire (RSBQ) and Clinical Global Impression scale (CGI-I), as well as adverse events. Heterogeneity was assessed using I^2 analysis, and all statistical analyses were performed using R software version 4.3.2 and a random-effects model.Our meta-analysis included data from 4 RCTs, encompassing a total of 448 patients with Rett syndrome. Trofinetide treatment was associated with statistically significant improvements in scores on the RSBQ (MD 2.78 , 95% CI 1.20-4.3, p<0.0001, I2 = 97,5%) and CGI-I (MD 0.27, 95% CI 0.09-0.45, p<0.0001, I2 = 98.7%), indicating a positive impact on both behavioral and overall clinical status. About adverse events such as diarrhea (RR 2.50, 95% CI 0.72-8.67, p<0.0001, I2 = 96.8%), vomiting (RR 1.10, 95% CI 0.48-2.52, p>0.01, I2 = 81%), pyrexia (RR 1.31, 95% CI 0.79-2.18, p = 0.5965, I2 = 0%) and irritability (RR 3.36, 95% CI 0.93-12.1, p = 0.3677, I2 = 0,1%) were more frequent in the trofinetide group than in the placebo group.Trofinetide has demonstrated a significant improvement in the primary symptoms of Rett syndrome, as evidenced by statistically significant improvements in RSBQ and CGI-I scores. While adverse events appear more frequent, none of them were statistically significant in comparison to the placebo with trofinetide, and they are generally manageable. Further research is needed to assess the long-term and age-dependent effects.

Trabalho Científico - Original

Área: Tecnologias Ômicas

494 - LNCRNAS AS POTENTIAL BIOMARKERS IN ER+ BREAST CANCER MACROPHAGES IN ANTI-PD-1 RESPONSE

CLAYTON VOIDELO MACHADO (DEPARTAMENTO DE GENÉTICA - UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), THALITA MARIA DO NASCIMENTO (DEPARTAMENTO DE INFORMÁTICA - UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), CAROLINA MATHIAS (DEPARTAMENTO DE GENÉTICA - UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Immune checkpoint inhibitor (ICI) therapy is currently approved only for triple-negative breast cancer (TNBC), a subtype considered immunologically ´hot´ due to high tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) and PD-1/PD-L1 expression. However, emerging evidence suggests that luminal (ER+) tumors, traditionally classified as ´cold´, may also exhibit responsiveness. Although presenting fewer TILs than TNBC, ER+ tumors have other important immune cells in the tumor microenvironment (TME) that act in response to ICIs targeting the PD-1/PD-L1 pathway. Tumor-associated macrophages (TAMs) comprise approximately 50% of the cells in the TME in breast cancer, and exhibit high PD-L1 expression. Polarized macrophage phenotypes are of immunotherapeutic relevance, with M1 being associated with an antitumor effect and M2 being associated with an immunosuppressive effect. Long non-coding RNAs (lncRNAs) are a potential class of biomarker as they display a highly tissue-specific expression and are involved in various regulatory functions in cancer. They are characterized by having more than 500 nucleotides and poor coding potential.Considering TAMs can affect response to anti-PD-1/anti-PD-L1 immunotherapy, it is important to investigate the potential molecular mechanisms involved in treatment effectiveness of regulating molecules such as lncRNAs. We evaluated the in silico lncRNAs´ differential expression in monocytes/macrophages populations in a public scRNA-Seq data of ER+ breast cancer patients post-treatment with anti-PD-1 Pembrolizumab (n=15), divided into responders (“E”, n=3) and non-responders (“NE”, n=12). The analysis was performed using Seurat v5 package in R (v 4.4.0), comparing E vs NE gene expression.We found that responsive patients have upregulated expression (average log2FC>1 and p-value adjusted<0.05) of 5 lncRNAs, being listed: INHBA-AS1, LINC00937, LINC01679, MUC20-OT1, USP30-AS1. In contrast, two lncRNAs were downregulated (average log2FC<1 and p-value adjusted<0.05) in the E group: GAPLINC and LINC01094.Those findings indicate lncRNAs have a potential role associated with macrophages responsiveness to anti-PD-1 treatment in ER+ subtype of breast cancer, suggesting that further studies of their regulatory mechanisms can highlight them as potential response biomarkers.

Trabalho Científico - Relato de Caso

Área: Neurogenética e Transtornos do Neurodesenvolvimento

495 - SAÚDE BUCAL NAS MUCOPOLISSACARIDOSES TIPO II (SÍNDROME DE HUNTER): RELATO DE CASO

AMANDA DOO BITTENCOURT (COMISSÃO INTERSETORIAL DE SAÚDE BUCAL CESRJ E CONSELHO REGIONAL DE ODONTOLOGIA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO), GABRIELE GOMES PARAJARA (COMISSÃO INTERSETORIAL DE SAÚDE BUCAL DO CONSELHO ESTADUAL DE SAÚDE DO RIO DE JANEIRO E ASSOCIAÇÃO DE APOIO AOS CUIDADORES E PESSOAS COM DOENÇAS RARAS CUIDA DOS RAROS)

A Síndrome de Hunter (MPS II) é uma doença genética rara que causa acúmulo de GAGs, afetando tecidos e órgãos, inclusive estruturas craniofaciais e orais. Suas manifestações incluem dismorfismos faciais, macroglossia, malformações dentárias, respiração oral crônica, atraso no desenvolvimento e limitação articular, impactando a saúde bucal e a qualidade de vida. Devido à raridade e complexidade da MPS II, a literatura sobre manejo odontológico é limitada. Relatos de casos clínicos são cruciais para ilustrar a diversidade das alterações e os desafios práticos enfrentados por dentistas. Este trabalho visa, portanto, aprofundar o conhecimento e fornecer perspectivas práticas sobre o reconhecimento e o manejo adaptado das manifestações orais na Síndrome de Hunter, reforçando a necessidade de uma abordagem humanizada e multidisciplinar.As imagens de um paciente de 5 anos com MPS II revelam precocemente os impactos da doença na dentição decídua: espaçamento irregular, apinhamento e atraso na erupção. Essas alterações iniciais ressaltam a urgência da intervenção odontológica precoce para mitigar problemas futuros e gerenciar o acúmulo de GAGs nas estruturas orofaciais. Já o caso de um adolescente de 15 anos, com dentição mista, demonstra a progressão impactante das deformidades orofaciais severas. As fotos expõem uma realidade clínica desafiadora: dentes com formatos atípicos e desalinhamento acentuado, que comprometem drasticamente a estética, a função mastigatória e até a absorção de nutrientes. A dentição permanente escancara a magnitude dos problemas crônicos: má oclusão severa e dificuldades extremas de higiene que se agravam com o tempo. Esses achados reforçam urgentemente a necessidade de cuidados odontológicos altamente especializados e contínuos ao longo da vida do paciente. O manejo transcende a rotina convencional, exigindo um planejamento terapêutico complexo e de longo prazo para atenuar a dor, preservar a função e melhorar a qualidade de vida.

Trabalho Científico - Original

Área: Erros Inatos do Metabolismo e Triagem Neonatal

498 - TESTAGEM MOLECULAR NA TRIAGEM NEONATAL: A PROPOSTA DE UM EXAME E A REVISÃO DOS PRIMEIROS 100 CASOS SEQUENCIADOS EM UM LABORATÓRIO PRIVADO BRASILEIRO.

RODRIGO AMBROSIO FOCK (OLLIN ANÁLISES GENÔMICAS), GIL MONTEIRO NOVO FILHO (OLLIN ANÁLISES GENÔMICAS), YANCA GASPARINI DE OLIVEIRA (OLLIN ANÁLISES GENÔMICAS), AMOM MENDES DO NASCIMENTO (OLLIN ANÁLISES GENÔMICAS), RICARDO COLETO XISTO DE SOUSA (OLLIN ANÁLISES GENÔMICAS), LILIANE NASCIMENTO DE OLIVEIRA (OLLIN ANÁLISES GENÔMICAS), CAROLINA BARBOSA (OLLIN ANÁLISES GENÔMICAS), RENE PIMENTA (OLLIN ANÁLISES GENÔMICAS)

A triagem neonatal permite diagnóstico pré-sintomático de doenças tratáveis, a partir de amostra de sangue em papel filtro. A aplicação do sequenciamento de nova geração (NGS) nos programas de triagem neonatal (PTN), começa a ser postulado por grupos que atuam com triagem neonatal, contudo a sua PTN gera desafios éticos, legais, sociais, de interpretação de variantes, de infraestrutura adequada e da escolha de quais genes serão analisados considerando os princípios da triagem.Apresentamos a proposta de um teste molecular para ser utilizado na triagem neonatal considerando posicionamento de grupos que atuam no tema. Avaliamos os dados de uma coorte de 100 casos sequenciados em laboratório de análises genômica que oferece o teste molecular na saúde suplementar.Realizada revisão da literatura no pubmed buscando “molecular newborn screening”, selecionados artigos de interesse que foram avaliados por médico geneticista e desenhado um teste de triagem levando em consideração o consenso entre as doenças e genes relevantes propostos nos artigos. Tal produto foi disponibilizado em contexto de saúde suplementar e após 1 ano foi analisado os dados de 100 casos que realizaram o teste.Avaliados os estudos americanos GUARDIAN Study, BabySeq, BeginNGS e Early Check, os europeus Generation Study, Baby Detect, Screen4Care, PERIGENOMED e o australiano BabyScreen+. As principais doenças consideradas por esses grupos para um teste de triagem neonatal foram revisadas e incluídas em um teste genético para ser utilizado no contexto de triagem neonatal, com um total de 600 genes. Entre os grupos de doenças incluídas se destacam os Erros Inatos do Metabolismo, Erros Inatos da Imunidade, Síndromes Dismorfológicas e Doenças Hematológicas. O teste foi realizado em 100 crianças, com consentimento dos responsáveis, todas menores de 1 ano, em uma proporção de 55 meninas e 44 meninos. 11 casos tiveram resultado positivo, com 5 crianças apresentando variantes patogênicas em G6PD, sendo 1 em hemizigose, 1 em homozigose e 3 com 2 variantes em heterozigose, sem a caracterização se em cis ou trans. Outras 6 crianças apresentavam 1 variantes cada em COL4A4, ACTA2, PTPRQ, LDLR, GLRA1 e TP53, patogênicas ou provavelmente patogênicas.A triagem neonatal molecular é uma metodologia a ser considerada para ampliações dos PTN, mas necessita de diversos consensos, além de seguir os princípios de triagem neonatal, além de preferencialmente ser realizada em paralelo aos métodos bioquímicos melhorando a resolutividade de ambas as metodologias.

Trabalho Científico - Original

Área: Outra

499 - PERFIL E CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE INDIVÍDUOS COM EPILEPSIA REGISTRADAS NA REDE NACIONAL DE DOENÇAS RARAS: UMA ANÁLISE BASEADA EM CÓDIGOS HPO

GABRIELLA ZANIN FIGHERA (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE (HCPA)), MONIQUE SARTORI BROCH (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE (HCPA)), CAROLINA PEÇAIBES DE OLIVEIRA (REDE NACIONAL DE DOENÇAS RARAS (RARAS)), FILIPE BERNARDI (REDE NACIONAL DE DOENÇAS RARAS (RARAS)), CLAUDIA FERNANDES LOREA (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE (HCPA)), ANTONETTE SOUTO EL HUSNY (HOSPITAL BETTINA FERRO DE SOUZA), MARA LUCIA SCHMITZ FERREIRA SANTOS (HOSPITAL PEQUENO PRÍNCIPE), VICTOR EVANGELISTA DE FARIA FERRAZ (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO), MARCELA CÂMARA MACHADO COSTA (ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA), ANGELINA XAVIER ACOSTA (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROF. EDGARD SANTOS), ERLANE RIBEIRO (HOSPITAL INFANTIL ALBERT SABIN), JULIO MULLER (HOSPITAL GERAL DR. CÉSAR CALS), BIBIANA MELLO DE OLIVEIRA (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE (HCPA)), TEMIS MARIA FÉLIX (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE (HCPA)), RARAS NETWORK GROUP (REDE)

A epilepsia é uma manifestação clínica frequente em diversas doenças raras (DR), especialmente síndromes genéticas. O HPO (Human Phenotype Ontology) tem se consolidado como ferramenta padronizada de sinais e sintomas, permitindo a identificação sistemática de fenótipos como a epilepsia em bancos de dados clínicos. Este estudo tem como objetivo caracterizar os indivíduos com epilepsia registrados na Rede Nacional de Doenças Raras (RARAS) e descrever seu perfil clínico, demográfico e diagnóstico.Estudo transversal baseado em dados das fases retrospectiva (2018–2019) e prospectiva (2022–2025) do projeto RARAS. Os casos foram selecionados a partir de códigos HPO relacionados à epilepsia (HP:0001250 e respectivos subtipos) descritos nos sinais ou sintomas As variáveis incluíram: sexo, idade, raça, região de nascimento e de residência, diagnósticos, comorbidades, internações, tratamentos realizados e financiamento.Do total de 18.625 registros, 1.163 (6,24%) foram incluídos neste estudo com sinal ou sintoma de epilepsia. Destes, 618 (53,1%) eram do sexo masculino e 565 (48,6%) da cor branca. Observou-se que 38,9% dos indivíduos eram naturais da região nordeste. Diagnóstico confirmado de DR foi observado em 50,4% dos casos, sendo que, dentre esses diagnósticos, 80% eram etiológicos e 39,5% foram financiados pelo SUS. Os principais diagnósticos foram esclerose tuberosa (5,3%), neurofibromatose tipo 1 (3,3%), Síndrome de West (2,4%), Encefalopatía Epiléptica de causa indeterminada e início precoce (2,2%) e Síndrome de Angelman (1,9%). O tempo médio entre o início dos sintomas e o diagnóstico foi de 5,6 anos (±6,8). No momento do registro a média de idade foi 13 anos (±10,5) anos e no momento do diagnóstico, 7,8 anos, variando de 0 a 58 anos. Entre os participantes em tratamento, 37,8% utilizavam alguma medicação: desses, 35,5% usavam valproato de sódio, 29% levetiracetam e 22,6% fenobarbital. Internações hospitalares foram frequentes, com 34,5% dos participantes relatando pelo menos uma internação, chegando a um máximo de 35 internações em um mesmo indivíduo, sendo a média de internações 3,98 por participante. Diante da frequência da epilepsia em DR, sua presença deve sempre motivar investigação etiológica aprofundada, com foco em causas genéticas, visando diagnóstico precoce e cuidado individualizado.

Trabalho Científico - Original

Área: Neurogenética e Transtornos do Neurodesenvolvimento

500 - DELETIONS NEIGHBORING TWIST1 IN PATIENTS WITH CRANIOSYNOSTOSIS AND/OR NEURODEVELOPMENTAL DELAY: FURTHER EVIDENCES OF THE HDAC9 CONTRIBUTION.

SAMIRA SPINELI-SILVA (MENDELICS ANÁLISE GENÔMICA), REGIANE FERREIRA (MENDELICS ANÁLISE GENÔMICA), VIVIAME CRUZ (MENDELICS ANÁLISE GENÔMICA), CAROLINE NASCIMENTO (MENDELICS ANÁLISE GENÔMICA), CAROLINA RAUFFUS (MENDELICS ANÁLISE GENÔMICA), MARA DELL'OSPEDALE RIBEIRO (MENDELICS ANÁLISE GENÔMICA), TEMIS MARIA FELIX (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE - HCPA), OSVALDO ARTIGALÁS (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE - HCPA), PATRICIA ABISAMBRA (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE - HCPA), RICARDO VITORINO (CLÍNICA EVIVA MEDSEL), FERNANDO KOK (MENDELICS ANÁLISE GENÔMICA), FABÍOLA MONTEIRO (MENDELICS ANÁLISE GENÔMICA)

Structural variants encompassing only HDAC9, and not comprising TWIST1, were reported in the medical literature in individuals presenting developmental delay, with associated craniosynostosis in some, suggesting the involvement of TWIST1 regulatory elements that reside within HDAC9. Although currently there is no well-established phenotypic association for HDAC9, it has high expression in brain and is predicted to be highly intolerant to loss of function (pLi=1). Here, we describe three individuals with 7p21 deletions, encompassing HDAC9, without direct involvement of TWIST1 sequence. They presented in common neurodevelopmental delay/intellectual disability and dysmorphisms, at least one of them presented craniosynostosis.To describe individuals with 7p21 deletions partially or completely encompassing HDAC9 sequence without involving TWIST1 sequence, to compare their phenotype with individuals previously described in the literature with 7p21 contiguous gene deletions and to perform genotype-phenotype correlation.The CNVs were detected by SNP-array technique (GSAv3 Chip - Illumina, San Diego, USA) and Whole Exome Sequencing (WES), using Target Enrichment Twist Biosciences 4 version, sequenced on the Illumina NovaSeq X Plus. CNVs calls in SNP-array data were performed using PennCNV2 methods, and in WES data using ExomeDepth. The results were analyzed using Abracadabra® software developed by Mendelics Análise Genômica. The variants classification were performed using current ClinGen/ACMG recommendations.We found three deletions with 8,0 Mb, 6,2 Mb and 110 kb, all encompassing a common region at 7p21 affecting HDAC9. Two were classified as likely pathogenic, and one as a variant of unknown clinical significance. The patients presented neurodevelopmental delay/intellectual disability (3/3), dysmorphisms (3/3), hypotonia (1/3), craniosynostosis (1/3), supratentorial ventricular dilatation (1/3), seizure (1/3).Our results provide additional evidence of HDAC9 as the main candidate gene for craniosynostosis in patients with 7p21 deletions not involving TWIST1. Besides, it reinforces the possible contribution of HDAC9 in the intellectual disability in patients with Saethre-Chotzen syndrome due to 7p21 deletions.

Trabalho Científico - Original

Área: Erros Inatos do Metabolismo e Triagem Neonatal

502 - TRIHEPTANOIN FOR THE TREATMENT OF LC-FAOD: A COHORT STUDY

BIANCA FASOLO FRANCESCHETTO (PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS (PPGCM), HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE (HCPA), INSTITUTO NACIONAL DE DOENÇAS RARAS (INRARAS)), ALLAN CHIARATTI DE OLIVEIRA (DISCIPLINE OF NEONATAL PEDIATRICS), LILIA FARRET (DEPARTMENT OF PEDIATRICS), CAMILA PUGLIESE (ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA), CLARISSA BUENO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO), CAROLINA FISCHINGER (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), DANIEL ALMEIDA (DIVISION OF NUTRITION), ANA CLAUDIA CRUZ DOS SANTOS (CHILD AND ADOLESCENT INSTITUTE OF THE FACULTY OF MEDICINE OF THE UNIVERSITY OF SÃO PAULO), EDUARDO BRAGA DE OLIVEIRA (DIVISION OF CHILD NEUROLOGY), CLEONISIO LEITE RODRIGUES (DEPARTMENT OF NEUROLOGY), ANA CECÍLIA MENEZES (UNIVERSITY OF SAO PAULO), PAULA AZOUBEL DE SOUZA (CASA DOS RAROS), BIBIANA MELLO DE OLIVEIRA (HOSPITAL PEQUENO PRÍNCIPE), MARCELA NUNES (HOSPITAL PEQUENO PRÍNCIPE), IDA VANESSA SCHWARTZ (NEUROMUSCULAR DISEASES GROUP OF THE HOSPITAL GERAL DE FORTALEZA)

Long-chain fatty acid oxidation disorder (LC-FAOD) is a group of rare disorders associated with high morbidity and mortality. Treatment involves avoidance of fasting and a long-chain fatty acid-restricted diet, along with supplementation of other sources of energy. Triheptanoin has emerged as a new treatment option, offering a source of calories and anaplerotic fatty acids.To characterize a cohort of Brazilian LC-FAOD patients treated with Triheptanoin.A multicenter, retrospective study. All included patients had the diagnosis of LC-FAOD confirmed by biochemical/genetic testing and are on triheptanoin for at least 3mo. Data were collected through a specific form developed for this research. ´Pre´ treatment period was defined as up to one year before treatment initiation and ´post´ as up to two years after. Sixteen patients (female N=12, children N=10, adolescents N=3, adults N=2, <1 year N=1) were included. Diagnosis occurred at a median age of 6 months (0-744 months), with two cases being identified through the newborn screening. Ten were switched from MCT to tripheptanoin, and six started the treatment with triheptanoin. The median treatment time with triheptanoin was 17 months (range: 4-52 months). The mean triheptanoin dose was 36.0 ± 15.4 mL/day. The main clinical reasons reported for prescribing triheptanoin were: 1) to improve symptoms such as fatigue, muscle pain and exercise intolerance, 2) to prevent serious complications such as metabolic decompensation, need for hospitalization, and 3) to improve cardiac function in patients with cardiomyopathy. The main reported benefits after initiating treatment included: 1) increased energy and physical capacity, with frequent reports of 'improved overall well-being´, 2) reduction in acute complications, such as a significant decrease in hospitalizations, and 3) improvements in neurological and cardiac outcomes. The number of hospitalizations significantly decreased after initiating treatment [p=0.0039, pretreatment median=1 (0–12), post treatment median=0 (0–2)]. Adverse events were reported by 9/16 patients: abdominal pain (31.2%), diarrhea (25%), nausea/vomiting (18.8%) and hypoglycemia requiring dosage adjustment (2.5%). One patient had to be admitted due to ileitis and rhabdomyolysis, improving with antibiotic therapy and maintenance of triheptanoin. Triheptanoin has not been discontinued in any patient. This study highlights triheptanoin as a promising therapeutic option for patients with LC-FAOD.

Trabalho Científico - Original

Área: Dismorfologia e Displasias Esqueléticas

503 - ANÁLISE DO IMPACTO DA HETEROGENEIDADE FENOTÍPICA DA SÍNDROME DE KLINEFELTER EM RELAÇÃO AO TEMPO DE DIAGNÓSTICO DA DOENÇA

RAFAEL A. MACHADO (HC-FMUSP), MARIANA DRAGE SILVESTRI (PUCPR), ANA PAULA LECHETA (PUCPR), ANDRISSE PREUSS (PUCPR), MARCIA OLANDOSKI (PUCPR), MICHELLE SUSIN (PUCPR)

A síndrome de Klinefelter (SK) é a aneuploidia de cromossomos sexuais mais comum em humanos, afetando aproximadamente 1 a cada 600 homens recém-nascido, sendo sua principal apresentação é o cariótipo 47, XXY (1, 2). Mesmo apresentado grande incidência e impacto, estima-se que apenas 25% a 40% dos portadores de SK sejam diagnosticados, com apenas 10% dos diagnósticos ocorrendo durante a infância e adolescência. Sendo a idade média de diagnóstico estimada de 27 anos, Essa alta taxa de portadores não diagnosticados ou diagnosticados tardiamente pode ser, em parte, explicado pela expressão variável do fenótipo, falta de sinais específicos e frequência relativamente baixa da apresentação “típica”. O atraso no diagnóstico é prejudicial aos portadores da síndrome, visto que a morbidade e mortalidade desses indivíduos são maiores entre os que nunca receberam terapia específica devido à não terem sido diagnosticados corretamente.Avaliar, qualitativamente e quantitativamente, o impacto da heterogeneidade fenotípica da Síndrome de Klinefelter em relação ao tempo de diagnóstico a partir do perfil sociodemográfico, epidemiológico e manifestações clínicas.O projeto utilizou dados obtidos a partir de questionários aplicados à portadores da SK ou seus responsáveis, que fazem parte de grupos de apoio entre portadores e pais de crianças portadoras da SK. Os questionários abordam: o perfil socioeconômico e epidemiológico dos portadores de SK e/ou de seus responsáveis, o cariótipo dos portadores, as manifestações clínicas da síndrome que apresentam e causa de procura médica que levou ao diagnóstico da síndromeForam coletadas informações de 26 portadores, sendo 71,7% (N = 15) diagnosticados antes dos 13 anos de idade, dentre os com diagnóstico pós-natal (N = 21) e 57,1% dos participantes relataram uma espera maior de 1 ano até a confirmação diagnóstica. As principais causas de procura médica foram atraso do desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM) e dificuldades cognitivas, ambas com frequência de 34,6% (N = 9). Os portadores diagnosticados antes dos 13 anos de idade apresentaram em média 6 (DP = 3) manifestações e aqueles diagnosticados após isso apresentavam média de 12 (DP = 5) (p= 0,006). 60% (N = 9) dos diagnosticados antes dos 13 anos citaram atraso do DNPM como causa de procura médica, contra nenhum dos diagnosticados após os 13 anos (p = 0,019).A idade ao diagnostico se mostrou associado a um menor numero de manifestações clínicas. Foi encontrada a relação entre atraso no DNPM e da fala com diagnósticos precoces. Não encontramos correlações entre outras causas de procura médica e tempo ao diagnóstico.

Trabalho Científico - Original

Área: Tecnologias Ômicas

505 - ANÁLISE DE SEGREGAÇÃO COMO ESTRATÉGIA PARA RECLASSIFICAÇÃO DE VUS: EXPERIÊNCIA DE UM LABORATÓRIO CLÍNICO

VITORIA PELEGRINO DO VAL (DASA GENÔMICA), GISLAINE DOS SANTOS PEREIRA (DASA GENÔMICA), HENRIQUE DE CAMPOS REIS GALVÃO (DASA GENÔMICA), DIANA CAROLINA SALAZAR BERMEO (DASA GENÔMICA), DAYSE OLIVEIRA DE ALENCAR (DASA GENÔMICA), CRISTOVAM SCAPULATEMPO NETO (DASA GENÔMICA), JOSELITO SOBREIRA (DASA GENÔMICA), CAMILA COSTA MAZONI MENDES (DASA GENÔMICA), LUCIANA SANTOS SERRAO DE CASTRO (DASA GENÔMICA), BRUNO GUIMARAES MARCARINI (DASA GENÔMICA), JOSE RICARDO MAGLIOCCO CERONI (DASA GENÔMICA), ANNE CAROLINE BARBOSA TEIXEIRA (DASA GENÔMICA), RAFAELA REGINA CARDOSO (DASA GENÔMICA), PATRICIA PONTES CRUZ (DASA GENÔMICA), GUILHERME LOPES YAMAMOTO (DASA GENÔMICA)

A interpretação de variantes de significado incerto (VUS) é um desafio frequente na prática diagnóstica, especialmente em doenças raras e distúrbios do neurodesenvolvimento. A identificação de variantes de novo por meio de análise de segregação é um dos principais critérios que podem embasar sua reclassificação segundo diretrizes da ACMG/AMP (PS2/PM6), além de outras segregações, como em familiares afetados (PP1) ou para determinação de fase (PM3). A oferta dessa análise sem custo adicional, em casos com variantes próximas ao limiar de patogenicidade, contribui para o diagnóstico e aconselhamento genético das famílias.Avaliar a taxa de variantes inicialmente classificadas como VUS que foram confirmadas como de novo ou herdadas após análise de segregação, bem como o impacto dessa confirmação na reclassificação.Foram selecionadas 118 variantes de 107 famílias submetidas à segregação nos últimos 18 meses. Quinze foram excluídas por ausência de amostra de um genitor, resultando em 103 variantes de 96 trios. A análise foi realizada por sequenciamento Sanger, e as variantes reavaliadas segundo os critérios ACMG/AMP. Em nosso laboratório, a análise de segregação é oferecida como cortesia para VUS com potencial de reclassificação para provavelmente patogênica (8805, 4 pontos bayesianos). Uma variante fora desse critério também foi incluída. Além disso, uma família adicional, fora do total de 96 trios, foi submetida à análise para determinação de fase de duas variantes no probando. A confirmação de que estavam em trans possibilitou a reclassificação de uma delas para provavelmente patogênica.Das 103 variantes, 62 (60,2%) mantiveram sua classificação como VUS. Quarenta (38,8%) foram reclassificadas como provavelmente patogênicas com base na confirmação como de novo. Uma variante (0,97%) foi confirmada como de novo, mas não teve sua classificação alterada.A análise de segregação é essencial para a reclassificação de VUS, contribuindo para o aumento na taxa de diagnósticos. Em nossa experiência, mais de um terço das variantes analisadas foram reclassificadas como provavelmente patogênicas, reforçando a importância de estratégias laboratoriais que priorizem esse tipo de investigação, com apoio a familiares em contextos clínicos indicados.

Trabalho Científico - Relato de Caso

Área: Aconselhamento Genético, Ética e Educação

506 - CISTINOSE NEFROPÁTICA INFANTIL – UMA DOENÇA, DOIS DESFECHOS E A IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO E MANEJO PRECOCE

JAKELINE DOS SANTOS DE FREITAS LOPES (HOSPITAL INFANTIL DR. JUVÊNCIO MATTOS), ELIS VANESSA DE LIMA SILVA (HOSPITAL INFANTIL DR. JUVÊNCIO MATTOS), ILANA CRISTINA PAULA ABREU (HOSPITAL INFANTIL DR. JUVÊNCIO MATTOS), CAROLINE ANDRADE SOUSA (HOSPITAL INFANTIL DR. JUVÊNCIO MATTOS), AMANDA RODRIGUES DA SILVA (HOSPITAL INFANTIL DR. JUVÊNCIO MATTOS)

A cistinose nefropática infantil (CNI) é uma condição genética rara, autossômica recessiva, causada por variantes patogênicas no gene CTNS, que levam ao acúmulo de cistina em diversos órgãos. Manifesta-se no primeiro ano de vida com síndrome de Fanconi renal, desnutrição e raquitismo. Sem tratamento, os pacientes geralmente evoluem com doença renal crônica. Este trabalho tem como objetivo relatar a complexidade do manejo da CNI, destacando a importância da suspeição diagnóstica diante de um quadro de síndrome de Fanconi renal, bem como do manejo precoce.Paciente 1 apresentou, aos 7 meses, quadro de polidipsia, poliúria e vômitos, com idas frequentes ao pronto-socorro e diagnóstico inicial de desidratação. Durante investigação ambulatorial, houve suspeita de diabetes insipidus, devido à elevação da vasopressina. Foi internada por piora dos vômitos, apresentando acidose metabólica, hipocalemia, hipofosfatemia, aminoacidúria generalizada e glicosúria, levando à suspeita de síndrome de Fanconi renal. Criança é filha de casal não consanguíneo, com história de óbito de irmã aos 9 meses por quadro semelhante. Foi solicitado painel NGS de doenças tratáveis, que identificou variantes patogênicas em heterozigose composta no gene CTNS: deleção intragênica dos éxons 1 ao 10 (ENST00000046640) e a variante c.18_21delGACT (ENST00000046640), p.Thr7Phefs*7, compatível com o diagnóstico de CNI. Desde então, a paciente segue em acompanhamento multiprofissional, em uso de cisteamina e reposições eletrolíticas, com desafios no manejo dos distúrbios eletrolíticos devido à intolerância gastrointestinal importante. Paciente 2, aos 8 meses, apresentou quadro grave de vômitos, recusa alimentar e desidratação após um episódio gripal. Foi internado, sendo observada acidose metabólica, hipocalemia, glicosúria e proteinúria, tendo evoluído com duas paradas cardiorrespiratórias durante a internação. É filho de casal consanguíneo, com história de irmã falecida aos 2 anos após um quadro de pneumonia. Foi solicitada avaliação da Genética Médica, com suspeita de síndrome de Fanconi renal, e realizado painel NGS de doenças tratáveis, que identificou uma deleção intragênica dos éxons 1 ao 10 em homozigose no gene CTNS. O paciente recebeu alta antes da liberação do resultado e, aos 10 meses, teve nova internação por distúrbio eletrolítico grave, evoluindo com nova parada cardiorrespiratória e morte encefálica.

Trabalho Científico - Original

Área: Oncogenética

507 - ANÁLISE DA PREVALÊNCIA DE DOENÇAS RARAS ASSOCIADAS À PREDISPOSIÇÃO AO CÂNCER NO BRASIL: UM ESTUDO NA REDE RARAS

BRUNA ALMEIDA ARAÚJO (FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), FILIPE ANDRADE BERNARDI (FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), VICTOR CASSÃO (FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), VICTOR EVANGELISTA DE FARIA FERRAZ (FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), DOMINGOS ALVES (FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), TÊMIS MARIA FÉLIX (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE)

No Brasil, estima-se que entre 10 e 13 milhões de pessoas vivem com alguma doença rara (DR). Essas condições, crônicas e complexas, afetam a saúde física e o bem-estar dos pacientes. A Rede Nacional de Doenças Raras (RARAS) foi criada em 2019, visando integrar instituições de saúde e pesquisa, obtendo dados mais robustos sobre doenças raras no Brasil. Muitas destas doenças raras podem cursar com neoplasias, e identificar síndromes de predisposição ao câncer é crucial para vigilância e diagnóstico precoce, mas ainda faltam dados estruturados no Brasil. A Rede RARAS representa uma oportunidade valiosa para preencher essa lacunaDeterminar a prevalência de doenças raras com predisposição a câncer na casuística da RARAS.Este estudo adota uma abordagem mista (quantitativa e qualitativa) para analisar os dados retrospectivos (2018-2019) e prospectivos (2022-2024) da rede RARAS, coletados de prontuários eletrônicos e entrevistas com pacientes. Os dados, gerenciados via REDCap, são classificados com base nas ontologias HPO e ORPHA, filtrados por critérios clínicos utilizando consultas SQL e técnicas de ETL para processamento e análise. Os ORPHAs foram selecionados junto à base ORPHANET, desde que se associem a HPOs relacionados a neoplasias. A partir de um banco de dados de 12.530 pacientes da Rede Raras, foram selecionados 3530 sujeitos que cumpriam os requisitos. Dentre eles, 60,06% são do gênero feminino e 39,83% do masculino. Quanto à raça/cor, 46,38% se autodeclaram pardos, 41,36% brancos, 6,63% pretos, 0,71% amarelos e 0,23% indígenas. Nesta coorte, 38,53% dos sujeitos nasceram na região Nordeste, 31,61% no Sudeste, 14,84% no Sul, 7,25% no Centro-Oeste e 4,68% no Norte. No total, são 2679 diagnósticos confirmados, 866 suspeitos, e 67 sujeitos sem diagnóstico. Há pacientes com mais de um diagnóstico. A maioria dos diagnósticos foram etiológicos (51,75%) ou clínicos (42,92%), e ocorreu até os 5 anos (28,92%). Além disso, 36,83% dos sujeitos apresentaram os primeiros sintomas antes de completarem 1 ano. Dentre os diagnósticos confirmados, são 290 doenças diferentes, sendo as mais frequentes: Neurofibromatose tipo 1 (379 diagnósticos), Síndrome de Turner (318), Acromegalia (152), Osteogênese imperfeita (143) e Doença de Gaucher (90). Faz-se necessário obter os dados dos diagnósticos de câncer e a partir da integração destas informações, será possível inferir a prevalência de câncer e de síndromes que predispõe ao câncer na casuística da Rede Raras.

Trabalho Científico - Original

Área: Outra

508 - REDE NACIONAL DE DOENÇAS RARAS: ESTUDO EVOLUTIVO SOBRE DIAGNÓSTICO, TERAPIAS E ACESSO EM DIFERENTES ETAPAS DO INQUÉRITO

ANGÉLICA PIOVESANA (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), MARIANA LIMA SCORTEGAGNA (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), ISADORA VIEGAS (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), CAROLINA PEÇAIBES DE OLIVEIRA (REDE NACIONAL DE DOENÇAS RARAS), ANGELINA XAVIER ACOSTA (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROF. EDGARD SANTOS), MARCELA CAMARA MACHADO COSTA (ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA), CARLOS EDUARDO STEINER (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS), VICTOR EVANGELISTA DE FARIA FERRAZ (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO), TATIANA REGIA SUZANA AMORIM BOA SORTE (APAE SALVADOR), ERLANE MARQUES RIBEIRO (HOSPITAL INFANTIL ALBERT SABIN), LUIZ CARLOS SANTANA DA SILVA (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO BETTINA FERRO DE SOUZA/UFPA/EBSERH), TEMIS MARIA FÉLIX (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE (HCPA)), RARAS NETWORK GROUP (REDE)

As doenças raras (DR) representam um importante desafio para os sistemas de saúde, não apenas pela complexidade clínica envolvida, mas também pelas lacunas ainda existentes no diagnóstico e manejo desses pacientes. Avaliar a evolução diagnóstica e terapêutica de pacientes com DR registrados em mais de uma fase no inquérito da Rede Nacional de Doenças Raras (RARAS). Foram analisados dados das fases retrospectiva (2018–2019), prospectiva (2022 e 2023-2025) do inquérito epidemiológico da RARAS. Dados foram coletados e extraídos do REDCap, e o status diagnóstico foi organizado em quatro grupos: diagnóstico confirmado, suspeito, sem diagnóstico e sem informação.Foram identificados 1872 indivíduos incluídos em mais de uma etapa, do total de 18625 registrados no estudo. Considerando os registros dos incluídos em mais de uma etapa, os diagnósticos mais frequentes nesta amostra foram Fenilcetonúria (5,02%), Angioedema Hereditário (4,80%) e Neurofibromatose Tipo 1 (2,51%). Observou-se progressão diagnóstica ao longo das diferentes fases do inquérito. Entre a fase retrospectiva e a prospectiva de 2022, 5,92% passaram de sem diagnóstico ou diagnóstico suspeito para confirmado, e 1,72% de sem diagnóstico para suspeito. Na comparação entre fases prospectiva 2022 e atual, 8,21% evoluíram de diagnóstico suspeito ou sem diagnóstico para diagnóstico confirmado e 1,59% de sem diagnóstico para diagnóstico suspeito. Por fim, entre as fases retrospectiva e prospectiva atual, 11,64% passaram de diagnóstico suspeito ou sem diagnóstico para diagnóstico confirmado e 1,64% de sem diagnóstico para diagnóstico suspeito. Quanto às internações, 817 pacientes apresentavam dados disponíveis nas duas fases prospectivas: 37,82% relataram pelo menos uma internação na coleta de 2022 e 52,38% na fase atual. A proporção de participantes que relataram algum tratamento foi de 70,88% na etapa retrospectiva, evoluindo a 78,73% e 64,90% nas subsequentes. As terapêuticas mais frequentes foram a medicamentosa (45,08%, 49,73% e 46,90%) e a de reabilitação (12,98%, 19,65% e 19,65%), respectivamente nas três etapas estudadas. A análise longitudinal evidencia a importância do seguimento contínuo em doenças raras, permitindo reclassificação diagnóstica, avaliação de uso dos serviços de saúde e tratamentos realizados. Os dados obtidos contribuem para uma compreensão mais aprofundada da trajetória clínica desses pacientes e das demandas assistenciais associadas às DR, contribuindo para a diminuição da odisseia diagnóstica.

Trabalho Científico - Original

Área: Genética Comunitária e Saúde Pública

509 - ALAGOAS NA REDE NACIONAL DE DOENÇAS RARAS: PERFIL CLÍNICO-ASSISTENCIAL DE PESSOAS ATENDIDAS EM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA REDE EBSERH.

PAULA LARYANE BARRETO DE MELO (SETOR DE GENÉTICA/ FACULDADE DE MEDICINA/ UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS), VINICIUS RODRIGUES DA SILVA (SETOR DE GENÉTICA/ FACULDADE DE MEDICINA/ UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS), KRISTHYELLEN VICTÓRIA DO NASCIMENTO OLIVEIRA (SETOR DE GENÉTICA/ FACULDADE DE MEDICINA/ UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS), MARIA YONÁ SILVA CABRAL (PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE/ INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE/ UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS), MARIA DALVA LUCENA FERREIRA (SETOR DE GENÉTICA/ FACULDADE DE MEDICINA/ UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS), DÉBORA DE PAULA MICHELATTO (SETOR DE GENÉTICA MÉDICA/ FACULDADE DE MEDICINA/ UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS), MARSHALL ÍTALO BARROS FONTES (SERVIÇO DE GENÉTICA CLÍNICA/ HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR ALBERTO ANTUNES), ANA KAROLINA MAIA DE ANDRADE (SERVIÇO DE GENÉTICA CLÍNICA/ HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR ALBERTO ANTUNES), CHRYSTENISE VALERIA FERREIRA PAES (SERVIÇO DE GENÉTICA CLÍNICA/ HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR ALBERTO ANTUNES), TÊMIS MARIA FÉLIX (SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA/ HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE/ COORDENADORA DA REDE NACIONAL DE DOENÇAS RARAS), ISABELLA LOPES MONLLEÓ (SERVIÇO DE GENÉTICA CLÍNICA/ HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR ALBERTO ANTUNES/ SETOR DE GENÉTICA MÉDICA/ FACULDADE DE MEDICINA/ UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS)

O Brasil ainda enfrenta importantes desafios no diagnóstico oportuno das doenças raras (DR) genéticas. Embora a rede especializada conte atualmente com 36 serviços distribuídos em 15 unidades federativas, muitos atendimentos ainda ocorrem em hospitais gerais que não dispõem dos recursos necessários à investigação diagnóstica, como é o caso do Hospital Universitário Professor Alberto Antunes da Universidade Federal de Alagoas (HUPAA/UFAL).Descrever o perfil clínico-assistencial de pacientes com DR atendidos no Serviço de Genética Clínica do HUPAA/UFAL (SGC/HUPAA/UFAL).Estudo prospectivo, observacional, vinculado à Rede nAcional de doenças rarRAS (RARAS). Foram incluídos 136 participantes atendidos entre janeiro de 2024 e janeiro de 2025. Os dados foram coletados por meio de entrevistas presenciais e revisão de prontuário eletrônico, com posterior inserção na plataforma REDCap. A análise estatística foi realizada utilizando o software JAMOVI. Aprovação ética do CEP/HUPAA/UFAL (CAAE: 33970820.0.3113.0155).A idade na primeira consulta variou de um dia a 61 anos (mediana 9,3, IQ 1,9-17,4). A média de idade ao início dos sintomas foi de 4,5 anos (variação: 0,0-60,0) e, da odisseia diagnóstica, de 8,2 anos (variação: 0,1-8,8). Do total, 57,3% dos participantes tinham diagnóstico confirmado, 27,2% suspeito e 15,4% apresentavam quadro complexo sem padrão reconhecível. Diagnóstico etiológico foi obtido em 61,5% dos participantes, sendo 72,9% por exame citogenético e 27,1% por teste molecular. Os exames foram financiados principalmente por verba de pesquisa (52,1%), seguido pelo SUS (29,2%) e recursos próprios (16,7%). A mediana da idade ao diagnóstico foi 11,6 anos (IQ: 3,30–20,1, máximo: 58,2). As nosologias mais frequentes foram Síndrome de Turner (34, 29,6%), Neurofibromatose tipo 1 (13, 11,3%) e Síndrome de Marfan (8, 6,9%).Os resultados indicam que a capacidade do SGC/HUPAA/UFAL para confirmar diagnósticos e reduzir a odisseia diagnóstica é inferior aos parâmetros nacionais, tendo como principal entrave a ausência de financiamento para testes diagnósticos via SUS-Alagoas. A habilitação do HUPAA como serviço de referência em DR configura-se como medida estratégica para reverter esse cenário.

Trabalho Científico - Original

Área: Oncogenética

511 - INSIGHTS INTO TUMOR GENOMICS IN LI-FRAUMENI SYNDROME: A RETROSPECTIVE STUDY FROM A LARGE COHORT

EDUARDO DA CÁS (IEP - HOSPITAL SÍRIO LIBANÊS), JANINA PISANI (IEP - HOSPITAL SÍRIO LIBANÊS), GUILHERME HARADA (IEP - HOSPITAL SÍRIO LIBANÊS), RODRIGO MUNHOZ (IEP - HOSPITAL SÍRIO LIBANÊS), RENATA LAZARI SANDOVAL (IEP - HOSPITAL SÍRIO LIBANÊS), MARIA ISABEL ACHATZ (IEP - HOSPITAL SÍRIO LIBANÊS)

Tumors in individuals with Li-Fraumeni syndrome (LFS) often display distinct clinical and biological behavior compared to sporadic cases. However, the literature on somatic profiling in LFS is limited. The largest study to date included only 22 tumors (Light et al., 2023), none from carriers of the TP53 R337H variant. We conducted a retrospective analysis of 589 participants from the Brazilian Li-Fraumeni Syndrome Study (BLiSS) cohort to identify patients who underwent somatic tumor testing and to characterize their molecular profiles.To investigate the somatic molecular landscape of tumors in individuals with LFS, including tumor mutational burden (TMB), recurrent somatic alterations, clinical relevance, and to compare these profiles with those observed in the general population.A retrospective chart review was conducted on 589 patients with a clinical or molecular diagnosis of LFS enrolled in the BLiSS cohort. For those with somatic testing, we collected data on tumor type, testing method, TMB, microsatellite stability (MSS), copy number variation (CNV) profiles, and recurrent mutations. Binomial tests were used to compare proportions with population-based datasets.Thirty-five patients (5.94%) underwent somatic testing, with a total of 42 tumor analyses (including retests during disease progression). Most individuals (91.4%) carried the TP53 R337H variant. Pulmonary adenocarcinoma was the most frequently tested tumor (57.1%), followed by leiomyosarcoma (10.4%). In 55.9% of cases, somatic results led to the germline diagnosis of LFS. TMB was assessed in 20 tumors: 95% showed low TMB (mean 3.0 mutations/Mb, SD 2.53, range 0–10). All tumors were MSS. EGFR mutations were detected in 55% of pulmonary adenocarcinomas (11/20), a significantly higher rate than in the general Brazilian NSCLC population (24.2%, $p = 0.003$) and European cohorts (12.8%, $p < 0.001$). The L858R substitution was the most frequent EGFR alteration, identified in 30% of tumors (6/20), also significantly enriched compared to Brazilian data (6.9%, $p = 0.0018$). Most EGFR alterations (91%) were classified as activating mutations, and 82% of tumors harbored changes potentially responsive to osimertinib. Notably, early TP53 loss of heterozygosity (LOH), a common hallmark of LFS-related tumors, was observed less frequently than expected, suggesting alternative tumorigenic mechanisms in R337H-positive individuals. Somatic profiling of tumors in individuals with LFS reveals unique molecular signatures that may guide personalized management and support germline diagnostic strategies. Our study highlights the value of integrating somatic data in the care of hereditary cancer syndromes.

Trabalho Científico - Original

Área: Cardiogenética

513 - CENÁRIO DAS CARDIOPATIAS RARAS PRIMÁRIAS E SECUNDÁRIAS DA INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA EM PERNAMBUCO

MARIA ELISA LUCENA SALES DE MELO ASSUNÇÃO (FIOCRUZ - PERNAMBUCO - INSTITUTO AGGEU MAGALHÃES), MYCHELLE PASCOALINE DE MIRANDA SILVA (PROCAPE - UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO), REBECA VAZ VIEIRA DE CASTRO (UNINASSAU - UNIVERSIDADE MAURÍCIO DE NASSAU), MARCELA VASCONCELOS MONTENEGRO (UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO), RAYSSA L BORGES-MEDEIROS (FIOCRUZ - PERNAMBUCO - INSTITUTO AGGEU MAGALHÃES), BRUNA MARTINIANO LIMA (FIOCRUZ - PERNAMBUCO - INSTITUTO AGGEU MAGALHÃES), EZEQUIAS LÚCIO DE LIMA (FIOCRUZ - PERNAMBUCO - INSTITUTO AGGEU MAGALHÃES), MANOEL SEBASTIÃO LIMA DA COSTA JÚNIOR (FIOCRUZ - PERNAMBUCO - INSTITUTO AGGEU MAGALHÃES), CÁSSIA DOCENA (FIOCRUZ - PERNAMBUCO - INSTITUTO AGGEU MAGALHÃES), ANTÔNIO MAURO REZENDE (FIOCRUZ - PERNAMBUCO - INSTITUTO AGGEU MAGALHÃES), MÔNICA CRISTINA RESENDE FIORI (PROCAPE - UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO), JULIANA RODRIGUES NEVES (PROCAPE - UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO), NORMA LUCENA-SILVA (FIOCRUZ - PERNAMBUCO - INSTITUTO AGGEU MAGALHÃES)

As cardiopatias na infância e adolescência são raras e, em sua maioria, de etiologia genética. O cenário das cardiopatias raras não é bem conhecido e tem grande impacto pessoal e coletivo em termos de qualidade de vida, incapacidades e morte. O Hospital do Coração-PROCAPE, em parceria com a Rede Genômica do Nordeste (ReGeNE)/ FIOCRUZ-PE, iniciou um grande estudo em cardiogenética para o conhecimento do perfil clínico e genético da população jovem com cardiopatia em Pernambuco. Estimar a prevalência de cardiopatias, por meio das características fenotípicas de pacientes atendidos no PROCAPE associadas ao genótipo. Estudo observacional, transversal, descritivo, de pacientes com cardiopatias raras, de provável causa genética, atendidos no PROCAPE entre janeiro de 2024 a junho de 2025. Após a assinatura do termo de consentimento/assentimento, os pacientes responderam ao inquérito clínico-epidemiológico e tiveram sangue coletado para a realização do painel genético com 950 genes direcionado para doenças raras e a análise das sequencias semiautomatizadas com programa Franklin (Qiagen).O estudo incluiu 210 pacientes com idades entre 0 e 20 anos, média de 8,2 anos e 56% homens. A maioria dos pacientes (72%) tinha cardiopatia estrutural congênita, associada ou não a síndromes genéticas que apareceram em 114 (54%) sendo as mais prevalentes Marfan (14,9%), Noonan (14%) e DiGeorge (11%). As cardiomiopatias foram relatadas em 19% com a hipertrófica mais prevalente (33%), seguida da dilatada (25%), arritmogênica (18%), miocárdio não compactado (15%) e restritiva (8%) e houve um caso raríssimo de fibroelastoma papilífero. As arritmias ocorreram em 10% dos pacientes sendo as supraventriculares e ventriculares as mais prevalentes (33%), seguidos das bradiarritmias (19%) e a síndrome do QT longo congênito (11%). As doenças da aorta ocorreram em 5% dos pacientes. Os achados genéticos dos pacientes sindrômicos com fenótipos sobrepostos permitiram a definição de casos e a análise da herança genética. Familiares do caso índice assintomáticos com traço genético associado ao fenótipo alterado também foi observado. Conhecer o perfil clínico e genético das cardiopatias raras pode prevenir incapacidades e morte além de permitir o rastreio familiar e o aconselhamento genético de forma mais efetiva.

Trabalho Científico - Relato de Caso

Área: Neurogenética e Transtornos do Neurodesenvolvimento

516 - SÍNDROME DE ALAZAMI: AMPLIANDO FENÓTIPO DE UMA BAIXA ESTATURA SINDRÔMICA POUCO CONHECIDA

MARIA ESTER GONZAGA DE MORAES (UNICESUMAR), CAMILY VITÓRIA BORTOLATO PELOSI (UNICESUMAR), SOPHIA GUIMARÃES BARRETO DE CARVALHO (UNICESUMAR), JULIANA DOURADO GRZESIUK (FUNDAÇÃO ASSIS GURGACZ - FAG), CLARISSA TORRESAN (INSTITUIÇÃO NACIONAL DE CÂNCER), ARTHUR ARENAS PÉRICO (UNICESUMAR)

O gene LARP7 (La Ribonucleoprotein Domain Family Member 7) está relacionado à regulação da transcrição de RNAs, impactando diretamente a expressão gênica. Variantes bialélicas deletérias nesse gene estão associadas à Síndrome de Alazami, condição genética rara de herança autossômica recessiva. Devido à sua raridade e à complexidade fenotípica, a identificação de alterações em LARP7 é relevante na investigação de quadros clínicos atípicos, especialmente em pacientes com dismorfismos e baixa estatura. Neste contexto, o presente trabalho tem como objetivo apresentar um relato de caso com diagnóstico de Síndrome de Alazami, destacando suas principais manifestações clínicas, a importância do acompanhamento multidisciplinar e o papel do sequenciamento genético na elucidação de síndromes raras com fenótipo complexo.Paciente do sexo feminino, 9 anos e 8 meses, filha de pais não consanguíneos, encaminhada para avaliação devido ao quadro de atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, baixa estatura e desvios fenotípicos evidentes. Desde os primeiros meses de vida, apresentava baixa estatura, embora com IMC dentro da normalidade. Apresentou atraso motor e de fala, com cognição inicialmente preservada. Evoluiu com dificuldades escolares e de atenção. Foi submetida, aos 3 anos, à cirurgia para correção de comunicação interatrial. O exame físico revelou baixa estatura desproporcionada associada a desvios fenotípicos como telecanto, nariz bulboso com columela hipoplásica, além de braquidactilia, anquiloglossia, frouxidão ligamentar acentuada, encurtamento aparente de clavículas, além de apresentar dentição alterada, com dentes supranumerários, espaçados e com implantação anômala.

Trabalho Científico - Original

Área: Cardiogenética

517 - PERFIL GENÉTICO DE PACIENTES PORTADORES DE CARDIOMIOPATIAS ACOMPANHADOS EM HOSPITAL TERCIÁRIO DO ESTADO DE PERNAMBUCO

MARCELA VASCONCELOS MONTENEGRO (UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO), TAYNE FERNANDA LEMOS DA SILVA (FACULDADE DE ENFERMAGEM NOSSA SENHORA DAS GRAÇAS - FENSG/UPE), MARIA LUIZA VASCONCELOS MONTENEGRO (UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO), CARLOS EDUARDO LUCENA MONTENEGRO (AMBULATÓRIO DE DOENÇA DE CHAGAS E INSUFICIÊNCIA CARDÍACA DO PROCAPE/UPE), MARIA ELISA LUCENA SALES DE MELO ASSUNÇÃO (AMBULATÓRIO DE DOENÇA DE CHAGAS E INSUFICIÊNCIA CARDÍACA DO PROCAPE/UPE), MARIA DAS NEVES DANTAS DA SILVEIRA BARROS (AMBULATÓRIO DE DOENÇA DE CHAGAS E INSUFICIÊNCIA CARDÍACA DO PROCAPE/UPE), AFONSO LUIZ TAVARES DE ALBUQUERQUE (AMBULATÓRIO DE DOENÇA DE CHAGAS E INSUFICIÊNCIA CARDÍACA DO PROCAPE/UPE), MARIA DA PIEDADE COSTA REIS DE ALBUQUERQUE (AMBULATÓRIO DE DOENÇA DE CHAGAS E INSUFICIÊNCIA CARDÍACA DO PROCAPE/UPE), MARIA DA GLORIA AURELIANO DE MELO CAVALCANTI (AMBULATÓRIO DE DOENÇA DE CHAGAS E INSUFICIÊNCIA CARDÍACA DO PROCAPE/UPE), WILSON ALVES DE OLIVEIRA JÚNIOR (AMBULATÓRIO DE DOENÇA DE CHAGAS E INSUFICIÊNCIA CARDÍACA DO PROCAPE/UPE), SILVIA MARINHO MARTINS ALVES (AMBULATÓRIO DE DOENÇA DE CHAGAS E INSUFICIÊNCIA CARDÍACA DO PROCAPE/UPE)

A cardiogenética é o ramo da cardiologia dedicado à categorização genotípica das doenças cardiovasculares, destacando-se as cardiomiopatias. Contudo, no Brasil, em que a medicina de precisão ainda é emergente, há carência de estudos nessa temática. Caracterizar o genótipo de indivíduos com fenótipo de cardiomiopatias.Estudo observacional com 94 portadores de cardiomiopatia incluídos em ambulatório de referência de Pernambuco. A pesquisa é um braço regional do projeto Mapa Genoma Brasil | PROADI-SUS. Coletados dados clínicos e amostra sanguínea para sequenciamento do exoma completo por técnica de Sequenciamento de Nova Geração. A classificação das variantes seguiu o consenso do Colégio Americano de Genética Médica e Genômica. O rendimento do teste genético correspondeu à proporção de resultados positivos, em que foi identificada uma variante patogênica e/ou provavelmente patogênica. A amostra apresentou idade média de 47±15,6 anos, com predomínio de homens (53%), pardos (55%), procedentes da região metropolitana do Recife (57%) e com baixa escolaridade (48%). As comorbidades mais prevalentes na amostra foram: sedentarismo (71%), insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (55%) e hipertensão arterial (47%). 65% dos participantes tinham histórico familiar positivo de cardiopatia entre parentes de 1º e/ou 2º graus e 11% tinha relato de consanguinidade entre antepassados. Do ponto de vista fenotípico, predominou a cardiomiopatia dilatada (CMD) - 49% da amostra, seguida da cardiomiopatia hipertrófica (CMH) - 34%, cardiomiopatia não compactada (CMNC) - 13%, amiloidose - 2% e cardiomiopatia arritmogênica (CMA) - 2%. Por sua vez, o rendimento do sequenciamento foi superior na amiloidose - 100%, seguida da CMA - 50%, CMH - 44%, CMD - 24% e CMNC - 17%. Quanto ao perfil genotípico, houve predomínio de variantes patogênicas e/ou provavelmente patogênicas nos seguintes genes, de acordo com o fenótipo: CMD - TTN (50%), CMH - MYH7 (21%) e MYBPC3 (43%), CMNC - TTN (50%) e TBX20 (50%), amiloidose - TTR (100%) e CMA - PKP2 (100%). Este estudo delineou peculiaridades do genótipo das cardiomiopatias de pacientes nordestinos, trazendo informações importantes não só para o seguimento clínico e aconselhamento genético de sua amostra, mas também para comunidade científica.

Trabalho Científico - Original

Área: Erros Inatos do Metabolismo e Triagem Neonatal

518 - ERROS INATOS DO METABOLISMO: AVANÇOS NO DIAGNÓSTICO E DESAFIOS NO ACOMPANHAMENTO – UMA REVISÃO DE LITERATURA

EBENÉZER DE MELLO CRUZ (UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO - CURSO DE MEDICINA), SABRINA DA SILVA DA SILVA SANTOS (UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO - CURSO DE MEDICINA), TIAGO ADRIAN DE MORAIS SILVA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO - CURSO DE MEDICINA), FERNANDO BARBOSA BRANDAO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO - CURSO DE MEDICINA), MICHELLI ERICA SOUZA FERREIRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO - CURSO DE MEDICINA)

Os erros inatos do metabolismo (EIM) constituem um grupo diverso de distúrbios genéticos caracterizados por alterações em enzimas, receptores ou mecanismos celulares envolvidos no metabolismo. Apesar de individualmente raros, esses erros apresentam incidência coletiva significativa, podendo afetar 1 a cada 1.000 nascidos vivos. De herança predominantemente autossômica recessiva, os EIMs costumam se manifestar de forma precoce, muitas vezes nas primeiras horas de vida, com quadros clínicos inespecíficos, que dificultam o diagnóstico.Revisar os avanços no diagnóstico precoce dos EIM e discutir os principais desafios enfrentados no acompanhamento clínico dos pacientes.Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, cujas buscas foram realizadas na base de dados PUBMED. Os termos utilizados para a pesquisa dos artigos selecionados foram ´inborn errors of metabolism´ e ´newborn screening" em combinação com o operador booleano ´AND´, obtendo um total de 607 artigos. Após essa etapa, foram utilizados como critérios de inclusão os filtros "últimos 5 anos" e "free full text", reduzindo para 71 artigos. Desse total, foram escolhidas criticamente 3 referências que abordavam diretamente o tema desejado. Após a seleção das bibliografias, foi realizada a análise detalhada para compor o presente texto.Os novos métodos utilizados para diagnóstico das EIM é a Espectrometria de Massa em Tandem (MS/MS), que permite detectar dezenas de EIM em uma única gota de sangue. Outro exame que se destacou foi a Análise Genética com Sequenciamento de Nova Geração (NGS), no qual foi aplicado para confirmar e caracterizar mutações genéticas, e quando feito a integração entre os testes aumentou a precisão do diagnóstico. Ademais, outro exame importante é o Exame de Sequenciamento do Exoma (WES), que embora menos eficaz do que MS/MS, ele mostrou ser útil como teste secundário, após triagem positiva no MS/MS, além disso ainda tem desafios no diagnóstico e acompanhamento das EIM.No entanto, ainda não é adequado como triagem primária isolada devido à sua sensibilidade insuficiente, dessa forma, uma possível combinação com MS/MS pode oferecer diagnósticos mais precisos, personalização do cuidado e melhor prognóstico.

Trabalho Científico - Original

Área: Aconselhamento Genético, Ética e Educação

519 - ENTRE GENES E EXPERIÊNCIAS: AVALIAÇÃO DISCENTE COMO INSTRUMENTO DE APRIMORAMENTO NA EDUCAÇÃO MÉDICA

MARIA EDUARDA VARELA CAVALCANTI SOUTO (UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO GRANDE DO NORTE), PAULA SAMYLA FERNANDES FEITOSA (UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO GRANDE DO NORTE), HERONILDO ALMEIDA LUNA FERNANDES (UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO GRANDE DO NORTE), JOAO LUCAS PAIVA PAULINO (UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO GRANDE DO NORTE), FERNANDO LIBERALINO FERNANDES (UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO GRANDE DO NORTE), GILSON AQUINO CAVALCANTE (UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO GRANDE DO NORTE), LARA YANNE ARAÚJO DE MEDEIROS FERNANDES (FACULDADE DE ENFERMAGEM NOVA ESPERANÇA DE MOSSORÓ), GABRIEL HENRIQUE FERNANDES DE MEDEIROS (ANALISYS LABORATÓRIO CLÍNICO), CHRISTIANE MEDEIROS BEZERRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO NORTE), THALES ALLYRIO ARAÚJO DE MEDEIROS FERNANDES (UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO GRANDE DO NORTE)

A Genética Humana constitui um componente essencial da formação médica contemporânea, ultrapassando o estudo das doenças raras e envolvendo temas fundamentais para a compreensão da saúde e da doença em nível molecular. Avaliar a percepção discente sobre essa disciplina permite refletir sobre como a educação médica tem incorporado os avanços genéticos na formação de profissionais preparados para a medicina atual.Analisar as percepções dos estudantes sobre a disciplina de Genética Humana de um curso de Medicina de uma instituição do interior do Rio Grande do Norte, destacando aspectos positivos, limitações e sugestões, com vistas a promover reflexões sobre sua contribuição para a formação médica.Trata-se de um estudo descritivo, baseado em 33 (30% do público alvo) avaliações anônimas realizadas entre 2022 e 2024. O instrumento utilizado abordou questões quantitativas (escala de 0 a 10) e qualitativas (comentários abertos), relacionadas à carga horária, metodologias de ensino, conteúdos abordados, atividades didáticas e estratégias avaliativas. A disciplina obteve avaliações positivas em todos os critérios analisados, com médias de 9,26 para relevância dos conteúdos previstos na ementa, 9,09 para adequação dos métodos avaliativos e 9,03 para as metodologias de ensino-aprendizagem. Entre os conteúdos mais bem avaliados destacaram-se expressão gênica, genoma humano, farmacogenética, genética do câncer e semiologia das doenças genéticas. Sugestões de exclusão de conteúdo foram pontuais e associadas à sobrecarga temática, especialmente envolvendo citogenética e terapia celular. Os principais pontos positivos apontados incluíram a didática do professor, a diversidade metodológica utilizada, a integração entre teoria e prática e o contato com pacientes. Como aspectos a melhorar, os estudantes mencionaram o número elevado de atividades avaliativas em alguns momentos e necessidade de maior clareza nos critérios de avaliação.A disciplina vem contribuindo de forma consistente para a formação médica, e sua avaliação contínua permite ajustes que aproximem ainda mais o ensino de Genética das demandas atuais da prática em saúde.

Trabalho Científico - Relato de Caso

Área: Outra

520 - SÍNDROME DA QUILOMICRONEMIA FAMILIAL (SQF): RELATO DE DOIS CASOS COM DIAGNÓSTICO NO PERÍODO NEONATAL

PALOMMA ERIVELTH RIBEIRO DOS SANTOS (CENTRO UNIVERSITÁRIO UNIDOMPEDRO – AFYA), POLLYANNA ANDREZA RIBEIRO DOS SANTOS (CENTRO ESPECIALIZADO EM REABILITAÇÃO TIPO IV – CER IV), MARIANA ARAUJO BEZERRA GOMES (CENTRO ESPECIALIZADO EM REABILITAÇÃO TIPO IV – CER IV), EMERSON DE SANTANA SANTOS (AMBULATÓRIO DE DOENÇAS RARAS – UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE- CAMPUS LAGARTO)

Variantes patogênicas em homozigose ou heterozigose composta no gene LPL estão associadas a deficiência de lipoproteína lipase (OMIM 238600), também conhecida como síndrome da quilomicronemia familial (SQF). Caracteriza-se clinicamente por episódios recorrentes de pancreatite aguda, xantomas eruptivos, lipemia retinalis, hepatoesplenomegalia e aumento da coagulabilidade e viscosidade causando disfunção endotelial. Além disso, está associada a risco aumentado de doenças cerebrovasculares e coronarianas. Do ponto de vista bioquímico, observa-se níveis aumentados de triglicerídeos e de lipoproteína de baixa densidade (LDL). Estudos mostram que o gene LPL codifica a lipoproteina lipase (LPL), enzima que desempenha um papel fundamental no metabolismo dos triglicerídeos, sendo responsável por sua hidrólise em ácidos graxos e glicerol. A SQF atinge entre 1 e 2 pessoas a cada 1 milhão e pode se manifestar em vários momentos da vida, desde a infância até a idade adulta. Objetivo: Relatar dois casos de síndrome da quilomicronemia familial diagnosticados ainda no período neonatal.Paciente 1: RN sexo masculino, com diagnóstico de hipertrigliceridemia (7.000mg/dL) e hipercolesterolemia (> 400mg/dL) com 24 horas de vida, devido ao aspecto lipêmico do soro em exames de rotina laboratorial. É o primeiro filho de pais consanguíneos, sem recorrência familiar. Suspeita de quilomicronemia familiar – SQF. Painel genético NGS para hipertrigliceridemia e pancreatites detectou a variante patogênica p.Pro234Leu em homozigose no gene LPL, confirmando assim o diagnóstico de Deficiência de lipoproteína lipase (OMIM 238600). Paciente 2: RN sexo masculino, com diagnóstico de hipertrigliceridemia (11.120mg/dL) e hipercolesterolemia (> 500mg/dL) com 24 horas de vida, devido ao aspecto lipêmico do soro em exames de rotina laboratorial. É o segundo filho de pais não consanguíneos, sem recorrência familiar. Foi levantada a hipótese diagnóstica de Síndrome da quilomicronemia familiar - SQF, confirmada por painel NGS que identificou as variantes patogênicas bialélicas p.Gly215Glu e p.Pro234Leu no gene LPL

Trabalho Científico - Relato de Caso

Área: Dismorfologia e Displasias Esqueléticas

521 - DUAL MOLECULAR DIAGNOSIS OF TWO OPPOSED SYNDROMES: PSEUDOACHONDROPLASIA AND MARFAN SYNDROME

CAROLINE BRANDÃO PIAI (ICR - HCFMUSP), MARCELLA CARDOSO ALLEGRO (ICR - HCFMUSP), PRISCILA BARBOSA BETTY (ICR - HCFMUSP), FERNANDA DE SOUZA VALENTE (ICR - HCFMUSP), MATHEUS AUGUSTO ARAÚJO CASTRO (ICR - HCFMUSP), RACHEL SAYURI HONJO (ICR - HCFMUSP), DÉBORA ROMEO BERTOLA (ICR - HCFMUSP), CHONG AE KIM (ICR - HCFMUSP)

Genome sequencing is increasingly being used to decisively assist the diagnosis of genetic diseases. One possible outcome of this analysis is what is called secondary findings. ACMG annually updates the list of genes that should be reported as such, including genes related to cancer predisposition, inborn errors of metabolism, and increased cardiovascular risk. In the latter group, the FBN1 gene is classically associated with Marfan syndrome, an autosomal dominant condition characterized by aortic root dilation, aneurysms, myopia, ectopia lentis, disproportionate tall stature and scoliosis. Pseudoachondroplasia, on the other hand, is related to the gene COMP and presents as a severe form of disproportionate short stature, along with limb shortening and characteristic dysmorphisms. In this report, we present a patient with a classical presentation of pseudoachondroplasia, but with a secondary finding of a pathogenic variant in FBN1 for Marfan syndrome.Female patient, 5 years old, daughter of healthy consanguineous parents, presented with classical pseudoachondroplasia, with short stature and skeletal abnormalities. Her 11-year-old brother had tall stature, pectus excavatum, and mild myopia, but did not meet clinical criteria for Marfan syndrome. Genome sequencing was requested for the proband, confirming the diagnosis of pseudoachondroplasia, as a likely pathogenic heterozygous variant in the COMP gene was found (NM_000095:c.2155G>A). Additionally, an heterozygous variant was found as a secondary finding in the FBN1 gene (FBN1:NM_000138:c.6448C>T) and it was classified as likely pathogenic for Marfan syndrome.

Trabalho Científico - Relato de Caso

Área: Oncogenética

522 - DESAFIOS NO DIAGNÓSTICO DE BWS COM SUSPEITA DE MOSAICISMO

GABRIEL VANZELLA (UNICESUMAR), ARTHUR ARENAS PÉRICO (UNICESUMAR), CAMILY VITÓRIA BORTOLATO PELOSI (UNICESUMAR), SOPHIA GUIMARÃES BARRETO DE CARVALHO (UNICESUMAR), JULIANA DOURADO GRZESIUK (FAG), CLARISSA TORRESAN (INCA), MARIA ESTER GONZAGA DE MORAES (UNICESUMAR), ANA CLARA BURANELLO DOS SANTOS (UNICESUMAR), MARIA VICTÓRIA LAGROTTA DIOGO (UNICESUMAR), LARISSA D´CARLI (UNICESUMAR), ANA CLAUDIA PEDROSO (UNICESUMAR), HELOIZA VITÓRIA FERNANDES RUBIO (UNICESUMAR)

A investigação molecular da Síndrome de Beckwith-Wiedemann (BWS) pode ser limitada em casos de mosaicismo somático, especialmente quando baseada apenas em sangue periférico. Pacientes com fenótipo atípico e achados isolados, como hemihipertrofia ou neoplasia precoce, podem permanecer sem diagnóstico conclusivo, exigindo análise em outros tecidos. Dessa forma, esse relato de caso tem por objetivo apresentar o caso de uma paciente com fenótipo dismórfico atípico, com suspeita de Síndrome de Beckwith-Wiedemann, mas molecularmente não confirmado. Assim, busca-se correlacionar as principais manifestações clínicas com os resultados de exames genéticos realizados.Paciente do sexo feminino, 6 anos, filha de pais não consanguíneos, com pré-natal marcado por artéria umbilical única, restrição de crescimento intrauterino e microcefalia. Nasceu prematura, com 30 semanas e 4 dias de gestação, por parto sem intercorrências. Aos 6 meses, foi diagnosticada com tumor de Wilms a direita, tratado sem intercorrências. Evoluiu com atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, sendo posteriormente diagnosticada com transtorno do espectro autista. Exames de neuroimagem realizados evidenciaram cistos aracnóides, nódulo subependimário e craniossinostose sagital. Ao exame dismorfológico foi constatado glabela proeminente com mancha salmão sobrejacente, sinofre, blefarofimose, olhos amendoados com fendas palpebrais oblíquas para cima, hipoplasia de face média, diastema, braquidactilia, frouxidão ligamentar, assimetria de membros inferiores com hemihipertrofia à esquerda, sandal gap, entre outros achados clínicos. Desse modo, considerou-se a hipótese de BWS, mesmo sem alguns sinais clássicos, como macroglossia ou hipercrescimento generalizado.

Trabalho Científico - Original

Área: Neurogenética e Transtornos do Neurodesenvolvimento

524 - INHERITED HEART DISEASE AS A CLINICAL MARKER OF NEUROGENETIC SYNDROMES

EDER ALENCAR MOURA (INSTITUTO DO CORAÇÃO), BRUNO MOREIRA DOS SANTOS (HOSPITAL DA CLINICAS), BRUNO DE OLIVEIRA STEPHAN (FACULDADE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), BIANCA DOMIT WERNER LINNENKAMP (INSTITUTO DO CORAÇÃO), GIOVANNA NAPOLITANO PEREIRA (HOSPITAL DA CLINICAS), LUCAS VIEIRA LACERDA PIRES (FACULDADE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), KELVIN HENRIQUE VILALVA (INSTITUTO DO CORAÇÃO), ATMIS MEDEIROS HAIDAR (HOSPITAL DA CLINICAS), BRUNO AUGUSTO ESTEVES (FACULDADE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), EMANUELLE LEONILIA MARQUES (INSTITUTO DO CORAÇÃO), MARIANA LOMBARDI PERES DE CARVALHO (HOSPITAL DA CLINICAS), JOSÉ EDUARDO KRIEGER (FACULDADE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), MAPA GENOMA BRASIL MAPA GENOMA BRASIL (INSTITUTO DO CORAÇÃO)

Cardiac involvement in neurogenetic disorders presents a diagnostic and therapeutic challenge. In many cases, cardiac abnormalities may be the earliest or most prominent clinical sign of an underlying genetic condition, particularly in disorders with neuromuscular or neurodegenerative manifestations.To characterize the molecular and clinical profiles of patients with cardiac disease harboring pathogenic variants in genes primarily associated with neurological phenotypes, highlighting the role of cardiac manifestations as potential clinical markers for neurogenetic syndromes.This retrospective study included patients initially referred for cardiological evaluation at a national reference center and subsequently underwent molecular testing (whole-exome or whole-genome sequencing). We selected individuals carrying pathogenic, likely pathogenic, or variants of uncertain significance (VUS) in genes known to be associated with neurological disorders.Among 3,865 probands analyzed in the MAPA Genoma Brasil project, 36 individuals met inclusion criteria (58% male, mean age 29.7 years). The most common cardiac phenotypes were dilated cardiomyopathy (55.5%), followed by complex arrhythmias (22.2%) and hypertrophic or restrictive cardiomyopathy (11.1%). Frequently implicated genes included DMD, LMNA, SCN5A, RYR1, and CACNA1A, all previously associated with neurological conditions such as hypotonia, motor delay, peripheral neuropathy, or muscular dystrophy.Cardiac manifestations may precede or coincide with neurological symptoms in patients with underlying neurogenetic diseases. Integrating cardiological evaluation with comprehensive molecular testing enables early diagnosis, prevention of severe outcomes such as sudden cardiac death, and more effective genetic counseling. This approach is critical for appropriate management of both cardiac and neurological components of these complex disorders.

Trabalho Científico - Original

Área: Cardiogenética

525 - CARACTERIZAÇÃO GENOTÍPICA DE PORTADORES DE CARDIOMIOPATIA DILATADA E SEUS FAMILIARES ACOMPANHADOS EM CENTRO DE REFERÊNCIA PERNAMBUCANO

MARCELA VASCONCELOS MONTENEGRO (UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO), TAYNE FERNANDA LEMOS DA SILVA (FACULDADE DE ENFERMAGEM NOSSA SENHORA DAS GRAÇAS - FENSG/UPE), MARIA ELISA LUCENA SALES DE MELO ASSUNÇÃO (AMBULATÓRIO DE DOENÇA DE CHAGAS E INSUFICIÊNCIA CARDÍACA DO PROCAPE/UPE), CARLOS EDUARDO LUCENA MONTENEGRO (AMBULATÓRIO DE DOENÇA DE CHAGAS E INSUFICIÊNCIA CARDÍACA DO PROCAPE/UPE), MARIA DAS NEVES DANTAS DA SILVEIRA BARROS (AMBULATÓRIO DE DOENÇA DE CHAGAS E INSUFICIÊNCIA CARDÍACA DO PROCAPE/UPE), AFONSO LUIZ TAVARES DE ALBUQUERQUE (AMBULATÓRIO DE DOENÇA DE CHAGAS E INSUFICIÊNCIA CARDÍACA DO PROCAPE/UPE), MARIA DA PIEDADE COSTA REIS DE ALBUQUERQUE (AMBULATÓRIO DE DOENÇA DE CHAGAS E INSUFICIÊNCIA CARDÍACA DO PROCAPE/UPE), MARIA DA GLORIA AURELIANO DE MELO CAVALCANTI (AMBULATÓRIO DE DOENÇA DE CHAGAS E INSUFICIÊNCIA CARDÍACA DO PROCAPE/UPE), MARIA LUIZA VASCONCELOS MONTENEGRO (UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO), WILSON ALVES DE OLIVEIRA JÚNIOR (AMBULATÓRIO DE DOENÇA DE CHAGAS E INSUFICIÊNCIA CARDÍACA DO PROCAPE/UPE), SILVIA MARINHO MARTINS ALVES (AMBULATÓRIO DE DOENÇA DE CHAGAS E INSUFICIÊNCIA CARDÍACA DO PROCAPE/UPE)

A cardiomiopatia dilatada (CMD) dispõe de perfil genotípico variado, sendo o rastreamento familiar essencial ao aconselhamento genético de portadores e seus parentes, possibilitando um diagnóstico precoce e terapia direcionada.Descrever o genótipo de pacientes com CMD e seus familiares de 1º e/ou 2º graus acompanhados em ambulatório de referência de Pernambuco.Estudo observacional formado por 81 indivíduos, dentre portadores de CMD (grupo de casos-índice) e seus familiares de 1º e/ou 2º graus (grupo de familiares) que aceitaram participar do estudo. A pesquisa integra um braço regional do projeto Mapa Genoma Brasil | PROADI-SUS. Nos casos-índice, fez-se o sequenciamento do exoma completo, mediante Sequenciamento de Nova Geração e, para segregação familiar das variantes, aplicou-se a técnica de Sanger. Seguiu-se o consenso do Colégio Americano de Genética Médica e Genômica para categorização das variantes. O rendimento do teste genético foi feito através da proporção de resultados positivos, em que foi encontrada variante provavelmente patogênica e/ou patogênica.No grupo dos casos-índice (n=46), predominaram homens (56%), naturais de Pernambuco (83%), procedentes da região metropolitana do Recife (69%), com idade média de 49 anos. 50% dos casos-índice referiam histórico de morte súbita e 13% de consanguinidade na ascendência. O estudo genético deste grupo obteve rendimento de 28%, sendo o genótipo marcado por variantes nos genes: TTN (26%), MYH7 (13%), BAG3 (9%), DMD (9%), HFE (9%), RBM20 (9%), DES (4%), MYBPC3 (4%), MYH6 (4%), TNNC1 (4%), FLNC (4%), TTR (4%), ABCC6 (4%), CRYAB (4%), VEZF1 (4%). O rastreamento familiar em cascata foi feito em 43% dos casos-índice em que o sequenciamento genético teve resultado positivo e/ou identificou variante de significado incerto (VUS). Foram incluídos 35 familiares, predominando o sexo feminino (71%) e a idade média de 41 anos. As variantes segregadas nesse grupo estavam presentes nos genes: TTN, MYBPC3, MYH7, MYH6, ABCC6, DMD, HFE, RBM20. O rastreamento familiar obteve rendimento de 37%.O perfil genotípico de portadores de CMD e seus familiares foi convergente às principais variantes descritas internacionalmente, apesar do rendimento inferior do teste genético nessa amostra.

Trabalho Científico - Relato de Caso

Área: Imunogenética

527 - REAÇÃO ADVERSA À TERAPIA DE REPOSIÇÃO ENZIMÁTICA : SUCESSO DA DESSENSIBILIZAÇÃO EM PACIENTES COM MPSIVA E MPS VI

MARIA GABRIELA VIANA DE SÁ MARINHO (UFCG), REBECA DANTAS DA SILVA CARDOSO (UFCG), JORGE KELLTON PEREIRA SALES (UFCG), FELIPE MARTINS DE LIMA (UFCG), MARIA EDUARDA MOURA PAULINO (UFCG), ANGELA BEATRIZ DA SILVA (UFCG), GIULIA DI CREDICO PARANHOS (UFCG), JOÃO VICTOR LOIOLA (UFCG), MARIANA MONTEIRO GURJÃO (UFCG), MARIA DO SOCORRO VIANA SILVA DE SÁ (UFCG), PAULA FRASSINETTI V DE MEDEIROS (UFCG)

As mucopolissacaridoses (MPS) são doenças genéticas raras, de caráter progressivo e multissistêmico, decorrentes de variantes patogênicas em genes que codificam enzimas lisossômicas. A terapia de reposição enzimática (TRE), disponível para vários tipos de MPS, tem mudado a expectativa e qualidade de vida dos pacientes, porém, reações adversas, especialmente alérgicas, podem comprometer a continuidade do tratamento. A dessensibilização farmacológica surge como alternativa para esses casos, embora os dados na literatura ainda sejam escassos. Este trabalho descreve a dessensibilização realizada em um paciente com MPSIVA com reação adversa grave à elosulfase alfa (Vimizim) e outro paciente com MPSVI em TRE com galsulfase (Naglazyme), o que permitiu a retomada segura da TRE . Paciente I, 4 anos, 13 kg, teve o diagnosticado de MPSIVA, com 1 mês e 7 dias de vida. Após 2 anos de TRE, apresentou uma reação anafilática à enzima, com presença de rash cutâneo e queda de saturação, com interrupção da infusão. Já a paciente II, 9 anos, 28 kg, foi diagnosticada com MPS tipo VI aos 23 meses e iniciou aos 2 anos a TRE com galsulfase (Naglazyme). Após 6 anos de TRE, apresentou reação adversa à enzima, com aparecimento de urticária generalizada. Transcorridas 4 semanas sem receberem as enzimas, os pacientes foram submetidos ao Prick Test com as enzimas e ao Teste Intradérmico, nas concentrações de 1:1, 1:10 e 1:1000. O paciente I obteve o Prick Test negativo e o teste intradérmico positivo 1:1, já a paciente II obteve o Prick-test positivo. Com isso, iniciou-se o protocolo de dessensibilização, em 18 steps e 4 bolsas (1:1000, 1:100, 1:10) e a dose completa de elosulfase alfa para o paciente I e em 20 steps e 5 bolsas para a paciente II (soluções de 1:10000, 1:1000, 1:100, 1:10 e a dose completa de galsulfase). Antes das intervenções, os pacientes foram pré-tratados com levocetirizina (uso diário), montelucaste (uso diário), salbutamol e metilprednisolona, com o objetivo de aumentar a tolerabilidade até chegar na dose recomendada. Todo o procedimento foi realizado em uma Unidade de Terapia Intensiva (UTI). Atualmente, os pacientes continuam recebendo a terapia enzimática no esquema de dessensibilização, com programação de redução dos steps semanalmente até completar 7 steps.

Trabalho Científico - Original

Área: Oncogenética

529 - GALECTINA-3 (LGALS3) COMO POTENCIAL BIOMARCADOR PARA CÂNCER HEPÁTICO: ANÁLISE DA EXPRESSÃO GÊNICA

FABIO MESQUITA MOURA (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO OSWALDO CRUZ), ANDREIA SOARES DA SILVA (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO OSWALDO CRUZ), TACIANA FURTADO DE MENDONÇA BELMONT (INSTITUTO DO FÍGADO DE PERNAMBUCO), MARIA MARIANA BARROS MELO DA SILVEIRA (UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO), THAISA REMIGIO FIGUEIREDO (UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO), CAMILLA RIBEIRO LIMA DE FARIAS (UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO), CAROLINA DE ARAÚJO MEDEIROS (UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO), DIEGO AUGUSTO LOPES OLIVEIRA (UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO), GLEICY KARINE NASCIMENTO DE ARAÚJO MONTEIRO (UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO), JABIAEL CARNEIRO DA SILVA FILHO (UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO), NATÁLIA RAMOS COSTA PESSOA (UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO), TAMARA SILVA (UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO), LEILA MARIA MOREIRA BELTRÃO PEREIRA (INSTITUTO DO FÍGADO DE PERNAMBUCO), LUYDSON RICHARDSON SILVA VASCONCELOS (INSTITUTO AGGEU MAGALHÃES)

O Carcinoma Hepatocelular (CHC) constitui 90% dos tumores primários do fígado, considerado a quinta causa mais comum de câncer em todo mundo. O surgimento do CHC está diretamente relacionado ao grau de inflamação e injúria sofrida pelo fígado, sendo a incidência muito mais elevada em pacientes cirróticos que em não cirróticos. Os mecanismos que desencadeiam as respostas inflamatórias do hospedeiro e suas interações com estes agentes criam um microambiente com várias vias de interação. A galectina-3 (LGALS3) desempenha papel crítico na adesão, proliferação e diferenciação de células tumorais e estudos tem mostrado que a expressão dessa molécula está frequentemente alterada em condições de câncer e pré-cancerosas e diversas evidências mostram que a expressão da galectina-3 está associada ao processo de surgimento do câncer e a progressão do tumor como a angiogênese e a metástase. Diante disse, o objetivo desse estudo foi analisar os níveis de expressão gênica da LGALS3 no parênquima hepático e no tecido neoplásico de pacientes com CHCAnalisar os níveis de expressão gênica da LGALS3 no parênquima hepático e no tecido neoplásico de pacientes com CHC. Foram incluídos no estudo 17 casos de CHC provenientes de transplante hepático, realizado no Real Hospital Português em Pernambuco. Os fragmentos foram obtidos de tecido neoplásico e parênquima hepático não tumoral. Os tecidos foram armazenados em RNA later para posterior extração de RNA total. O cDNA foi sintetizado utilizando o kit Taqman Reverse transcription. A quantificação do gene foi realizada utilizando sondas Taqman e o método de análise foi delta Ct, para normalização foi utilizado o gene GADPH, para as análises estatísticas foi utilizado o graphpad Prism. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética da Universidade de PernambucoA maioria dos pacientes foram do sexo masculino (82%) com média de idade 62 anos. A mais frequente etiologia observada foi a Hepatite C. O tamanho do tumor mostrou-se diferente entre os grupos com vírus C (HCV) e B (HBV). A expressão de LGALS3 foi maior no tecido tumoral que no parênquima hepático adjacente (p=0,0344).O gene LGALS3 está mais expresso no ambiente tumoral quando comparado ao parênquima hepático, esse processo parece ser importante na hepatocarcinogênese, indicando esse gene como possível biomarcador de prognóstico do HCC.

Trabalho Científico - Relato de Caso

Área: Outra

531 - PERFIL CLÍNICO E EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES COM NEUROFIBROMATOSE TIPO 1 ACOMPANHADOS EM UM AMBULATÓRIO DE DOENÇAS RARAS

POLLYANNA ANDREZA RIBEIRO DOS SANTOS (CENTRO ESPECIALIZADO EM REABILITAÇÃO TIPO IV – CER IV), DEBORA SANTANA SANTOS (DEPARTAMENTO DE MEDICINA), GABRIEL DA COSTA KUHN (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE), MARIANA ARAUJO BEZERRA GOMES (CAMPUS LAGARTO), PALOMMA ERIVELTH RIBEIRO DOS SANTOS (DEPARTAMENTO DE MEDICINA), EMERSON DE SANTANA SANTOS (UNIVERSIDADE TIRADENTES)

A neurofibromatose tipo 1 (NF1) é uma síndrome genética rara, com incidência aproximada de 1 a cada 3.000 nascidos vivos, dos quais, cerca de 50% não têm histórico familiar da doença, e nestes, o diagnóstico da NF1 costuma ser tardio. Tais dados são preocupantes, visto que o número de complicações tende a aumentar com o passar do tempo, e assim o paciente tem maior suscetibilidade a desenvolver tumores, como: feocromocitoma, sarcoma, melanoma, câncer de mama, leucemia e tumores estromais gastrointestinais. Dessa forma, uma questão de extrema relevância é a idade em que os pacientes acometidos recebem o diagnóstico, pois a NF1 é uma doença que necessita de acompanhamento contínuo para se evitar e tratar precocemente tais complicações. Estudo observacional, descritivo e transversal, com dados colhidos de pacientes com NF1 no ambulatório de genética Médica da Universidade Federal de Sergipe, Campus Lagarto, por meio de questionário padronizado. A amostra foi composta por 20 indivíduos com NF1 oriundos de 14 famílias. Houve prevalência no sexo feminino (65%) e na raça parda (60%). Os sinais/sintomas mais relatados foram manchas café-com-leite em 100% dos casos, efélides axilares e inguinais em 75% (15/20), dificuldade de concentração em 65% (13/20) e problemas de aprendizado em 55% (11/20). A idade de procura e diagnóstico médico confirmado teve uma média de 13,8 e 16,2 anos, respectivamente, evidenciando retardo no diagnóstico da NF1. Das 14 famílias, 11 foram analisadas molecularmente com o sequenciamento completo do gene NF1 pela técnica NGS: 5 famílias apresentaram variantes patogênicas, 3 provavelmente patogênicas e em 3 foram encontradas Variantes de Significado Incerto (VUS).

Trabalho Científico - Relato de Caso

Área: Aconselhamento Genético, Ética e Educação

533 - INTERAÇÃO ENTRE VARIANTES GENÉTICAS COMO POSSÍVEL MODULADORA DE PANCREATITE RECORRENTE EM PACIENTE PEDIÁTRICA COM MUTAÇÃO EM CFTR

BIANCA BARBÉRIO BOGDAN TEDESCHI (FAMERP/FUNFARME - HOSPITAL DE BASE), CHARLES MARQUES LOURENÇO (FUNFARME - HOSPITAL DE BASE), MÁRCIA MARIA URBANIN CASTANHOLE-NUNES (FAMERP/FUNFARME - HOSPITAL DE BASE), ANA LÍVIA SILVA GALBIATTI-DIAS (FAMERP/FUNFARME - HOSPITAL DE BASE), ÉRIKA CRISTINA PAVARINO (FAMERP/FUNFARME - HOSPITAL DE BASE), ENY MARIA GOLONI-BERTOLLO (FAMERP/FUNFARME - HOSPITAL DE BASE)

A pancreatite crônica em idade pediátrica é rara, multifatorial e frequentemente idiopática. Estudos demonstram que variantes heterozigóticas no gene CFTR, embora isoladamente associadas a risco moderado, podem contribuir para a manifestação da doença na presença de fatores genéticos modificadores. A identificação dessas interações é fundamental para o diagnóstico e o aconselhamento genético. O presente trabalho, relata um caso de pancreatite recorrente em paciente pediátrica com mutação em CFTR em heterozigose, destacando o papel potencial de variantes adicionais como moduladoras do fenótipo e as implicações clínicas dos achados incidentais.Paciente do sexo feminino, 11 anos, com história de pancreatites recorrentes desde a infância, totalizando oito episódios no último ano. Apresenta dor abdominal intensa durante as crises, inapetência, náuseas, diarreia ocasional e dor abdominal intermitente fora das crises. História de infecções respiratórias frequentes na infância. Em uso de metformina. Submetida a colecistectomia e polipectomia intestinal. Em painel genético por Sequenciamento de Nova Geração, foi identificada variante patogênica c.11C>A (p.Ser4*) no gene CFTR em heterozigose. O teste do suor foi normal. Foi também detectada uma variante no gene CPOX (p.Gly22Glu), associada a porfiria hereditária, presente também na mãe e na avó materna. A paciente possui diagnóstico clínico de porfiria, com sintomas compatíveis, assim como a mãe e avó. Além disso, identificou-se na paciente a mutação patogênica c.3416dupP (p.Lys1140Glnfs*24) no gene MSH6, compatível com predisposição à síndrome de Lynch, além de variantes nos genes ABCA4, KARS e TMPRSS3, associadas a doenças recessivas.

Trabalho Científico - Original

Área: Oncogenética

534 - DETECÇÃO DE VARIANTES PATOGÊNICAS NOS GENES MRE11 E RAD54L EM PACIENTES COM PERFIL CLÍNICO PARA CÂNCER MAMA HEREDITÁRIO

PAULA FRANCINETE FAUSTINO DA SILVA (UFG), REBECA M. GOVEIA (UFG), KÉSSILA M. VEIGA (UFG), MANUELA ROCHA M. REZENDE (UFG), FLÁVIA BARRETO DE SOUZA (UFG), LILIAN M. SAMPAIO (UFG), RAFAELLA M. QUEIROZ (UFG), KEYTHY S. RIBEIRO (UNICAMPS), JOANINE F. TAVARES (UFG), ADELAIDE F. COSTA (UFG), ANDREIA L. P. SILVA (UFG), NÁDIA A. BÉRGAMO (UFG), LUCILENE A. RIBEIRO (UFG), ROSÂNGELA R. HATTORI (UFG), ELISÂNGELA P. SILVEIRA LACERDA (UFG)

Cânceres de mama e ovário hereditários são frequentemente relacionados a variantes patogênicas nos genes BRCA1/BRCA2. Entretanto, muitos casos com perfil clínico sugestivo de câncer de mama hereditário não apresentam alterações nesses genes, indicando a possível participação de outros fatores genéticos. Diversos genes com baixa ou moderada penetrância já foram identificados, porém ainda existem poucos estudos de correlação capazes de esclarecer o real impacto dessas variantes no risco de desenvolvimento da doença.Analisar a prevalência de variantes germinativas em genes considerados de baixa penetrância em pacientes com perfil clínico sugestivo de câncer de mama hereditário.Foram analisados painéis genéticos de 257 pacientes com critérios para HBOC e negativos para variantes patogênicas de genes de alta/moderada penetrância. Os genes avaliados foram CDK12, FANCD2, MRE11, NBN, PPP2R2A, RAD54L e RAD51B. Foram selecionadas nove variantes, uma delas inédita. A predição in silico foi realizada pelos softwares SpliceAI, PrimateAI e VARITY, e a reclassificação seguiu os critérios ACMG/AMP, utilizando dados clínicos e bases como ClinVar, Varsome, Franklin, ABraOM e gnomAD. Das 9 variantes analisadas, 7 que estavam descritas como VUS apresentaram critérios suficientes para reclassificação como provavelmente benignas (CDK12:c.-9G>A, FANCD2:c.122T>C, FANCD2:c.1436C>T, MRE12:c.529G>A, RAD54L:c.955C>T, RAD54L: c.1145G>A), a variante RAD54L:c.1624C>T, previamente classificada como provavelmente patogênica no ClinVar, manteve essa classificação após a análise. A nova variante MRE11:c.226delC atendeu aos critérios PVS1, PM2 e PP3, sendo classificada como patogênica.Foram identificadas variantes patogênicas de baixa penetrância em pacientes com perfil para câncer de mama hereditário. Os resultados sugerem que alterações em genes de reparo de DNA podem aumentar o risco de câncer, destacando a necessidade de mais estudos para esclarecer seu impacto na predisposição ao câncer.

Trabalho Científico - Original

Área: Oncogenética

536 - ASSOCIAÇÃO ENTRE POLIMORFISMOS NO GENE APOE E MUTAÇÕES PATOGÊNICAS EM MMR EM PACIENTES PORTADORES DE CÂNCER COLORRETAL

VALESKA PORTELA LIMA (INSTITUTO DO CÂNCER DO CEARÁ - ICC), MARIA CLÁUDIA DOS SANTOS LUCIANO (INSTITUTO DO CÂNCER DO CEARÁ - ICC), MANOELA DE OLIVEIRA REBOUÇAS (INSTITUTO DO CÂNCER DO CEARÁ - ICC), ROSANE DE OLIVEIRA SANTANA (INSTITUTO DO CÂNCER DO CEARÁ – ICC), PAULO GOBERLÂNIO DE BARROS SILVA (INSTITUTO DO CÂNCER DO CEARÁ – ICC), CLARISSA GONDIM PICANÇO ALBUQUERQUE (INSTITUTO DO CÂNCER DO CEARÁ – ICC), FLÁVIO DA SILVEIRA BITENCOURT (INSTITUTO DO CÂNCER DO CEARÁ – ICC), FRANCISCA FERNANDA BARBOSA OLIVEIRA (INSTITUTO DO CÂNCER DO CEARÁ – ICC), ISABELLE JOYCE DE LIMA SILVA-FERNANDES (INSTITUTO DO CÂNCER DO CEARÁ – ICC), JOSE FERNANDO BASTOS DE MOURA (INSTITUTO DO CÂNCER DO CEARÁ – ICC), MARIA JULIA BARBOSA BEZERRA (INSTITUTO DO CÂNCER DO CEARÁ – ICC)

O câncer colorretal (CCR) é o terceiro câncer mais frequente no mundo e a segunda causa de morte por câncer. Associado à sua alta incidência, observa-se o aumento dos casos entre pacientes jovens, abaixo de 50 anos, o que deve aumentar a vigilância e variar as estratégias e rastreio e diagnóstico precoce. As causas para esse tumor são diversas, e incluem fatores hereditários e ambientais. Cerca de 5% dos CCR são hereditários e estão associados a mutações patogênicas em genes que codificam as proteínas do sistema de reparo por mal pareamento de DNA (MMR). Os genes que codificam MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2 compõem o MMR. O complexo MutS945, (MSH2 e MSH6) reconhece incompatibilidade de base, então o erro é corrigido pelo complexo MutL945, (MLH1 e PMS2). Outros podem contribuir com a carcinogênese, inclusive proteínas relacionadas ao metabolismo de lipídeos, como a APOE, que está envolvida, inclusive com a modulação da inflamação. Foram descritos três alelos de APOE (E2, E3 e E4), o alelo E4 parece estar associado à ocorrência de alguns tipos de câncer. Avaliar a associação entre mutações patogênicas em MMR e polimorfismos de APOE em pacientes portadores de câncer colorretal.Pacientes com CCR foram incluídos em um estudo retrospectivo. As amostras de DNA dos pacientes foram extraídas a partir de buffy coat e analisadas para detecção de mutações em genes envolvidos em MMR por meio de sequenciamento de nova geração (NGS). Os polimorfismos de APOE foram analisados por meio de PCR em tempo real.Foram incluídos 150 pacientes com CCR, dos quais 63 (42,3%) tinham 45 anos ou menos na data do diagnóstico. 95 (63,3%) eram do sexo feminino. Verificou-se mutação patogênica em genes de MMR em 20,7% dos pacientes. Avaliou-se a associação entre os alelos de APOE com mutações patogênicas nos genes de MMR. Verificou-se que a presença do alelo E3 de APOE, em homozigose ou heretozigose, está associada à ausência de mutações patogênicas em MMR (p=0,047). Esta associação foi analisada com os genes isolados e com os complexos MutS945, e Mul945,, no entanto a relação estatisticamente significante só foi mantida quando o alelo E3 foi analisado com o complexo MutS945, (p=0,008).O rastreio de mutações patogênicas em pacientes CCR e a análise de polimorfismos em APOE podem trazer compreensão da carcinogênese nesse tipo de câncer, bem como possibilidades para terapias alvo.

Trabalho Científico - Original

Área: Pré-natal e Reprodução Humana

538 - POSITIVIDADE CLÍNICA EM NIPT: ANÁLISE DE RESULTADOS E EXPERIÊNCIA DO NÚCLEO DE ASSESSORIA MÉDICA (NAM) EM CASOS POSITIVOS

LAURA DE MELLO ANDRADE (DASA GENÔMICA), GUILHERME LOPES YAMAMOTO (DASA GENÔMICA), HENRIQUE DE CAMPOS REIS GALVAO (DASA GENÔMICA), CRISTOVAM SCAPULATEMPO NETO (DASA GENÔMICA), AMANDA SCHIERSNER CAODAGLIO (DASA GENÔMICA), THALIANE BURANELLO (DASA GENÔMICA), CAMILA COSTA MAZONI MENDES (DASA GENÔMICA), FELIPE ARISTIDES SIMAO NETO (DASA GENÔMICA), EDUARDO DA CAS (DASA GENÔMICA), VINICIUS SOUSA FLORES (DASA GENÔMICA)

A identificação de resultados positivos em exames de triagem pré-natal não invasiva (NIPT) representa um marco importante para o diagnóstico e manejo clínico das gestantes e seus fetos. O Núcleo de Assessoria Médica (NAM) desempenha papel estratégico na comunicação, interpretação e orientação clínica em casos positivos de NIPT, agregando valor ao processo assistencial e promovendo melhores desfechos na prática clínica.Avaliar a taxa de positividade clínica em exames de NIPT realizados em um laboratório de referência entre 30/08/2024 e 03/07/2025 e descrever a experiência do Núcleo de Assessoria Médica (NAM) no suporte aos médicos solicitantes em casos positivos.Foi realizado levantamento retrospectivo dos dados de NIPT da base do laboratório no período referido, com cálculo da taxa de positividade para as aneuploidias rastreadas. Foram também analisados registros do NAM referentes ao contato com médicos solicitantes, com análise qualitativa das dúvidas, orientações e feedback.Foram realizados 3.732 exames de NIPT, dos quais 253 apresentaram resultados positivos (6,78%). A distribuição incluiu: Trissomia 21 (160, 4,29%), Trissomia 18 (52, 1,39%), Trissomia 13 (14, 0,38%), Síndrome de Turner (22, 0,59%) e Trissomia X (5, 0,13%). O NAM realizou comunicação ativa em todos os casos positivos.O NAM apoia na comunicação eficaz dos resultados de NIPT, garantindo interpretação técnica, suporte ao médico solicitante e segurança no manejo clínico. A experiência reforça o valor do suporte especializado para ampliar o uso responsável e embasado do NIPT na prática obstétrica.

Trabalho Científico - Relato de Caso

Área: Outra

540 - MOSAICISMO NA SÍNDROME DE TURNER: UMA ABORDAGEM CLÍNICA E GENÉTICA COM RELATO DE CASO

LORENA CAJADO BACELAR (UNEX), JÓSQUIA SANTOS BARBOSA (UNEX), MILENA LYRIO DOS SANTOS JOVENTINO (UNEX), KEYLLA NAJEANE MATOS SANTANA (UNEX), ANA PAULA SOUZA SILVA LEITE (UNEX), BRENO MAGALHÃES NEVES (UNEX), MARCUS VINÍCIUS CARDOSO MATOS SILVA (UNEX)

A Síndrome de Turner (ST) é uma condição genética causada pela ausência total ou parcial do cromossomo X, afetando 1 a cada 2.500 nascimentos femininos. Em casos de mosaicismo, há duas ou mais linhagens celulares com diferentes constituições cromossômicas (45,X/46,XX, 45,X/46,XY e 45,X/46,X,+mar), modificando a expressão clínica e dificultando o diagnóstico. A baixa estatura é um achado precoce e o manejo da ST requer acompanhamento multidisciplinar. Este relato apresenta um caso de ST em mosaicismo, destacando a importância do diagnóstico precoce e do acompanhamento especializado.Paciente do sexo feminino, sete anos, natural de Feira de Santana – BA, encaminhada pela Atenção Básica (AB) para endocrinologia aos quatro anos devido à baixa estatura identificada na puericultura. O cariograma revelou monossomia do X em 14 células e um cromossomo marcador em 16 células (46,X,+mar), confirmando ST em mosaicismo. Além do déficit de crescimento, apresentava implantação capilar baixa e queixas. Exames mostraram idade óssea atrasada (2 anos e 6 meses), FSH elevado (8,02 mUI/mL), LH reduzido (0,22 mUI/mL) e estradiol indetectável (0,93 pg/mL). A ultrassonografia revelou útero atrófico, compatível com disgenesia gonadal. Foi indicada terapia com GH e acompanhamento endocrinológico e genético, contudo, o tratamento ainda não havia sido iniciado devido a dificuldades no acesso pelo SUS. A paciente passou a ser acompanhada pela Clínica-Escola da UNEX, por meio do Projeto de Extensão e Pesquisa em Genética, recebendo suporte multidisciplinar.

Trabalho Científico - Relato de Caso

Área: Oftalmogenética

541 - OPORTUNIDADES TERAPÊUTICAS EM SOBREPOSIÇÃO DE FENÓTIPOS: USO DE IDEBENONA EM PACIENTE COM VARIANTES EM OPA1 E P2RX2

YOLANDA RIOS DA COSTA GUEDES (UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA), JOSÉ SÁVIO SOARES DE LIRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA), KARINA CARVALHO DONIS (UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA), RAYANA ELIAS MAIA (UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA)

A atrofia óptica tipo 1 (OPA1), também conhecida como atrofia dominante autossômica (DOA), é considerada uma doença rara. A prevalência mundial estimada é de aproximadamente 1:50.000, com maior incidência em algumas regiões da Europa. Com apresentação clínica variável, essa patologia ainda não apresenta cura conhecida, mas há crescente interesse em terapias que possam modular a progressão da doença, como o uso da Idebenona. Desse modo, esse caso é relevante, pois traz a descrição clínica, resposta terapêutica e raciocínio genético para o contexto familiar.Masculino, 10 anos, com quadro de neuropatia óptica e perda auditiva, foi encaminhado por suspeita de condição autossômica dominante. Paciente é o segundo filho de um casal não consanguíneo, sem histórico de intercorrências gestacionais e neonatais. Teve desenvolvimento neuropsicomotor adequado e apresentava desempenho escolar satisfatório. Aos 7 anos iniciou queixa visual, com progressiva dificuldade visual, sobretudo à distância e em ambientes com pouca luz. À avaliação oftalmológica, apresentou visão de cores e motilidade ocular preservada, palidez temporal do disco óptico com aumento da escavação e potencial evocado visual compatível com a neuropatia óptica. Simultaneamente, o paciente evoluiu com perda auditiva mista leve à direita e neurossensorial à esquerda, de padrão pós-lingual progressivo. Tem ressonância de crânio e ultrassonografia renal sem alterações. Sequenciamento genético apresentou variante patogênica no gene P2RX2 (c.948_969delinsTGA, p.Leu317AspfsTer16) e mutação compatível com Atrofia Óptica Tipo 1 no gene OPA1 (c.1057A>G, p.Ser353Gly). O pai tem quadro semelhante de baixa visão e importante comprometimento de via óptica central, sem estudo da segregação familiar até o momento. A mãe é assintomática, porém o avô paterno também é afetado. Conduzido de forma multidisciplinar, foi iniciado o tratamento clínico com Idebenona 300 mg/dia. Após 6 meses de tratamento, paciente referiu melhora parcial do quadro visual e queixa auditiva, assim como melhor desempenho escolar, refletindo resposta satisfatória para o paciente, família e médicos responsáveis pelo caso.

Trabalho Científico - Original

Área: Erros Inatos do Metabolismo e Triagem Neonatal

543 - FREQUÊNCIA ELEVADA DE ABSENTEÍSMO DE RECÉM-NASCIDOS COM TRIAGEM NEONATAL ALTERADA PARA A CONFIRMAÇÃO DE DIAGNÓSTICO DE DEFICIÊNCIA DE BIOTINIDASE: UM SINAL DE ALERTA NO ESTADO DO PARÁ.

ANNA LUÍSA DA SILVA SOUZA (FACULDADE DE NUTRIÇÃO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), MARINA GABRIELLA DO NASCIMENTO SILVA (FACULDADE DE NUTRIÇÃO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), MIGUEL RODRIGUES TEIXEIRA (FACULDADE DE NUTRIÇÃO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), KAUÃ LUCAS PINTO DOS SANTOS (FACULDADE DE NUTRIÇÃO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), MISLENE CISZ (LABORATÓRIO DE ERROS INATOS DO METABOLISMO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), GERALDA DA CRUZ RODRIGUES DE LIMA (LABORATÓRIO DE ERROS INATOS DO METABOLISMO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), ROSILENA MESQUITA (LABORATÓRIO CENTRAL), LUIZ CARLOS SANTANA DA SILVA (LABORATÓRIO DE ERROS INATOS DO METABOLISMO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ)

A triagem neonatal tem como objetivo a detecção precocemente de alterações que possam comprometer o desenvolvimento físico e mental de recém-nascidos (RN), como a deficiência de biotinidase (DB). Quando o resultado da triagem apresenta valores alterados, o RN é reconvocado para exames confirmatórios. O Laboratório de Erros Inatos do Metabolismo da Universidade Federal do Pará (LEIM/UFPA) é responsável pelo diagnóstico confirmatório de DB no Estado do ParáDescrever e analisar a frequência de pacientes convocados para o teste confirmatório de DB entre 2022 e 2024. Trata-se de um estudo epidemiológico observacional, descritivo, com delineamento transversal, baseado em dados de 2022-2024 sobre pacientes convocados para teste confirmatório de DB. As informações foram obtidas nos registros de consultas agendadas pelo Laboratório Central do Estado do Pará (LACEN). Os dados foram organizados, tabulados e analisados no software Microsoft Excel 2016, permitindo avaliar a frequência de convocações, além dos índices de presença e absenteísmo. Foram incluídos pacientes encaminhados pelo LACEN, residentes no Pará, com agendamento de janeiro de 2022 a dezembro de 2024. No total de 1210 pacientes agendados, 573 compareceram (47,3%) e 637 se ausentaram (52,6%). Os municípios de Tucumã (189, 15,6%), Belém (131, 10,8%) e Cametá (45, 3,7%) concentraram 30,1% dos agendamentos. Tucumã teve 160 ausências (13,2%), Belém 71 (5,3%) e Cametá 21 (1,7%).Os dados reforçam a influência de fatores logísticos e estruturais no comparecimento ao teste confirmatório. Estratégias regionais são essenciais para melhorar o acesso, reduzir o absenteísmo e garantir diagnóstico e intervenção precoce.

Trabalho Científico - Original

Área: Tecnologias Ômicas

544 - TAXAS DE POSITIVOS, INCONCLUSIVOS E NEGATIVOS EM DIAGNÓSTICO MOLECULAR DE DOENÇAS RARAS

BEATRIZ HELENA DANTAS RODRIGUES DE ALBUQUERQUE (DASA GENÔMICA), LAURA DE MELLO ANDRADE (DASA GENÔMICA), GUILHERME LOPES YAMAMOTO (DASA GENÔMICA), HENRIQUE DE CAMPOS REIS GALVAO (DASA GENÔMICA), CRISTOVAM SCAPULATEMPO NETO (DASA GENÔMICA), MIREILLE CAROLINE SILVA DE MIRANDA GOMES (DASA GENÔMICA), THEREZA TAYLANNE SOUZA LOUREIRO CAVALCANTI (DASA GENÔMICA), VITORIA PELEGRINO DO VALJULIANA SANTOS SILVA (DASA GENÔMICA), JULIANA SANTOS SILVA (DASA GENÔMICA), FELIPE ARISTIDES SIMAO NETO (DASA GENÔMICA), EDUARDO DA CAS (DASA GENÔMICA), DAYSE OLIVEIRA DE ALENCAR (DASA GENÔMICA), DIANA CAROLINA SALAZAR BERMEO (DASA GENÔMICA)

O diagnóstico molecular por NGS é ferramenta essencial para o esclarecimento de doenças raras, permitindo a identificação de variantes genéticas causais e contribuindo para o manejo clínico dos pacientes.Avaliar a distribuição dos desfechos (positivos, inconclusivos e negativos) em exames de painéis gênicos e exomas realizados entre 2022 e o primeiro semestre de 2025.Levantamento retrospectivo dos exames realizados em laboratório de referência, categorizados em painéis gênicos e exomas, com análise dos resultados e proporções relativas dos desfechos positivos, inconclusivos e negativos. No período, foram realizados 4143 painéis gênicos, dos quais 26,38% foram positivos, 32,03% inconclusivos e 41,59% negativos. Para os exomas, 6544 exames, com 23,41% positivos, 58,99% inconclusivos e 17,60% negativos. Resultados positivos indicam a identificação de variantes patogênicas ou provavelmente patogênicas relacionadas ao fenótipo do paciente. Resultados negativos correspondem à ausência de variantes relevantes para a suspeita clínica. Resultados inconclusivos englobam variantes de significado incerto (VUS) e situações em que apenas uma variante em gene associado a doença recessiva foi identificada.Os resultados demonstram perfis semelhantes nas taxas de positividade entre painéis gênicos e exomas no diagnóstico molecular de doenças raras, embora com diferenças marcantes nas taxas de inconclusividade. O conhecimento dessas características, bem como das possíveis variações entre centros em função da indicação clínica, é fundamental para orientar a escolha da estratégia diagnóstica, estabelecer expectativas realistas e otimizar o manejo clínico dos pacientes.

Trabalho Científico - Relato de Caso

Área: Neurogenética e Transtornos do Neurodesenvolvimento

545 - NOVA VARIANTE ASSOCIADA AO FENÓTIPO DO TRANSTORNO DO NEURODESENVOLVIMENTO ASSOCIADO AO GENE ENTPD1 NO BRASIL: RELATO DE CASO

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), AMANDA MIRELLE PIMENTA DAMASCENO (ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA), IVO VITAL BEZERRA DE ARAÚJO (ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA), MARIA BETÂNIA PEREIRA TORALLES (DNA - CENTRO LABORATORIAL DE GENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR LTDA.), YASMIN CASAES VASCONCELOS (ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA), DIEGO SANTANA CHAVES GERALDO MIGUEL (ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA)

O transtorno do neurodesenvolvimento associado ao gene ENTPD1 (ENTPD1-NDD) é uma condição genética rara, de herança autossômica recessiva, caracterizada por atraso global do desenvolvimento, deficiência intelectual de intensidade variável e paraplegia espástica progressiva com início na primeira infância. O diagnóstico é estabelecido pela identificação de variantes patogênicas bialélicas em ENTPD1. Embora a expectativa de vida não esteja reduzida, o impacto funcional é expressivo, exigindo abordagem terapêutica multidisciplinar. Diante da raridade da condição e do número restrito de casos descritos na literatura, novos relatos clínicos são fundamentais para ampliar o conhecimento sobre seu espectro fenotípico e subsidiar condutas clínicas baseadas em evidências. Paciente do sexo masculino, 16 anos, com histórico de atraso global do desenvolvimento neuropsicomotor e deficiência intelectual, evoluindo progressivamente com alterações motoras e de coordenação. Ao exame físico, observou-se marcha espástica, ataxia, espasticidade em membros inferiores, sinais de liberação piramidal e significativa dificuldade na compreensão de comandos simples. A ressonância magnética de crânio evidenciou verticalização dos hipocampos, e a eletroneuromiografia apresentou achados sugestivos de miopatia. Não há relato de consanguinidade ou casos similares na família. A investigação etiológica por sequenciamento completo do exoma, realizada em 2019, identificou variantes em heterozigose composta no gene ENTPD1, confirmadas, em arranjo trans, por segregação parental: uma variante classificada como patogênica (c.770_771delGG, p.Gly257GlufsTer18) e outra de significado incerto (c.392C>T, p.Thr131Met). Com base no fenótipo observado e no padrão genético identificado, estabeleceu-se o diagnóstico de transtorno do neurodesenvolvimento associado ao ENTPD1 (ENTPD1-NDD).

Trabalho Científico - Original

Área: Oncogenética

546 - ANÁLISE DE COSEGREGAÇÃO ENTRE AS VARIANTES XAF1-E134* E TP53-R337H: ASSOCIAÇÃO COM O PERFIL CLÍNICO.

KÉSSILA MACEDO VEIGA (UFG), PAULA FRANCINETE FAUSTINO DA SILVA (UFG), REBECA MOTA GOVEIA (UFG), FLÁVIA BARRETO DE SOUZA (UFG), WENDYSON DUARTE DE OLIVEIRA (HC-UFG), JULIANA RAMOS DO CARMO (UFG), ELISÂNGELA PAULA SILVEIRA LACERDA (UFG)

O câncer representa a segunda principal causa de mortalidade global, e entre 5% a 10% dos casos têm origem hereditária. Alterações patogênicas em genes supressores de tumor, como o8239,TP53, estão associadas a um risco elevado para o desenvolvimento da doença. No contexto brasileiro, destaca-se a Síndrome de Li-Fraumeni (LFS) como uma das síndromes hereditárias mais relevantes, com forte relação com a variante R337H. Outro gene supressor tumoral de interesse é o8239,XAF1, que participa da regulação da apoptose e influencia a atividade transcricional do8239,TP53 por meio de uma alça de feedback positivo. A cosegregação das variantes XAF1-E134* e TP53-R337H caracteriza um haplótipo de longo alcance, associado a maior agressividade tumoral.Este estudo teve como objetivo investigar essa cosegregação em pacientes com suspeita de LFS. Foram avaliados 527 pacientes e familiares encaminhados ao Centro de Genética Humana da UFG pelo SUS oriundos da atenção primária e terciária, que preenchiam os critérios do NCCN, 2025. Após a assinatura do TCLE, foi coletado sangue venoso para extração de DNA, seguido da análise de Sequenciamento de Próxima Geração (NGS) da região codificante do gene8239,TP53 nos probandos e da genotipagem da variante R337H em seus familiares. Pacientes positivos para8239,TP53 foram avaliados quanto à presença da variante8239,XAF1-E134* por genotipagem. Dos 527 pacientes analisados, 37,56% (198) eram probandos e 62,44% (329) familiares. Entre os probandos, 7,58% (15/198) apresentaram variantes patogênicas em TP53,sendo 93,33% (14) R337H e 6,67% (1) c.455C>T. Até o momento, 13 foram testados para XAF1-E134*, com positividade em 76,92% (10/13). Destes, 90% (9/10) tiveram diagnóstico de câncer primário, com média de idade ao diagnóstico de 40,7 anos, 30% (3/10) apresentaram múltiplos tumores, incluindo próstata, osteossarcoma, sarcoma e adenocarcinoma. Metástase foi observada em 10% (1/10). Entre os familiares, 14,29% (47/329) tinham variantes em TP53. Dos 47 portadores, 35 foram testados para XAF1-E134*, com positividade em 91,43% (32/35).O estudo confirma a importância dos testes genéticos no direcionamento de estratégias de prevenção, tratamento e acompanhamento personalizado de famílias de alto risco. Ainda assim, destaca-se a necessidade de estudos adicionais para aprofundar o entendimento dessa co-segregação e suas implicações clínicas.

Trabalho Científico - Original

Área: Oncogenética

547 - ANÁLISES DE EXPRESSÃO DE PENTRAXINA-3 (PTX3) NO TECIDO TUMORAL HEPÁTICO E TECIDO DO PARÊNQUIMA ADJACENTE: UM ESTUDO COMPARATIVO

FABIO MESQUITA MOURA (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO OSWALDO CRUZ), ANDREIA SOARES DA SILVA (UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO), MARIA MARIANA BARROS MELO DA SILVEIRA (UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO), THAISA REMIGIO FIGUEIREDO (UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO), CAMILLA RIBEIRO LIMA DE FARIAS (UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO), CAROLINA DE ARAÚJO MEDEIROS (UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO), DIEGO AUGUSTO LOPES OLIVEIRA (UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO), GLEICY KARINE NASCIMENTO DE ARAÚJO MONTEIRO (UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO), JABIAEL CARNEIRO DA SILVA FILHO (UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO), NATÁLIA RAMOS COSTA PESSOA (UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO), TAMARA SILVA (UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO), TACIANA FURTADO DE MENDONÇA BELMONT (INSTITUTO DO FÍGADO DE PERNAMBUCO), LEANDRO CRUZ DE SANTANA (UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO), LEILA MARIA MOREIRA BELTRÃO PEREIRA (INSTITUTO DO FÍGADO DE PERNAMBUCO), LUYDSON RICHARDSON SILVA DE VASCONCELOS (INSTITUTO AGGEU MAGALHÃES)

O Carcinoma Hepatocelular (CHC) constitui 90% dos tumores primários do fígado, considerado a quinta causa mais comum de câncer em todo mundo. O surgimento do CHC está diretamente relacionado ao grau de inflamação e injúria sofrida pelo fígado, sendo a incidência muito mais elevada em pacientes cirróticos que em não cirróticos. Os mecanismos que desencadeiam as respostas inflamatórias do hospedeiro e suas interações com estes agentes criam um microambiente com várias vias de interação. A pentraxina-3 (PTX3) é um receptor solúvel de reconhecimento de padrões produzido por fagócitos e células não imunes em locais de inflamação ou lesão. Alguns estudos indicam a pentraxina 3 (PTX3) como fator associado ao desenvolvimento de câncer, uma vez que sua expressão sérica foi associada com pior prognóstico em alguns tipos de neoplasias.Analisar os níveis de expressão gênica da PTX3 no parênquima hepático e no tecido neoplásico de pacientes com CHC.Foram incluídos no estudo 17 casos de CHC provenientes de transplante hepático, realizado no Real Hospital Português-PE. Os fragmentos foram obtidos de tecido neoplásico e parênquima hepático não tumoral. Os tecidos foram armazenados em RNA later para posterior extração de RNA total. O cDNA foi sintetizado utilizando o kit Taqman Reverse transcription. A quantificação dos genes foi realizada utilizando sondas Taqman e o método de análise foi delta Ct, para normalização foi utilizado o gene GADPH, para as análises estatísticas foi utilizado o graphpad Prism. O estudo em questão tem aprovação do comitê de ética da UPE.A maioria dos pacientes foram do sexo masculino (82%) com média de idade 62 anos. A mais frequente etiologia observada foi a Hepatite C. O tamanho do tumor mostrou-se diferente entre os grupos com vírus C (HCV) e B (HBV). A expressão do PTX3 foi maior no tecido tumoral que no que no parênquima hepático adjacente (p=0,0317).A PTX3 está mais expressa no ambiente tumoral que no parênquima hepático adjacente, esse processo parece ser importante na hepatocarcinogênese. Tais mecanismos podem contribuir para utilização dessa molécula como biomarcadores ou possível alvo terapêutico.

Trabalho Científico - Original

Área: Tecnologias Ômicas

548 - NON-SYNONYMOUS VARIANTS OF THE CDH1 GENE ASSOCIATED WITH CANCER AND OROFACIAL CLEFTS: AN IN SILICO APPROACH

JUSTO CASSINDA VÍCTOR DOS SANTOS (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), ROSANY DE OLIVEIRA LISBOA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), CAMILLA VITÓRIA RAIOL PIMENTEL (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), VICTOR HENRIQUE BOTELHO LOURENÇO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), FELIPE GOUVEA DE SOUZA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), RYAN FIGUEIREDO NUNES (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), FABRÍCIO GLÓRIA DE OLIVEIRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), LOUYSE DE MARILAC DE SENA CORDEIRO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), JAMYLLE ISABELLY MELO TUPINAMBÁ (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ), LUIZ CARLOS SANTANA DA SILVA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ)

The CDH1 gene encodes E-cadherin, a calcium-dependent cell adhesion molecule that is essential for the formation and maintenance of intercellular junctions. E-cadherin plays a critical role in preserving epithelial cell integrity and polarity by mediating cell–cell adhesion. Clinical and genetic evidence suggests that CDH1 is associated with susceptibility to certain types of cancer as well as orofacial clefts. Objective: The objective of this study was to conduct an in-silico analysis of CDH1 nonsynonymous variants (SNVs) associated with cancer and orofacial clefts. The objective of this study was to conduct an in-silico analysis of CDH1 nonsynonymous variants (SNVs) associated with cancer and orofacial clefts. Variant data for the CDH1 gene were obtained from the NCBI ClinVar database (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar) using the gene-specific query function. All retrieved variants were initially categorized based on their associated pathological conditions and molecular functions. To refine the dataset, variants located in non-coding regions (e.g., intronic, UTRs) and those annotated as having no clinical significance (e.g., ´benign´ or ´likely benign´) were excluded. Only nonsynonymous coding variants with reported or potential clinical relevance were retained for further analysis.A total of 213 variants were identified. Among these, 9.38% (20/213) were nonsynonymous SNVs, while 90.62% (193/213) were other types of variants. All 20 nonsynonymous variants were missense, and 90% (18/20) are 5 prime UTR variants. The associated pathological conditions were as follows: two variants (rs759207947 and rs1367108095), representing 10.0% (2/20), were linked to cleft lip with or without cleft palate. The remaining 90% (18/20) were associated with various cancer types, all nonsynonymous variants (20), 50% (9/18) are CDH1-related diffuse gastric and lobular breast cancer syndrome, 22.3% (4/18) with hereditary diffuse gastric adenocarcinoma, and 27.7% (5/18) with other pathological conditions. Of the 20 nonsynonymous variants, 50% (10/20) were classified as likely pathogenic, and the other 50% (10/20) as pathogenic. The analysis reveals that nonsynonymous variants in the CDH1 gene are associated with both orofacial clefts and cancer, although these associations lack functional validation. Importantly, no single variant was found to be concurrently associated with both phenotypes.

Trabalho Científico - Relato de Caso

Área: Neurogenética e Transtornos do Neurodesenvolvimento

549 - SÍNDROME DE KLEEFSTRA TIPO 1: RELATO DE CASO

MARIANA DIAS FERRAZ (FACULDADE PERNAMBUCANA DE SAÚDE), JOSELITO SOBREIRA FILHO (INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROFESSOR FERNANDO FIGUEIRA), MARIANNE BIONE ALVES DE LIMA LAURENTINO (INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROFESSOR FERNANDO FIGUEIRA), PAULA TEXEIRA LYRA (INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROFESSOR FERNANDO FIGUEIRA), ROMERO PASSOS ÁVILA FILHO (FACULDADE PERNAMBUCANA DE SAÚDE), ELISA FOTIN GENN BARROS (FACULDADE PERNAMBUCANA DE SAÚDE), MARINA AVALLONE SAKOVITZ (FACULDADE PERNAMBUCANA DE SAÚDE), LUIZA ARAUJO DE FRANÇA (FACULDADE PERNAMBUCANA DE SAÚDE), YASMIN PORTO FEITOSA (FACULDADE PERNAMBUCANA DE SAÚDE), HELENA LYRA MARQUES (FACULDADE PERNAMBUCANA DE SAÚDE), NATALIA COUTINHO DE SOUZA (FACULDADE PERNAMBUCANA DE SAÚDE)

A síndrome de Kleefstra tipo 1 (KLEFS1) é uma doença genética rara, causado por uma microdeleção ou variantes patogênicas no gene da metiltransferase de histona da eucromatina 1 (EHMT1), localizado na região subtelomérica 34.3 do braço longo do cromossomo 9 (9q34.3). Clinicamente, as principais características incluem deficiência intelectual, hipotonia, feições faciais distintas e condições que afetam múltiplos sistemas. Entre essas, destacam-se os defeitos cardiovasculares, especialmente as cardiopatias congênitas. Essa síndrome possui apenas cerca de 180 relatos na literatura.Recém nascido pré-termo com 7 dias de vida, foi admitido em UTI por apresentar quadro de regurgitações biliosas, distensão abdominal, icterícia prolongada, desconforto respiratório, sopro sistólico, ectasia ventricular supratentorial, anemia e episódios de apneia com dessaturação. No ecocardiograma, foi evidenciado aneurisma de fossa oval com comunicação interatrial do tipo ostium secundum. Foi optado pelo sequenciamento do genoma que revelou uma variante em heterozigose no gene EHMT1 (c.1533_1536del,,p.(Asp512Alafs*50)), classificada como provavelmente patogênica.

Trabalho Científico - Original

Área: Erros Inatos do Metabolismo e Triagem Neonatal

550 - ANÁLISE FILOGENÉTICA E DE POLIMORFISMOS DO GENE GBA1: IMPLICAÇÕES PARA A DOENÇA DE GAUCHER

JULIANA DE PAULA BERNARDES (DEPARTAMENTO DE GENÉTICA DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), FLAVIO LICHTENSTEIN (CENTRO DE EXCELÊNCIA EM DESCOBERTA DE NOVOS ALVOS DO INSTITUTO BUTANTAN), APARECIDA MARIA FONTES (DEPARTAMENTO DE GENÉTICA DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO)

A Doença de Gaucher (DG) é um distúrbio autossômico recessivo causado por variantes no gene GBA1, que codifica 946,-glucocerebrosidase (GCase). A deficiência dessa enzima leva ao acúmulo de glicoesfingolipídeos, especialmente em macrófagos. Apesar da Terapia de Reposição Enzimática (TRE) ser eficaz, ela é limitada em formas neuronais. Este estudo busca identificar polimorfismos da GCase em primatas próximos a humanos, visando apoiar modificações experimentais futuras para otimizar suas propriedades bioquímicas.Este estudo tem como objetivo realizar uma análise comparativa e filogenética in silico do polimorfismo gene GBA1 em humanos e primatas próximos não humanos. Polimorfirmos de primatas próximos a humanos servirão de base para alterações experimentais futuras em tratamentos com proteínas quiméricas.Foram analisadas 72 sequências da proteína GBA1 de humanos (Homo sapiens) e primatas próximos, obtidas dos bancos de dados do NCBI e UniProt. O alinhamento múltiplo de sequências foi realizado com os softwares Clustal Omega e Muscle, e as sequências repetidas foram removidas, resultando num conjunto final de 24 sequências humanas e 48 sequências de espécies de primatas próximos aos humanos de acordo com a árvore filogenética calculada - a qual foi construída com o método BioNJ utilizando a ferramenta SeaView.A análise de polimorfismo dos primatas não humanos identificou 99 resíduos polimórficos, distribuindo-se por todas as regiões funcionais, incluindo o peptídeo sinal, a região de pontes dissulfeto e o domínio catalítico. Analisando a região de petídeo sinal, somente humanos e Rhinopithecus foram polimórficos na região de peptídeo sinal. Destacamos que no resíduo 20 há uma inversão entre o aminoácido prevalente para de cada espécie (Rhinopithecus V 87.50% e I 12.50%, enquanto em Homo sapiens V 3.70% e I 96.30%). Em relação às posições associadas a variantes patogênicas humanas de alta relevância clínica, a maioria mostrou-se conservada entre os primatas analisados (não polimórficas), como a p.L483P (associada à DG tipos 2 e 3), indicando forte pressão seletiva negativa. Estes achados direcionarão futuros experimentos de engenharia de proteínas, nos quais quimeras com alterações em resíduos específicos poderão ser testadas in vitro para avaliar o impacto na estabilidade da proteína e sua atividade.

Trabalho Científico - Original

Área: Tecnologias Ômicas

551 - DIAGNOSTIC YIELD OF WHOLE GENOME SEQUENCING VERSUS WHOLE EXOME SEQUENCING IN PEDIATRIC PATIENTS WITH RARE PHENOTYPES: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS WITH A FOCUS ON NEURODEVELOPMENTAL DISORDERS

PAULO VICTOR ZATTAR RIBEIRO (HCFMRP-USP), ANNA LUIZA BRAGA ALBUQUERQUE (FEDERAL UNIVERSITY OF MINAS GERAIS), GIOVANNA GIOVACCHINI DOS SANTOS (FACULTY OF MEDICINE OF ABC), SARA HADJ SADOK (HOSPITAL UNIVERSITARI JOAN XXIII), BRENO BOPP ANTONELLO (FRANCISCAN UNIVERSITY), ANTONIO MUTARELLI (MASSACHUSETS GENERAL HOSPITAL)

Rare diseases affect approximately 6% of Western societies and represent a leading cause of pediatric mortality. The widespread adoption of next-generation sequencing technologies, particularly whole exome sequencing (WES), has revolutionized the diagnostic approach for children with rare diseases. Despite these advances, a significant proportion of patients remain undiagnosed and are subjected to prolonged and costly diagnostic odysseys. In recent years, whole genome sequencing (WGS) has emerged as a promising tool, offering broader genomic coverage and the potential to improve diagnostic yield over WES.This study aims to systematically review and meta-analyze the diagnostic performance of WES versus WGS in pediatric populations with rare diseases. Additionally, we performed a subgroup analysis focused on patients with neurodevelopmental phenotypes to evaluate the specific diagnostic contribution of WGS in this subgroup.A systematic review of PubMed, Cochrane, and Embase databases was performed on December 11, 2024, for non-randomized studies comparing WGS diagnostic yield with WES or WES reanalysis in pediatric populations with rare disease. Statistical analyses were performed in R software version 4.3.2. and the study was registered on PROSPERO (CRD42024619640). In a cohort of 1,767 patients from 12 studies, WGS-specific diagnostic yield was 8.2% (95% CI: 5.1%-13.0%, $p<0.0001$). Subgroup analysis revealed that WES reanalysis and WGS provided statistically similar diagnostic yields in patients with prior negative WES due to overlapping confidence intervals. The diagnostic rate of WES reanalysis was 14.3% (9.1%-21.7%, $p<0.0001$), while WGS was 7.8% (5.3%-11.3%, $p<0.0239$). Similar diagnostic yields from WES reanalysis and WGS emphasize the importance of periodic reanalysis and variant reinterpretation in diagnostic workflows.

Trabalho Científico - Relato de Caso

Área: Neurogenética e Transtornos do Neurodesenvolvimento

554 - VARIANTE RARA NO GENE GJC2 COM FENÓTIPO SEMELHANTE À PARAPARESIA ESPÁSTICA HEREDITÁRIA: SEGUNDO CASO MUNDIAL EM FAMÍLIA CAPIXABA

LAUZIENE ANDRADE SOARES (UFES - UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO), PAULA ZAGO MELO (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO CASSIANO ANTÔNIO MORAES - HUCAM UFE), MARIA DO CARMO DE SOUZA RODRIGUES (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO CASSIANO ANTÔNIO MORAES - HUCAM UFES), GUILHERME QUEIROZ GAMA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO - UFES), MAYANA ZATZ (CENTRO DE ESTUDOS DO GENOMA HUMANO E CÉLULAS -TRONCO (CEGH-CEL)), MARIA RITA DOS SANTOS E PASSOS BUENO (CENTRO DE ESTUDOS DO GENOMA HUMANO E CÉLULAS - TRONCO (CEGH-CEL)), BRUNO GUIMARÃES MARCARINI (CENTRO DE ESTUDOS DO GENOMA HUMANO E CÉLULAS - TRONCO (CEGH-CEL)), FLÁVIA IMBROISI VALLE ERRERA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO - UFES)

O gene GJC2 (OMIM 608804) codifica a conexina 47 (Cx47), uma das proteínas de junção comunicante expressa em oligodendrócitos Variantes patogênicas bialélicas neste gene foram associadas a nistagmo, atraso no desenvolvimento psicomotor, falta de deambulação independente, ataxia, e hiperintensidade difusa da substância branca na ressonância magnética. Adicionalmente, foi proposta uma possível associação entre GJC2 e o fenótipo de paraparesia espástica hereditária (PEH) precoce em uma família italiana com a variante p.Ile36Met, em homozigose. A PEH tipo 44 (PEH44), também conhecida como Doença semelhante à Pelizaeus-Merzbacher tipo 1 (PMLD1), é uma condição rara, de herança autossômica recessiva. Indivíduos afetados apresentam padrão de PEH complicada, com alterações clínicas variáveis que incluem perda auditiva neurossensorial, leucoencefalopatia hipomielinizante e corpo caloso afilado, além de espasticidade predominante de membros inferiores (MMII), hiperreflexia e incontinência urinária.Relatamos o caso de uma paciente do sexo feminino de 37 anos, filha de um casal hígido consanguíneo com alteração de marcha progressiva de início na infância e atraso de fala. Aos 30 anos, foi notada rigidez bilateral em membros inferiores, além de incontinência urinária e fecal. Ao exame físico, encontrava-se lúcida, orientada, com marcha parética, espasticidade leve em membros inferiores, força preservada em MMSS e discretamente reduzida em MMII, sem ataxia. A ressonância magnética de encéfalo evidenciou leucoencefalopatia difusa da substância branca. O painel genético para leucodistrofias (148 genes) detectou, em homozigose, a variante GJC2:NM_020435.4:c.108C>G:p.(Ile36Met), classificada como variante de significado incerto de acordo com critérios ACMG.

Trabalho Científico - Original

Área: Oncogenética

555 - CFDNA VARIANTS PROFILE ANALYSIS IN A HIGH GRADE SEROUS OVARIAN CANCER PATIENT FOR THE SEARCH OF PROGNOSTIC BIOMARKERS

ARTHUR SCHENIDER OLIVEIRA FELIPE (INSTITUTO MÁRIO PENNA NÚCLEO DE ENSINO PESQUISA E INOVAÇÃO, UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS/INSTITUO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS), MARIA VITÓRIA COSTA FELIPE (INSTITUTO MÁRIO PENNA NÚCLEO DE ENSINO PESQUISA E INOVAÇÃO, FACULDADE DE MINAS - FAMINAS), ÁLVARO PERCÍNIO COSTA (INSTITUTO MÁRIO PENNA NÚCLEO DE ENSINO PESQUISA E INOVAÇÃO, PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO DE CIÊNCIAS APLICADAS À CIRURGIA E À OFTALMOLOGIA FACULDADE DE MEDICINA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS), DIOGO GOMES DA COSTA (INSTITUTO MÁRIO PENNA NÚCLEO DE ENSINO PESQUISA E INOVAÇÃO, UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS/INSTITUO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS), THALIA RODRIGUES DE SOUZA ZÓZIMO (INSTITUTO MÁRIO PENNA NÚCLEO DE ENSINO PESQUISA E INOVAÇÃO), RAMON DE ALENCAR PEREIRA (INSTITUTO MÁRIO PENNA NÚCLEO DE ENSINO PESQUISA E INOVAÇÃO), SUELEN PEIXOTO MARINHO DE DEUS (HOSPITAL LUXEMBURGO DO INSTITUTO MÁRIO PENNA), DÉBORA CRISTINA DE FREITAS BATISTA (PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GINECOLOGIA FACULDADE MEDICINA DE BOTUCATU UNESP, HOSPITAL LUXEMBURGO DO INSTITUTO MÁRIO PENNA), PAULO GUILHERME DE OLIVEIRA SALES (INSTITUTO MÁRIO PENNA NÚCLEO DE ENSINO PESQUISA E INOVAÇÃO, HOSPITAL LUXEMBURGO DO INSTITUTO MÁRIO PENNA), FÁBIO RIBEIRO QUEIROZ (INSTITUTO MÁRIO PENNA NÚCLEO DE ENSINO PESQUISA E INOVAÇÃO), LETÍCIA DA CONCEIÇÃO BRAGA (INSTITUTO MÁRIO PENNA NÚCLEO DE ENSINO PESQUISA E INOVAÇÃO, UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS/INSTITUO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS)

Ovarian cancer is the leading cause of death among gynecologic malignancies. Approximately half of the affected women are expected to succumb to the disease within five years. The High-Grade Serous Ovarian Carcinoma (HGSOC) subtype is a complex disease characterized by a high mutational burden, making it the most genomically complex subtype. Some of these mutations may serve as prognostic and/or predictive biomarkers, and early identification of these markers can help understand disease progression and improve patient care and survival rates.This study aims to identify genetic alterations that may serve as prognostic or predictive biomarkers for HGSOC.Blood samples from four patients with metastatic HGSOC were obtained from the Tumor Biobank of the Mário Penna Institute (CAAE - 82703418.8.0000.5121). Clinical data were retrieved from medical records. Cell-free DNA (cfDNA) was extracted using the Quick-cfDNA Serum Plasma Kit (Zymo), libraries were prepared with the xGen DNA Library Prep MC Kit (IDT), and sequencing was performed using the NextSeq 550 platform (Illumina). Variant annotation was performed using the Variant Effect Predictor (VEP), followed by the application of strict criteria to exclude common, clinically irrelevant, or non-pathogenic variants. Subsequent analyses were carried out using various public databases.After filtering, a median of 81 variants per patient was identified. However, one patient stood out with a significantly higher number of variants (n = 578). Among these, 91 were classified as pathogenic or likely pathogenic (ClinVar). A total of 22 genes were identified as the most frequently mutated, of which eight are directly associated with type II HGSOC (BRCA2, CHEK2, RAD50, ATP7B, ASS1, PPP2CA, LATS1, COL4A2). The patient was diagnosed with advanced HGSOC (stage IIIC at age 32, histological grade G1), with metastasis to the liver capsule and both lymphovascular and capsular invasion. CA-125 levels decreased from 160 U/mL to 93.30 U/mL at the end of treatment. Studies are ongoing to better understand and correlate this patient´s variant profile with clinical findings. However, preliminary results suggest that cfDNA can be used to detect tumor-associated variants, supporting its use as a liquid biopsy strategy.

Trabalho Científico - Original

Área: Oncogenética

556 - BAIXA EXPRESSÃO DE IGF1 EM CÂNCER COLORRETAL MSI-H E IMPACTO NA IMUNOMODULAÇÃO: AVALIAÇÃO IN SÍLICO

MANOELA DE OLIVEIRA REBOUÇAS (INSTITUTO DO CÂNCER DO CEARÁ), MARIA CLAUDIA DOS SANTOS LUCIANO (INSTITUTO DO CÂNCER DO CEARÁ), VALESKA PORTELA LIMA (INSTITUTO DO CÂNCER DO CEARÁ), PAULO GOBERLÂNIO BARROS SILVA (INSTITUTO DO CÂNCER DO CEARÁ), JOSÉ FERNANDO BASTOS MOURA (INSTITUTO DO CÂNCER DO CEARÁ), MARIA JÚLIA BARBOSA BEZERRA (INSTITUTO DO CÂNCER DO CEARÁ)

O sistema do fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1) desempenha funções essenciais a nível celular e participa de processos patológicos como o câncer. O câncer colorretal (CCR) é mundialmente prevalente impactando significativamente a saúde pública, e apresenta alguns marcadores de risco relacionados ao prognóstico, como por exemplo a instabilidade de microssatélite (MSI). Este, por sua vez, está relacionado com o sistema de reparo de incompatibilidade de DNA (MMR), que inclui proteínas-chave: MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2.O presente estudo in sílico utilizou ferramentas de bioinformática para investigar o papel do IGF1 em tecido tumoral colorretal e seus desdobramentos na alta instabilidade de microssatélite (MSI-H).Para isso, utilizou-se bancos públicos de dados genômicos e imunológicos, iniciando pela expressão gênica do IGF1 em tecidos tumorais(TGCA) e normais(Gtex) de câncer colorretal por meio da plataforma GEPIA2, e para a expressão proteica utilizou-se o The Human Protein Atlas. O cBioPortal permitiu verificar a estratificação de pacientes de acordo com a instabilidade de microssatélites (MSI-H versus MSS), avaliando o fenótipo compatível com síndrome de Lynch. A correlação entre a expressão de IGF1 e os genes do sistema de reparo foi realizada no GEPIA2. Posteriormente, foram exploradas as vias moleculares associadas na plataforma Enrichr, utilizando o banco GO Biological Process para enriquecimento funcional. Para avaliar as interações proteicas, utilizou-se o String, e por fim, o TISIDB foi a plataforma utilizada para investigar possíveis mecanismos de escape imunológico associado à expressão de IGF1.Os resultados deste estudo mostraram que o gene IGF1 está subexpresso no tecido tumoral, ao comparar com o tecido normal. A expressão proteica de IGF1 mostrou-se reduzida nos tecidos tumorais, conforme observado no The Human Protein Atlas. Entretanto, a expressão de IGF1 não demonstrou ser prognóstica com relação à sobrevida global. No cBioPortal observou-se maior frequência de pacientes com perfil MSI-H. A correlação entre IGF1 e os genes do sistema de reparo foi positiva para MLH1(R=0.18,p=1.2e8722,06), e negativa para os outros genes analisados, especialmente PMS2 (R=–0,12,p=0,0013). A baixa expressão de IGF1 nesses tecidos possam estar relacionadas a um mecanismo imunossupressor e a correlação negativa com os genes do sistema de reparo evidenciam a possível relação entre o IGF1 e a modulação da instabilidade genômica.

Trabalho Científico - Original

Área: Neurogenética e Transtornos do Neurodesenvolvimento

558 - SÉRIE DE CASOS DE LIPOFUSCINOSES CERÓIDES NEURONAIS EM UM SERVIÇO DE REFERÊNCIA EM DOENÇAS RARAS EM PERNAMBUCO

MARIANA DIAS FERRAZ (FACULDADE PERNAMBUCANA DE SAÚDE), ANA CECÍLIA MENEZES DE SIQUEIRA (INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROF. FERNANDO FIGUEIRA), LUCAS VICTOR ALVES (INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROF. FERNANDO FIGUEIRA), PAULA AZOUBEL DE SOUZA (INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROF. FERNANDO FIGUEIRA), LUIZA ARAÚJO DE FRANÇA (FACULDADE PERNAMBUCANA DE SAÚDE), LUIS FELIPE DE SIQUEIRA RIBEIRO (FACULDADE PERNAMBUCANA DE SAÚDE)

As lipofuscinoses ceróides neuronais (LCNs), ou doença de Batten, representam um grupo de doenças neurodegenerativas hereditárias raras, causadas por mutações em diferentes genes e caracterizadas pelo acúmulo intracelular de lipofuscina. Os sintomas incluem epilepsia, regressão neuropsicomotora, perda visual progressiva e morte precoce. O diagnóstico molecular é essencial para classificação, manejo clínico e aconselhamento genético.Descrever o perfil clínico, molecular e sociodemográfico de uma série de pacientes com LCN acompanhados em um centro de referência em doenças raras no Nordeste do Brasil.Trata-se de um estudo observacional, descritivo e retrospectivo baseado na revisão de prontuários de pacientes com diagnóstico confirmado de LCN por análise genética, entre os anos de 2014 e 2025. Foram coletadas informações clínicas, sociodemográficas e genéticas. Os dados foram organizados e analisados de forma descritiva.Foram incluídos 10 pacientes com LCN confirmada molecularmente. A média de idade ao início dos sintomas foi de 5,7 anos (±1,4), sendo 60% do sexo feminino. As manifestações mais prevalentes foram epilepsia (100%), perda visual ou amaurose (90%), regressão do desenvolvimento (80%) e distúrbios do movimento (70%). Sintomas neuropsiquiátricos, como alucinações e alterações de comportamento, foram descritos em menor frequência. Os subtipos genéticos identificados incluíram CLN3 (40%), CLN7 (30%), CLN5 e CLN6 (10% cada). Sessenta por cento dos pacientes eram oriundos do interior do estado e apresentavam histórico de consanguinidade parental.Este estudo mostra que as lipofuscinoses ceróides neuronais são um desafio clínico e social complexo. O diagnóstico tardio, causado pela variabilidade fenotípica e pelo acesso limitado a testes genéticos, prejudica o prognóstico e a qualidade de vida dos pacientes. É essencial investir em políticas públicas que ampliem o diagnóstico molecular, o aconselhamento genético e fortaleçam equipes multidisciplinares para garantir um atendimento eficaz e personalizado às famílias afetadas.

Trabalho Científico - Original

Área: Doenças Poligênicas e Epigenética

559 - INVESTIGATION OF GENETIC POLYMORPHISMS RELATED TO VITAMIN D METABOLISM AND THEIR ASSOCIATION WITH OBESITY

CAMILA EVANGELISTA COSTA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), EDUARDO DELABIO AUER (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), PRISCILA IANZEN DOS SANTOS (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), ANA CLAUDIA TOMAZ (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), PAULA ROTHBARTH SILVA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), FABIANE GOMES DE MORAES REGO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), MARCOS PILEGGI (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE PONTA GROSSA), JULIANA SARTORI BONINI (UNIVERSIDADE ESTADUAL DO CENTRO-OESTE DO PARANÁ), FÁBIO RODRIGUES FERREIRA SEIVA (UNIVERSIDADE ESTADUAL DO NORTE DO PARANÁ), FRANCISCA EUGENIA ZAINA NAGANO (COMPLEXO HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UFPR/EBSERH), JENNIFER E. HUNDT (UNIVERSITÄT ZU LÜBECK LÜBECKER INSTITUT FÜR EXPERIMENTELLE DERMATOLOGIE (LIED)), STEPHANIE RUBIANNE SILVA CARVALHAL (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), ANGELICA BEATE WINTER BOLDT (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), VALÉRIA BUMILLER BINI HOCH (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Obesity (OB) and overweight (OW) are multifactorial conditions that compromise systemic health and are considered risk factors for the development of cardiometabolic diseases. In addition to caloric balance, dietary components may contribute to the development of these conditions by disrupting gene expression levels. Vitamin D (VitD) deficiency has been associated with increased body mass index (BMI) and visceral fat accumulation. Although VitD can be obtained through diet and synthesized endogenously, its levels are often below the recommended range.In this study, we aimed to investigate the association between single nucleotide polymorphisms (SNPs) from genes involved in the metabolism, synthesis and transport of VitD and its levels in 617 volunteers from the Paraná state population (Curitiba, Ponta Grossa, Guarapuava and Bandeirantes) classified by BMI and age into OB, OW, and control groups.We measured VitD levels using VITROS Immunodiagnostic Products 25-OH Vitamin D kit in 354 OW and OB (OW+OB), from those 287 OB, and 263 control volunteers. A total of 7 SNPs, located in Cytochrome P450 family 2 subfamily R member 1 (CYP2R1), Cytochrome P450 family 27 subfamily B member 1 (CYP27B1), VitD receptor (VDR), and CG VitD binding protein (GC) genes were genotyped with iPLEX® Assay (MALDI-TOF mass spectrometry). The comparison of vitD levels between groups and cities was performed using ANOVA tests. For the genetic association study, we performed multivariate logistic regression. P-values were corrected using the Benjamini-Hochberg method and the genotype distribution followed the Hardy–Weinberg equilibrium for all SNPs.Among the four cities, residents of Curitiba had the lowest ($p<0.05$) VitD levels (31,0 ng/mL) followed by those from Ponta Grossa (35.1 ng/mL), and correlated positively with sunlight incidence. Furthermore, vitD levels were lower in OB individuals than in those with normal BMI (32.3 vs. 38.5 ng/mL, $p<0.0001$), regardless of the city. High VitD levels were associated with protection against OB and OW (OR=0.63, $p<0.05$). Carriers of the rs7041*A (A>C) allele, a missense variant (Asp432Glu) in the GC gene, exhibited a reduced risk of OW+OB (OR=0.55, p=0.01) and OB alone (OR=0.56, p=0.006). Similarly, carriers of the intronic rs2282679*G (T>G), unlinked with the former variant but in the same gene, were protected against OW+OB (OR=0.60, p=0.01) and OB (OR=0.63, p=0.01).We obtained a genetic epidemiological profile of variants associated with VitD levels in the admixed population of Paraná state, categorized by BMI. These findings support previous studies linking OB and polymorphisms in the GC gene, and underscore the importance of investigating these parameters in OB.

Trabalho Científico - Relato de Caso

Área: Erros Inatos do Metabolismo e Triagem Neonatal

560 - SÍNDROME DE LEIGH ASSOCIADA À DEFICIÊNCIA DE ECHS1 EM CRIANÇA COM REGRESSÃO NEUROPSICOMOTORA PRECOCE: UM RELATO DE CASO

JOSÉ SÁVIO SOARES DE LIRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA), YOLANDA RIOS DA COSTA GUEDES (UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA), JÚLIA RACKEL FERREIRA DE MENEZES (UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA), ALANA MARIA PESSOA ANDRADE (UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA), MARIA EDUARDA PEREIRA RAMALHO TRIGUEIRO (UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA), PEDRO LUCAS MARTINS DE ARAÚJO BRITO (UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA), RAYANA ELIAS MAIA (UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA), KARINA CARVALHO DONIS (UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA)

A Síndrome de Leigh (SL), ou encefalopatia necrosante subaguda, é uma doença neurodegenerativa rara, geralmente de início na infância, com prevalência estimada em 1 a cada 120.000 nascidos vivos. A SL pode resultar de variantes patogênicas em genes nucleares e mitocondriais, afetando enzimas da cadeia respiratória, assim como o metabolismo do piruvato e da coenzima Q10. Diante desse contexto, esta patologia tornou-se detentora de uma heterogeneidade clínica de difícil diagnóstico e, consequentemente, de extrema relevância para a comunidade científica da genética médica.Masculino, 10 anos, história de desenvolvimento normal até os 2 anos. Apresentou nistagmo aos 1 ano e 6 meses e, posteriormente, ataxia e movimentos involuntários. Evoluiu com regressão neuropsicomotora progressiva, perdendo a capacidade de sentar e de comunicação verbal, apesar de boa compreensão. Genitores negam consanguinidade. Ao exame físico: hipotonia axial, hipertonia espástica e distonia em membros inferiores, nistagmo horizontal e movimentos coreicos. Os exames laboratoriais evidenciaram lactato sérico normal (1,4 mmol/L), CK total de 285 U/L e ácidos orgânicos urinários sem alterações. Já a RNM de crânio demonstrou hipersinal em T2/FLAIR nos putâmens, com progressão ao longo de 4 anos e discreta elevação de lactato à espectroscopia. O sequenciamento completo do exoma identificou duas variantes patogênicas em heterozigose compostas no gene ECHS1 – c.123_124del p.(Gly42GlufsTer3) e c.713C>T p.(Ala238Val). Variante ECHS1 c.123_124del também identificada na mãe. O paciente encontra-se em uso de L-carnitina (10 mL/dia), Coenzima Q10 (400 mg), Levetiracetam (2mL/dia) e Nitrazepam (½ cp/dia), foi orientado aconselhamento genético e seguimento multidisciplinar.

Trabalho Científico - Original

Área: Genética Comunitária e Saúde Pública

562 - DIAGNÓSTICO GENÉTICO DE DOENÇAS RARAS: UMA ODISSEIA NECESSÁRIA?

CINTIA RODRIGUES MARQUES (UFBA), VANESSA SILVA BRAGA (UFBA), NEY BOA SORTE (UFBA), CAMILA RAMOS (UFBA), TEMIS FÉLIX (UFBA), ANGELINA XAVIER ACOSTA (UFBA)

As doenças raras (DR) são condições de baixa prevalência individualmente, mas que, em conjunto, afetam até 10% da população mundial. Devido à escassez de conhecimento clínico e de recursos diagnósticos, os indivíduos acometidos enfrentam, frequentemente, longas e complexas jornadas diagnósticas, causando estresse, progressão da doença e atrasos terapêuticos.Analisar os perfis clínico, sociodemográfico e assistencial, bem como o tempo da jornada diagnóstica de indivíduos com DR na Macrorregião de Saúde (MRS) do Sudoeste da Bahia.Este estudo utilizou a infraestrutura da Rede Nacional de Pesquisa em Doenças Raras (RARAS) estabelecida no Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos (C-HUPES), localizado na cidade de Salvador na Bahia (SSA/BA). Trata-se de uma coorte prospectiva, sendo incluídos, entre 2023 e 2024, 96 participantes atendidos no C-HUPES procedentes de 34 dos 73 municípios da MRS. Para cada indivíduo, o tempo da odisseia foi estimado a partir da diferença entre a data de início dos sintomas e a data do diagnóstico.A amostra foi majoritariamente pediátrica, com idade média de 11,85 anos (variação: 0-48 anos), sem diferenças entre os sexos, parda, de baixa renda e com pouca escolaridade. A procedência dos indivíduos foi maior nos municípios de Vitória da Conquista, Itapetinga, Guanambi, Macaúbas e Caetité e as DR mais prevalentes foram do tipo endócrino-metabólicas (36,6%), seguido de malformações congênitas e anomalias cromossômicas (19,7%). Dentre elas, destacou-se: Síndrome de Turner, Doença de Pelizaeus-Merzbacher, Osteogênese Imperfeita, Doença de Niemann-Pic, Epidermólise Bolhosa, Síndrome de Marfan, Deficiência de glutaril-CoA desidrogenase e Mucopolissacaridoses (tipos 3 e 4A). Houve recorrência familiar da DR em 30,2% e 23,9% das famílias relataram consanguinidade parental. O início dos sintomas ocorreu, em média, aos 3,2 anos e as manifestações clínicas mais frequentes foram atraso no desenvolvimento global e convulsão. Os participantes consultaram, em média, 3,4 médicos e passaram por 2,4 serviços de saúde diferentes até a obtenção do diagnóstico, que se deu com idade média de 6,4 anos, com variação de 0 a 28 anos, resultando em uma média de 4,4 anos de odisseia diagnóstica.O presente trabalho apresenta dados que reforçam a necessidade de capacitação profissional para reconhecimento diligente das DR mais prevalentes na região, ampliação do acesso a testes diagnósticos e descentralização dos serviços especializados como estratégias essenciais para redução do tempo diagnóstico e aprimoramento da assistência a indivíduos com DR.

Trabalho Científico - Original

Área: Imunogenética

563 - INVESTIGAÇÃO DE MARCADORES LISOSSÔMICOS E METABÓLICOS NA VASCULITE ASSOCIADA À DEFICIÊNCIA DE ADA2

LEONARDO GALDINO DA SILVA (UFRGS, HCPA), MARIANA RODRIGUES BOTTON (PPGBM-UFRGS, HCPA), LAYZON ANTONIO LEMOS DA SILVA (HCPA), MARILUCE RIEGEL BRECHNER GIUGLIANI (PPGBM-UFRGS, CASA DOS RAROS, HCPA), ROBERTO GIUGLIANI (PPGBM-UFRGS, CASA DOS RAROS, HCPA), GABRIELLE DINECK IOP (CASA DOS RAROS, HCPA), FABIANO DE OLIVEIRA POSWAR (PPGBM-UFRGS, HCPA)

A deficiência de adenosina desaminase tipo 2 (DADA2) é uma doença monogênica que se manifesta frequentemente como uma vasculite autoinflamatória. A busca por biomarcadores específicos para monitoramento é um desafio clínico. Hipóteses recentes sugerem que a ADA2 funciona como uma DNAse lisossomal, aproximando sua fisiopatologia de outras doenças do metabolismo de ácidos nucleicos, como a Síndrome de Aicardi-Goutières (AGS), na qual se observa elevação da lisofosfatidilcolina C26:0 (C26:0 LPC). Adicionalmente, a quitotriosidase (ChT), uma enzima liberada por macrófagos ativados, é um conhecido marcador de doenças de depósito lisossômico. Contudo, a aplicação destes marcadores em DADA2 permanece pouco explorada.Avaliar os níveis da C26:0 LPC e da quitotriosidase (ChT) em uma coorte de pacientes com DADA2 e fenótipo vasculítico.Foram coletadas amostras sanguíneas (DBS) de três pacientes com diagnóstico confirmado de DADA2, todas apresentando o fenótipo vasculítico da doença e em tratamento com anti-TNF (etanercepte), embora com resolução sintomática parcial. As taxas de C26:0-LPC foram quantificadas por cromatografia líquida de alta eficiência acoplada a espectrometria de massas em tandem, em conjunto com as taxas de adenosina (Ado) e desoxiadenosina (dAdo). A atividade da quitotriosidase (ChT) foi determinada a partir de substrato fluorescente. As análises foram realizadas em duplicata. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa.Os valores dos biomarcadores avaliados foram estimadas dentro da faixa de normalidade. Na análise de Ado, foram encontrados, respectivamente, 0.24, 0.28 e 0.21 (referência: <3.42 µmol/L), para o dAdo, foi encontrado 0.01 nas três amostras (ref.: <0.03 µmol/L), para a C26:0 LPC, foram encontrados, respectivamente, 0.22, 0.25 e 0.32 (ref.: <0.78 µmol/L), já para a ChT, foram encontrados, respectivamente, 21.1, 24.4 e 20.1 (ref.: 7.0-89.9 nmol/h/mL).Os valores de C26:0 LPC e ChT encontrados neste estudo não suportam seu uso como biomarcadores para identificação ou monitoramento de pacientes com o fenótipo vasculítico de DADA2 em tratamento. Futuros estudos devem focar na avaliação de outros biomarcadores que reflitam mais diretamente a presumida atividade de DNAse lisossomal da proteína ADA2.

Trabalho Científico - Original

Área: Oncogenética

565 - ALÉM DOS ACHADOS SECUNDÁRIOS ACMG: DETECÇÃO DE NEOPLASIAS INCIDENTAIS E FLUXOS DIAGNÓSTICOS EM NGS GERMINATIVO E NIPT

EDUARDO DA CÁS (DASA GENÔMICA), ISRAEL BENDIT (DASA GENÔMICA), ILANA ZALCBERG RENAULT (DASA GENÔMICA), LINUS JAN NO (DASA GENÔMICA), ANA CAROLINA PANIZA (DASA GENÔMICA), AMANDA CAODAGLIO (DASA GENÔMICA), KEITTY PEREIRA (DASA GENÔMICA), CRISTOVAM SCAPULATEMPO-NETO (DASA GENÔMICA), BEATRIZ SCHNABEL (DASA GENÔMICA), EDENIR PALMEIRO (DASA GENÔMICA), MARIA FERNANDA MILANEZI (DASA GENÔMICA), FELIPE ARISTIDES-NETO (DASA GENÔMICA), GUILHERME LOPES YAMAMOTO (DASA GENÔMICA)

A identificação de alterações associadas ao câncer em testes germinativos de NGS é um desafio crescente. Embora raros, achados incidentais sugestivos de neoplasias podem ter impacto clínico relevante, influenciando o manejo e o aconselhamento familiar. Diretrizes da ACMG recomendam o reporte de variantes patogênicas em 84 genes como achados secundários, mas não contemplam variantes somáticas associadas a câncer sem suspeita prévia. Este trabalho descreve a experiência de um laboratório de referência na triagem de neoplasias por NGS e NIPT, com proposta de fluxogramas para detecção, validação e comunicação de achados oncológicos.Desenvolver e implementar fluxos estruturados para triagem de achados incidentais sugestivos de neoplasias, especialmente mieloproliferativas, em exames germinativos de NGS e NIPT, avaliando sua aplicabilidade e relevância clínica.Será realizada uma análise retrospectiva de 4961 exames germinativos por NGS (exoma clínico) e 3782 testes de NIPT. No NGS, serão triados casos com: (1) duas ou mais CNVs de alta confiança, e/ou (2) variantes patogênicas ou oncogênicas em genes de neoplasias hematológicas (curadoria ELN), com VAF entre 2% e 35%, compatível com origem somática. Para o NIPT, propôs-se um fluxo baseado em duas ou mais CNVs, com estratificação de risco conforme a literatura. Com base nesses critérios, foram elaborados fluxogramas independentes para cada modalidade.Três casos altamente sugestivos de neoplasia mieloproliferativa foram identificados incidentalmente em testes de NGS antes da implementação do fluxo, com variantes patogênicas ou deleções cromossômicas em VAF entre 2% e 35%, confirmadas clinicamente. O fluxo proposto para NGS inclui triagem automatizada baseada em CNVs e VAF, seguida de revisão manual, validação laboratorial e comunicação clínica estruturada. Para o NIPT, o modelo contempla o monitoramento de casos com duas ou mais CNVs, conforme os critérios de Heesterbeek et al. (2022). CNVs múltiplas ou complexas, como monossomias ou alterações amplas, são classificadas como de forte suspeita para câncer materno. Até o momento, nenhum caso foi identificado na amostra de 3782 NIPTs, mas o fluxo está em fase de implementação, e os resultados da triagem retrospectiva serão apresentados.A adoção de fluxos sistematizados para triagem de neoplasias em testes germinativos é tecnicamente desafiadora, mas clinicamente relevante, com potencial para detecção precoce de neoplasias mieloproliferativas. O uso de critérios estruturados e validação laboratorial proporciona maior segurança na comunicação desses achados, mesmo fora do escopo dos achados secundários da ACMG.

Trabalho Científico - Original

Área: Erros Inatos do Metabolismo e Triagem Neonatal

566 - AVALIAÇÃO DA RESPONSIVIDADE AO BH4 EM PACIENTES COM FENILCETONÚRIA SEGUNDO TESTE DE TRIAGEM DE SETE DIAS

BIANCA NAYARA LEITE SIQUEIRA (HOSPITAL BARÃO DE LUCENA), PALOMA VELEZ DE ANDRADE LIMA SIMÕES FERREIRA (HOSPITAL BARÃO DE LUCENA), DANIELA SOUZA SOARES (HOSPITAL BARÃO DE LUCENA)

A fenilcetonúria (PKU) é um erro inato do metabolismo, de herança autossômica recessiva, que afeta a ação a enzima hepática fenilalanina-hidroxilase (PAH). A alteração na atividade da PAH impede a conversão de fenilalanina (FAL) em tirosina, acarretando acúmulo de FAL no organismo. Pacientes com PKU possuem fenótipos diversos, com mais de três mil mutações descritas. A PAH atua com o seu cofator BH4. A administração do dicloridrato de sapropterina (BH4 sintético) é uma opção de tratamento que auxilia a redução dos níveis de FAL e de possíveis danos neurológicos. O atual protocolo de tratamento no Brasil prevê o uso do BH4 apenas para pacientes do sexo feminino, no período peri ou concepcional, e que foram responsivas ao teste de 48h com a sapropterina com redução de no mínimo 30% nos níveis de FAL.Avaliar a taxa de responsividade ao BH4 em pacientes com fenilcetonúria segundo protocolo de teste de sete diasEstudo transversal através de revisão de prontuários de 16 pacientes do sexo feminino acompanhadas no ambulatório de PKU do Hospital Barão de Lucena, que realizaram teste de responsividade ao BH4 em protocolo de sete dias. Dez coletas de sangue foram realizadas, sendo a primeira coleta realizada 24 horas antes do início do BH4 (D1), e a segunda imediatamente antes da administração (D2). O BH4 foi administrado em dose única diária de 20 mg/kg/dia, por seis dias consecutivos (D2 a D7), e as coletas foram realizadas 8 horas após, com exceção da terceira e quinta coleta que foram realizadas 4 horas após a administração diária. Após a realização das 10 coletas, as amostras foram enviadas para análise em laboratório. Foram consideradas responsivas as pacientes que apresentaram 30% de redução ou mais nos níveis de FAL. As pacientes foram instruídas a manter o tratamento dietético habitual para PKU.O estudo teve 16 participantes, destas, 12 (75%) responderam ao BH4. A taxa de responsividade, dentre aquelas com resposta positiva variou entre 38% a 97%. Cinco pacientes responsivas ao teste de 7 dias (41,6%) não apresentaram uma redução de 30% ou mais nas primeiras 24 horas após a administração do BH4, e teriam sido consideradas não responsivas no teste de avaliação padrão de 48h. Duas pacientes que tiveram a taxa de resposta de 21% e 20% realizaram teste genético. A primeira apresenta de duas variantes patogênicas em heterozigose no gene PAH (uma não responsiva ao BH4 e outra desconhecida). A outra apresentou duas variantes não responsivas ao BH4.Protocolos mais extensos de teste de responsividade ao BH4 podem identificar maior número de pacientes responsivos que poderiam se beneficiar do tratamento com o BH4.

Trabalho Científico - Original

Área: Genética Comunitária e Saúde Pública

567 - PANORAMA DAS DOENÇAS GENÉTICAS RARAS IDENTIFICADAS NA APAE SALVADOR: UMA ANÁLISE PROSPECTIVA DO PROJETO REDE NACIONAL DE DOENÇAS RARAS (2023–2025)

GLEICE ANDRADE (APAE SALVADOR), VITÓRIA SANTOS (UNIVERSIDADE DO ESTADO DA BAHIA), MELISSA CALVÃO (APAE SALVADOR), DANIELA LIMA (APAE SALVADOR), HELENA PIMENTEL (APAE SALVADOR), NEY BOA-SORTE (APAE SALVADOR), TATIANA AMORIM (APAE SALVADOR)

Doenças raras afetam até 65 a cada 100.000 indivíduos, com 80% de origem genética. No Brasil, a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras visa ampliar o diagnóstico precoce e o acesso ao cuidado multidisciplinar. Inserida na Rede Nacional de Doenças Raras, a APAE Salvador atua como serviço de referência em doenças raras (SRDR) de origem genética. Descrever o perfil clínico e epidemiológico dos pacientes atendidos pela SDRD-APAE Salvador. Estudo descritivo, com pacientes com suspeita ou diagnóstico confirmado de doenças genéticas raras, encaminhados ao SRDR, entre 2024-2025. Variáveis analisadas foram: idade, sexo, procedência, estrato socioeconômico (ESE), jornada diagnóstica, diagnóstico e exames moleculares realizados. Os dados foram analisados por estatística descritiva. avaliados 286 pacientes, sendo 53.2% masculinos, 74.9% pardos, e 74.2% com ensino fundamental incompleto. Procediam da capital. Salvador. 18.3%, e das 10 cidades mais populosas, outros 18,4%. Benefícios sociais foram referidos por 74,3%, com maioria do ESE D-E (57.7%) e C2 (27.3%). Participação em associação de pacientes foi informada em 2.8%. A maioria dos casos tinham diagnóstico confirmado (89.9%) e com origem genética (94.6%). Predominou financiamento diagnóstico pelo SRDR (71.9%), seguido do SUS (26.5%), obtido no período pós-natal em 95.6% dos casos, em mediana (p25-p75) aos 6 (2–10) anos, com de jornada mediana (p25-p75) de 2(0-6) anos. Os probandos visitaram, em mediana (p25-p75), 2(2-3) serviços prévios ao SRDR, sendo avaliados por 3 (2-5) médicos. A porta de entrada foi predominantemente via regulação (88.5%). Recorrência familiar e consanguinidade foram descritas, respectivamente, em 35.8% e 17.5% das famílias. Quadros mais frequentemente relatados: acondroplasia (6.2%), Neurofibromatose tipo 1 (5.9%), acidemias orgânicas (3,3%), deficiência de biotinidase (2,6%), Osteogênese imperfeita (1.5%), Síndrome de Williams (1.5%), Síndrome de microdeleção 8p23.1 (1.5%). Outros 23 e 113 diferentes diagnósticos foram relatados como ocorrendo 2 (0.7%) e 1 (0,4%), cada. Diagnóstico molecular foi predominante (82.7%) dos casos, destacando-se sequenciamento completo do genoma (36%), exoma (32.9%) e painéis (27.3%), seguido pelo citogenético (8.1%), predominantemente cariótipo (50%) e microarray cromossômico (44.4%). A média(DP) de idade materna e paterna foi, respectivamente, 26.0(5.8) e 31.1(8.4) anos.O perfil das famílias atendidas no SRDR é compatível com o esperado para usuários do SUS. Houve alta frequencia de diagnósticos confirmados. Entretanto, a descentralização no acesso de casos novos precisa ser melhor avaliada.

Trabalho Científico - Original

Área: Erros Inatos do Metabolismo e Triagem Neonatal

569 - PERFIL CLÍNICO, EPIDEMIOLÓGICO, DIAGNÓSTICO E TERAPÊUTICO DE PACIENTES COM DOENÇA DE FABRY: UM ESTUDO BASEADO NA REDE BRASILEIRA DE DOENÇAS RARAS.

VINICIUS LIMA FERRAZ (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), ANTONETE SOUTO EL SUNY (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO BETTINA FERRO DE SOUZA), VICTOR EVANGELISTA DE FARIAS FERRAZ (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE RIBEIRÃO PRETO), ELLAINE FERNANDES CARVALHO FERNANDES CARVALHO (HOSPITAL GERAL DR CESAR CALS), ERLANE MARQUES RIBEIRO (HOSPITAL INFANTIL ALBERT SABIN), ANA MARIA MARTINS (HOSPITAL SÃO PAULO), PAULA FRASSINETTI VASCONCELOS DE MEDEIROS (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ALCIDES CARNEIRO), ANGELINA XAVIER ACOSTA (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR EDGARD SANTOS), CARLOS HENRIQUE PAIVA GRANGEIRO (COMPLEXO HOSPITAL DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ), CARLOS EDUARDO STEINER (HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UNICAMP), FILIPE BERNARDI (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE RIBEIRÃO PRETO), TEMIS FELIX (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), IDA VANESSA D. SCHWARTZ (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE)

A Doença de Fabry (DF) resulta da atividade deficiente da enzima alfa-galactosidase A, o que leva ao acúmulo de globotriaosilceramida (Gb3), e pertence ao grupo das doenças lisossômicas de herança ligada ao X. Embora rara, esforços têm sido feitos para reunir mais informações sobre suas características, bioquímica e formas de monitoramento, fornecendo novos insights sobre a doença.Caracterizar o perfil clínico, epidemiológico, diagnóstico e terapêutico de pacientes brasileiros com Doença de Fabry.Este é um estudo observacional e descritivo, baseado em dados da Rede Brasileira de Doenças Raras, incluindo 72 pacientes com DF (sendo 39 do sexo feminino), acompanhados em 10 centros brasileiros especializados em doenças raras.A idade média dos 72 pacientes no momento da inclusão foi 39,6 anos (±16,6), com variação de 6 a 79 anos. Quanto à origem geográfica, 23 (31,9%) eram do Nordeste, 23 (31,9%) do Sul, 16 (22,2%) do Sudeste e 1 (1,4%) do Norte. Em relação à etnia autodeclarada, 33 (45,8%) eram brancos, 29 (40,3%) pardos, 8 (11,1%) negros e 2 (2,8%) não responderam. O diagnóstico foi confirmado por teste bioquímico em 24 (33,3%) pacientes e por teste molecular em 39 (54,2%), evidenciando a predominância dos métodos genéticos. A recorrência familiar foi identificada em 58 pacientes (80,6%), reforçando o padrão hereditário da doença. No momento do diagnóstico, 64 (88,9%) apresentavam mais de um sintoma, indicando a diversidade fenotípica da doença. Os sintomas mais frequentes foram acroparestesias (22 pacientes), cefaleia (17), artralgia e proteinúria (14 cada), fadiga (12), hipohidrose (11), além de angiokeratomas, córnea verticilata e comprometimento renal (10 pacientes cada). Esses dados confirmam a natureza multissistêmica da Doença de Fabry e sugerem que a apresentação clínica variável pode contribuir para atrasos no diagnóstico. Quanto ao tratamento específico, 46 pacientes (63,9%) estavam em uso de terapia de reposição enzimática (TRE), dos quais 13 (28,3%) utilizavam alfa-agalsidase (Fabrazyme®) e 33 (71,7%) beta-agalsidase (Replagal®). O financiamento da terapia ocorreu principalmente pelo Sistema Único de Saúde (SUS) em 26 casos (56,5%), enquanto 20 pacientes (43,5%) obtiveram acesso à medicação por meio de ações judiciais, evidenciando barreiras no acesso regular ao tratamento. Por outro lado, 25 pacientes (34,7%) não estavam recebendo tratamento específico no momento da análise, o que pode refletir atrasos na indicação, dificuldades de acesso ou decisão clínica.Embora a maioria dos pacientes esteja em tratamento específico, os dados reforçam a importância de políticas públicas que ampliem o acesso ao diagnóstico precoce e ao tratamento equitativo para pessoas com DF no Brasil.

Trabalho Científico - Original

Área: Neurogenética e Transtornos do Neurodesenvolvimento

570 - IMPORTÂNCIA DE VARIANTES EM EBF3 NA ETIOLOGIA E VARIABILIDADE CLÍNICA DO TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA.

MAYLA CRISTINE FORTUNATA SILVA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO), MARLA MENDES DE AQUINO (UNIVERSIDADE DE TORONTO), CLAUDIA I. SAMOGY COSTA (UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), BRUNO GUIMARÃES MARCARINI (UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), GABRIELE DA SILVA CAMPOS (UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), DÉBORA ROMEO BERTOLA (UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), MAIRA TRANCOZO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO), STEPHEN SCHERER (UNIVERSIDADE DE TORONTO), FLÁVIA IMBROISI VALLE ERRERA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO), MARIA RITA DOS SANTOS E PASSOS-BUENO (UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO)

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) afeta o neurodesenvolvimento, sendo caracterizado por prejuízos na comunicação, interação social e comportamentos repetitivos. Frequentemente está associado a comorbidades. Afeta cerca de 1-2% da população mundial e 1,2% da brasileira. Apresenta alta herdabilidade (64-92%) e base genética complexa. Pode ocorrer em diferentes síndromes, como na Síndrome de HADDS, causada por variantes no gene EBF3, que codifica um fator de transcrição crucial para a regulação de genes de neurodesenvolvimento.O trabalho tem como objetivo analisar variantes no gene EBF3 em pacientes com TEA esporádico e familial.As variantes foram analisadas, de acordo com a ACMG, em duas famílias brasileiras com TEA e em 1.670 pacientes do Canadá e Estados Unidos presentes nos bancos de dados genômicos MSSNG, SSC e SPARK.Na Família 01, gêmeos monozigóticos com Distrofia Muscular de Duchenne e TEA nível 3 de suporte apresentando variantes de novo em dois genes: DMD [c.1591C>T p.R531*] e em EBF3 [c.616C>T p.R206*]. Na Família 02, três irmãos com diferentes manifestações de TEA, epilepsia e depressão apresentando uma variante frameshift stopgain [c.1551-1552delG p.P518Lfs*22] herdada da mãe (diagnosticada com TEA tardiamente), sugerindo expressividade variável. Nos bancos internacionais, foram analisadas 878 variantes em EBF3, priorizando-se aquelas com maior potencial patogênico, como deleções e inserções fora de fase e em fase, e sem sentido, seguida de missenses e de borda exon-intron. Seis variantes de mudança na matriz de leitura foram encontradas em 13 indivíduos, nove com TEA. Destas, cinco foram identificadas em casos esporádicos. A variante p.P518Lfs*22 foi identificada na família brasileira 02 e também numa canadense. Três (c.1786delG p.A596fs, c.764dupC p.P255fs, c.1783_1784insC p.V595fs) estão em regiões de borda exon/intron. As variantes [p.A596fs] e [p.V595fs] foram identificadas simultaneamente em oito indivíduos e uma sem sentido [p.R303X] descrita previamente como patogênica. Apenas a variante [p.R206*] localiza-se no domínio DBD, responsável pela ligação ao DNA alvo, as variantes c.764dupC p.P255fs, c.937_938insT p.G313fs, c.C907T p.R303X estão localizadas no domínio IPT/TIG e a variante c.1222delC p.R408fs está no domínio HLH.Esses achados reforçam a importância de EBF3 na etiologia do TEA, com impacto na variabilidade clínica e implicações para o diagnóstico precoce.

Trabalho Científico - Original

Área: Oncogenética

571 - MULTIFACTORIAL SUSCEPTIBILITY TO FAMILIAL MULTIPLE MYELOMA: GENOMIC ANALYSIS OF A BRAZILIAN FAMILY WITH EMPHASIS ON PATTERNS OF VARIANTS IN CDKN2B-AS1 AND HOGA1

BRUNA TEREZINHA MAGNABOSCO FERREIRA DA CRUZ (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), MARCO ANTONIO CAMPANÁRIO SAMPAIO (INSTITUTO CARLOS CHAGAS (FIOCRUZ PARANÁ)), JAQUELINE CARVALHO DE OLIVEIRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), APARECIDO DIVINO DA CRUZ (PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS), JULIANA DAL-RI LINDENAU (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA), DANIEL PACHECO BRUSCHI (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Multiple myeloma (MM) is a plasma cell dyscrasia that, while predominantly sporadic, exhibits increasing familial aggregation. This suggests an elusive hereditary component, particularly in admixed populations like Brazil´s. Identifying germline risk variants is imperative for enhancing individualized disease management.In this context, we investigated potential predisposition genes in a Brazilian family with a multigenerational history of MM and related hematological conditions, aiming to identify germline variants relevant to disease pathogenesis, segregation patterns, and their implication for a complex inheritance model.We employed whole-exome sequencing (WES, Illumina NextSeq 1000) on seven individuals: two affected, two with hematological symptoms under investigation, and three asymptomatic, within a family setting with a prominent MM history in two additional deceased individuals (not included in the study). Variants were called, annotated (Illumina Dragen 4.3.6, ANNOVARv2020-06-08) and classified by ACMG guidelines.From over 60,000 identified variants, filtering based on segregation patterns, pathogenicity, and impact on oncogenic pathways led to an in-depth analysis of CDKN2B-AS1 and HOGA1. In CDKN2B-AS1 (OMIM 613149), a long non-coding RNA centrally involved in epigenetic cell cycle regulation via microRNAs and polycomb complex interaction, the two affected individuals (proband and uncle) shared a specific pattern of four risk variants, indicating potential susceptibility modulation. However, other non-affected family members exhibited a subset of these variants, suggesting expressivity variability. Additionally, in HOGA1 (OMIM 613597), involved in organic acid metabolism and oxidative stress, a pathogenic/likely pathogenic variant was identified in heterozygosity across multiple family members, including affected individuals, reinforcing a segregation pattern deviating from simple Mendelian inheritance. STRING analysis did not identify direct physical interaction between CDKN2B-AS1 and HOGA1, yet the co-occurrence of variants in these two genes suggests synergistic risk modulation through converging biological pathways. Complementary segregation findings for other candidate genes (e.g., STOX1, XRCC1) corroborate this scenario of genetic heterogeneity.Thus, this work underscores the indispensability of comprehensive molecular characterization of Brazilian families, whose admixed ancestry confers a unique genetic profile, essential for elucidating the etiology of familial MM and translating genomic findings into precision medicine.

Trabalho Científico - Relato de Caso

Área: Neurogenética e Transtornos do Neurodesenvolvimento

577 - SÍNDROME DE HIPOPLASIA PONTOCEREBELAR TIPO 1D: UM RELATO DE CASO

JULIANA DOURADO GRZESIUK (FUNDAÇÃO ASSIS GURGACZ), BIANCA DAVIBIDA BRUSTULIM (UNICESUMAR), ANA CLARA DI RAIMO SANTANA (UNICESUMAR), CAMILE PÉRICO DEFENDI (UNICESUMAR), NATÁLIA FIGUEIREDO DE MORAES (UNICESUMAR), CAMILY VITÓRIA BORTOLATO PELOSI (UNICESUMAR), SOPHIA GUIMARÃES BARRETO DE CARVALHO (UNICESUMAR), CLARISSA TORRESAN (INSTITUIÇÃO: INSTITUIÇÃO NACIONAL DE CÂNCER - INCA), MARIA ESTER GONZAGA DE MORAES (UNICESUMAR), ARTHUR ARENAS PÉRICO (UNICESUMAR)

A hipoplasia pontocerebelar do tipo 1D (HPC1D) é uma doença rara neurodegenerativa de herança autossômica recessiva, caracterizada por hipoplasia ou atrofia grave do cerebelo e da ponte no tronco encefálico, sendo os sintomas percebidos ao nascimento ou na infância, com poucos casos descritos até o momento. O subtipo 1D é associado a alterações no gene EXOSC9 que codifica uma proteína que é componente do exossomo do RNA, um complexo de ribonuclease essencial para degradação e processamento do RNA. Pacientes com essa síndrome apresentam insuficiência respiratória, hiperreflexia dos membros, dificuldade de alimentação, hipotonia e atraso no desenvolvimento motor. Dessa forma, esse relato de caso tem por objetivo apresentar o caso de uma paciente com diagnóstico genético de HPC1D, destacando suas principais manifestações clínicas, a importância de um acompanhamento multidisciplinar e a relevância do aconselhamento familiar.Lactente referenciada ao serviço de genética médica aos 5 meses de vida. No segundo dia de vida, evoluiu com dificuldades respiratórias e cianose, necessitando de internação em Unidade de Terapia Intensiva por 22 dias. Uma ressonância magnética de crânio foi realizada nesse período, evidenciando atrofia cerebelar severa e uma redução volumétrica da ponte, sem outras anormalidades encefálicas. A paciente evoluiu com quadro de hipotonia axial grave, laringomalácia, contratura em cotovelo direito e artrogripose em mãos. Aos 5 meses, foi novamente internada devido a um quadro de pneumonia, causada por uma broncoaspiração. Após esse quadro, foi submetida a uma gastrostomia para alimentação enteral, devido a disfagia, e traqueostomia para ventilação mecânica. A paciente veio a óbito por parada cardiorrespiratória domiciliar, sem etiologia subjacente documentada, aos 10 meses de vida.

Trabalho Científico - Original

Área: Oncogenética

579 - ANÁLISE DA PREDISPOSIÇÃO HEREDITÁRIA AO CÂNCER EM PACIENTES ONCOLÓGICOS PEDIÁTRICOS ATENDIDOS PELO SUS: RASTREAMENTO DE VARIANTES GERMINATIVAS DO GENE8239,TP538239,

FLÁVIA BARRETO DE SOUSA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS), RAFAELLA MISAEL QUEIROZ (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS), DIEGO MICHEL FERNANDES DA SILVA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS), JULIANA SANTANA DE CURCIO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS), LÍVIA DO CARMO SILVA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS), LUIZ HENRIQUE ALVES COSTA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS), IGOR MARQUES CESÁRIO CALASSA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS), SILVIA MARIA SALÉM IZACC FURLANETO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS), PAULA FRANCINETE DA SILVA FAUSTINO (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS), ELISÂNGELA DE PAULA SILVEIRA LACERDA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS)

O gene8239,TP538239,é o principal gene associado às síndromes de predisposição hereditária ao câncer na população oncopediátrica. A análise de variantes germinativas no8239,TP538239,é recomendada mesmo na ausência de histórico familiar, devido à sua relevância clínica. No Brasil, a variante fundadora p.Arg337His apresenta alta prevalência nas regiões Sul e Sudeste, no entanto, dados sobre sua frequência em outras regiões, como o Centro-Oeste, ainda são limitados, dificultando a implementação de estratégias de vigilância genômica e prevenção no SUS.Investigar a presença de variantes germinativas no8239,TP538239,em pacientes oncológicos pediátricos atendidos pelo SUS no estado de Goiás. Foram incluídos 81 pacientes pediátricos com câncer, atendidos no Hospital do Câncer Araújo Jorge (HCAJ) em Goiânia. As coletas de sangue periférico foram realizadas entre 2024 e 2025. O DNA genômico foi extraído utilizando kit comercial. Todas as amostras foram submetidas à genotipagem da variante p.Arg337His por PCR em tempo real. As amostras negativas foram submetidas ao sequenciamento completo do gene TP53 abrangendo regiões promotoras, exônicas e intrônicas, pelo método de nanoporos (MinION, Oxford Nanopore Technologies). O sequenciamento foi conduzido em uma célula de fluxo MinION R10.4.1 no dispositivo Mk1B. Os dados gerados a partir do processo de sequenciamento foram alinhados com o genoma humano versão GRCh38 utilizando o minimap2. Para a chamadas e anotações de variantes foi utilizado o software EP2ME. As variantes encontradas foram classificadas conforme os critérios da ACMG (2015). A variante p.Arg337His foi identificada em uma paciente diagnosticada com carcinoma adrenocortical, com histórico familiar de câncer de mama aos 64 anos em parente de segundo grau materno. Sendo assim, 16 familiares maternos foram convidados a realizar o teste. A mãe, dois irmãos e um tio da probanda também apresentaram a variante, todos ainda assintomáticos. Até o momento, 12 amostras negativas para p.Arg337His foram submetidas ao sequenciamento completo do8239,TP53, sem identificação de variantes patogênicas, provavelmente patogênicas ou com significado clínico. Este estudo contribui para o preenchimento da lacuna de dados sobre a prevalência da p.Arg337His e outras variantes germinativas do8239,TP538239, na região Centro-Oeste na população oncopediátrica. Destacamos o papel do Centro de Genética Humana da Universidade Federal de Goiás (CEGH/UFG) como serviço especializado na realização de diagnóstico molecular gratuito pelo SUS, ampliando o acesso à triagem de síndromes hereditárias do câncer em pacientes pediátricos e seus familiares.

Trabalho Científico - Original

Área: Doenças Poligênicas e Epigenética

580 - SERIA O GDF15 UM BIOMARCADOR EMERGENTE E UM GENE ASSOCIADO COM A OBESIDADE COMUM NO BRASIL ?

LAURA WENDLING GOUVÊA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO), IZADORA STHEPHANIE DA SILVA ASSIS (INSTITUTO OSWALDO CRUZ), LOHANNA PALHINHA (INSTITUTO OSWALDO CRUZ), KAIO CEZAR RODRIGUES SALUM (INSTITUTO ESTADUAL DO CÉREBRO PAULO NIEMEYER), TAMARA SILVA (UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO/AFYA), RITIELE BASTOS SOUZA (INSTITUTO OSWALDO CRUZ), VERÔNICA MARQUES ZEMBRZUSKI (INSTITUTO OSWALDO CRUZ), JOÃO REGIS IVAR CARNEIRO (HOSPITAL CLEMENTINO FRAGA FILHO), PATRICIA TORRES BOZZA VIOLA (INSTITUTO OSWALDO CRUZ), ANA CAROLINA PROENÇA DA FONSECA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO)

A obesidade comum é uma doença multifatorial caracterizada pelo excesso de gordura corporal a níveis que geram prejuízo ao indivíduo afetado. No Brasil, prevê-se um aumento de 4,4% de casos por ano em crianças e 2,8% em adultos, sendo uma condição que permeia sistemas públicos e privados de saúde. Com avanços em estudos que buscavam entender a relação entre a genética e o desenvolvimento da obesidade, muitos genes que regulam o equilíbrio energético do corpo foram associados à doença, sendo o growth differentiation factor 15 (GDF15) e o fibronectin type III domain containing protein 5 (FNDC5) genes candidatos potenciais. Neste sentido, o presente estudo visa avaliar variantes genéticas nestes genes e observar seus efeitos na susceptibilidade à obesidade e traços relacionados.Com base nos resultados do Sequenciamento de Sanger das regiões codificantes do GDF15 em 102 pacientes com obesidade grave de início precoce realizado anteriormente, as variantes genéticas rs1058587 e rs1059519 foram selecionadas para genotipagem por PCR em Tempo Real com sondas Taqman, com o intuito de comprovar sua associação com a doença. Para elucidar sua possível relação com a ação metabólica do GDF15 no desenvolvimento da obesidade, as variantes genéticas rs3480 e rs16835198 no gene FNDC5 também foram selecionadas. A coorte possui n=578 indivíduos entre casos (n= 328, IMC 8829, 35 kg/m²) e controles eutróficos (n= 250, IMC entre 18,5 - 24,9 kg/m²) recrutados no Grupo de Resgate a Autoestima e Cidadania do Obeso do Rio de Janeiro (GRACO - RJ) e no Programa de Obesidade e Cirurgia Metabólica (PROCIBA) do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro. Os critérios de exclusão foram gestantes, lactantes e indivíduos que realizam uso de medicamentos direcionados para ganho ou perda de peso. Anteriormente à coleta de sangue, é realizado o preenchimento de um questionário para a obtenção de dados demográficos, clínicos, antropométricos e pressóricos.De todas as variantes selecionadas para o estudo, o valor de p obtido para a variante no gene GDF15 rs1058587 foi o único significativo (p= 0,000037), o que corrobora para sua associação à obesidade.Com isso, nosso estudo demonstra que a variante rs1058587 confere susceptibilidade para o desenvolvimento da obesidade aos seus portadores, tornando-se assim um potencial biomarcador para esta doença.

Trabalho Científico - Original

Área: Dismorfologia e Displasias Esqueléticas

581 - PERFIL DEMOGRÁFICO, CLÍNICO E GENOTÍPICO DE PACIENTES COM PICNODISOSTOSE: SÉRIE DE CASOS

MANOEL FLÁVIO ALVES FILHO (UFCG), VICENTE CASTOR BRITO (UFCG), PAULA FRASSINETTI V DE MEDEIROS (UFCG)

A picnodisostose (PYCD), também conhecida como Síndrome de Toulouse-Lautrec, é uma displasia esquelética rara, de herança autossômica recessiva, com prevalência mundial estimada em 1-1,7 afetados para cada 1 milhão de nascimentos , sendo o Brasil um dos países com maior número de casos publicados, em especial oriundos do Nordeste. Não há tratamento específico para a picnodisostose, embora o tratamento com GH possa beneficiar alguns pacientes. As fraturas recorrentes podem comprometer a qualidade de vida.O presente estudo objetiva caracterizar os aspectos demográficos, clínicos e genotípicos de uma amostra de pacientes com picnodisostose.Estudo observacional transversal com dados obtidos de prontuários de 8 pacientes com diagnóstico clínico e molecular de PYCD.Amostra com 6 famílias, 2/8 pacientes com pais consanguíneos, 4/8 pacientes do sexo feminino. Os pais de todos os pacientes eram oriundos do sertão da Pb, com exceção de duas famílias, uma genitora natural de Mombaça (CE) e um casal natural da região semi-árido da Pb. Em 4/8 pacientes havia histórico de recorrência de fraturas e atraso no fechamento da fontanela anterior. Todos os pacientes apresentaram estatura abaixo do percentil 3 (OMS) e as duas pacientes que já alcançaram a idade adulta tiveram altura final de 147 centímetros e 137 centímetros. A variante mais frequente foi a c.721C>T , que ocorreu tanto em homozigose (3/6) como em heterozigose composta (1/6). Um nova variante foi identificada, classificada com provavelmente patogênica, situada em trans com variante patogênica c.721C>T.A amostra estudada sugere a existência de um cluster da doença no estado e evidencia a necessidade de divulgação dos achados clínicos da picnodisostose entre os profissionais da saúde, o que não apenas poderá ampliar os conhecimentos sobre a doença, como propiciará melhores cuidados de saúde aos pacientes. Reforça-se, também, a necessidade de estudos populacionais para melhor caracterização do padrão demográfico, clínico e genético da doença.

Trabalho Científico - Relato de Caso

Área: Erros Inatos do Metabolismo e Triagem Neonatal

582 - DESSENSIBILIZAÇÃO COMO ESTRATÉGIA NA TERAPIA DE REPOSIÇÃO ENZIMÁTICA (TRE) DE PACIENTE MPS VII COM ANAFILAXIA: RELATO DE CASO

JUSSARA MELO DE CERQUEIRA MAIA (UFRN), LUCAS VINÍCIUS DOS SANTOS COSTA (UFRN), CASSANDRA TEIXEIRA VALLE (UFRN), MARILIA FERNANDES GONZAGA DE SOUZA (UFRN), FRANCISCA SILVA DE ALENCAR (UFRN), TELMA DE FATIMA VITALIANO DA SILVA VERAS (UFRN)

A MPS VII (Síndrome de Sly) é uma doença autossômica recessiva causada por mutação no gene GUSB (7q11.21) que leva ao acúmulo de glicosaminoglicanos (GAGs) por deficiência ou inexistência da enzima 946,-glucuronidase. São descritos diferentes fenótipos, com frequente déficit intelectual, escoliose, fácies grosseira e opacidade de córnea. A prevalência mundial é de 1:1000000 nascidos vivos. Há tratamento específico com Terapia de Reposição Enzimática (TRE) e acompanhamento multiprofissional.Paciente feminina, natural de Ceará Mirim/RN, pais não consanguíneos, mãe G3P3A1, parto normal (P:3335kg C:34cm), APGAR 7/9, teste do pezinho normal e triagem auditiva alterada. Apresentou icterícia neonatal não colestática, hérnia umbilical, atraso motor e da linguagem, IVAS de repetição e cifoescoliose. Acompanhada devido déficit auditivo e somente aos 7 anos, devido ao atraso no neurodesenvolvimento, foi encaminhada ao neurologista que suspeitou de MPS. Eletroforese de GAGs urinários com presença de Dermatan sulfato e Heparan sulfato. Iniciou alfavestronidase EV , apresentou reação alérgica na 1ª infusão, foi interrompida a TRE e reaizado protocolo de anafilaxia. Após discussão com a Imunoalergia, optou-se por escalonamento do tempo da infusão, com pré-medicação. Posteriormente, o tempo de infusão foi desescalonado e mantida pré-medicação, com boa resposta.

Trabalho Científico - Relato de Caso

Área: Erros Inatos do Metabolismo e Triagem Neonatal

583 - DEEP MOLECULAR INVESTIGATION TO ELUCIDATE HIDDEN TTC37 VARIANTS AND CORRECTLY DIAGNOSE TRICHOHEPATOEN-TERIC SYNDROME

JOSE FRANCISCO SILVA FRANCO (UNIFESP/PUCCAMP), RAQUEL LEAO NEVES (UNIFESP), ALEF NASCIMENTO MENEZES (UNIFESP), BEATRIZ RIBEIRO NOGUEIRA (UNIFESP), CAIO PEREZ GOMES (UNIFESP), JOAO BOSCO PESQUERO (UNIFESP)

Trichohepatoenteric Syndrome (TTC37) is a rare, progressive, multisystemic and au-tosomal recessive enteropathy, caused by pathogenic variants in the TTC37 or SKIV2L genes. Patients carrying pathogenic variants in SKIV2L seem to be more severely affected than patients with TTC37 mutations. Together with two copies of Ski8p, the proteins coded by these genes form the superkiller com-plex (SKIc) that functions as the cofactor of cytosolic exosome, responsible for degradation of aberrant mRNAs. THES is a congenital disease presenting with early-onset severe intractable diarrhea in born in-fants, characterized by facial dysmorphism, growth failure, immune disorders and early onset of severe liver cirrhosis in some patients6-8. To date, <140 cases in the world and no epidemiological data are available.. The patient analyzed was a three years-old girl with non-consanguineous parents. At 26 days of life started intractable diarrhea, vomiting and dehydration that persisted. Despite several hospitalizations and many misdiagnoses (cow´s milk protein allergy, immunodeficiency, food protein-induced enterocolitis syndrome), the investigation of the disease had no success. She had persistent diarrhea e low vaccine response and evolved with malnutrition, developmental and speech de-lay and self-aggression. At the age of three, she had low weight (Z score <0), short stature (Z score <0), dry and brittle hair, areas of alopecia, low implantation ears, enlarged nasal bridge, inverted nipples, en-larged cheeks, ligament laxity and mild hypotonia. Elastography showed grade II hepatic fibrosis in metavir classification, hair tricoscopy showed proximal trichorrhexis nodosa and capillary microscopy in loss anagenous hair showed shaft defects with irregular and wrinkled cuticle, confirming di-agnosis of nodose tricorrexe. Radiography of the knees showed diffuse bone rarefaction. She also pre-sented unchanged antibody dosage and serologies for negative infectious diseases, in addition to karyotype and microarray without alteration. Whole genome and exome sequencing (WGS/WES) followed by Sanger validation detected a new stop codon variant (p.Gln1411*) in heterozygosis in the TTC37, inherited from the mother. In order to detect the second missing pathogenic variant, total RNA from white blood cells was evaluated and showed aberrant transcripts in the father´s allele in the same gene. qPCR showed a high expression of TTC37 resulting from the normal allele in the white blood cells of the patient, a finding that could be linked to the mild clinic of the patient.

Trabalho Científico - Relato de Caso

Área: Dismorfologia e Displasias Esqueléticas

584 - SÍNDROME TRICOHEPATONEURODESENVOLVIMENTO: O IMPACTO DO DIAGNÓSTICO NO TRATAMENTO

LUIZA DA SILVA FERREIRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE), DAVI MARTIN FERREIRA LIMA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE), RAYANA ELIAS MAIA (UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA), IGOR SILVEIRA DE CASTRO GUERREIRO GONDIM (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ALCIDES CARNEIRO)

A síndrome Tricohepatoneurodesenvolvimento (THNS) é um distúrbio autossômico recessivo, com acometimento multissistêmico, associado ao gene CCDC47, que codifica uma proteína transmembrana do retículo endoplasmático ligadora de cálcio, a qual está presente em vários tecidos do corpo humano.M.E.O.F. 19 anos, primeira filha de casal consanguíneo, não teve intercorrências pré-natais, nasceu de parto normal, com pé torto congênito, pesando 3100g. Evoluiu com baixo ganho pondero-estatural, além de atraso importante (sustento cefálico aos 2 anos, sentou sem apoio aos 12 anos e não fala). Primeira menstruação aos 19 anos. Apresenta histórico de internações por supostas hepatites. Tem deficiência intelectual grave, sem controle esfincteriano, infecções urinárias de repetição, prurido grave e diarreia crônica com mais de 8 episódios ao dia. Ao exame, apresenta microcefalia, fronte estreita, implantação de cabelos anterior baixa, estrabismo divergente, epicanto, columela saliente, filtro nasolabial curto, orelhas simplificadas, camptodactilia de 5° quirodáctilo, braquidactilia, prega única à direita, luxação de fêmur à esquerda, hiperextensão de joelhos, pé tortos, olhos e cabelos claros, pele muito seca, cabelos finos e ressecados, além de auto e heteroagressividade. Tem elevação discreta de transaminases hepáticas, cariótipo e SNP-array sem alterações, porém, exoma apresenta variante provavelmente patogênica em homozigose em CCDC47 NM_020198.2:c.1204-7G>A. Ressonância de encéfalo tem microcefalia, desproporção craniofacial, simplificação do padrão giral rasa no lobo frontal esquerdo, leucomalácia peritrigonal bilateral, má rotação simétrica dos hipocampos, leve hipoplasia do vérmis cerebelar com extasia do IV ventrículo. Avaliação oftalmológica mostrou hipermetropia leve, discreto astigmatismo, estrabismo e exotropia com fixação preferencial pelo olho direito. Após o diagnóstico aos 18 anos, foi iniciado colestiramina com melhora importante do prurido, da diarréia (3-4 episódios ao dia com melhora da consistência das fezes), da pele e cabelos, e notadamente do comportamento associado. Segue em uso de Clorpromazina, Aripiprazol, porém com desmame de Haloperidol.

Trabalho Científico - Relato de Caso

Área: Cardiogenética

585 - DISCORDÂNCIA FENÓTIPO/GENÓTIPO ENTRE FAMILIARES COM ALTERAÇÕES CARDIOLÓGICAS SECUNDÁRIAS A SÍNDROME DE HOLT-ORAM

MARIA ELISA LUCENA SALES DE MELO ASSUNÇÃO (FIOCRUZ - PERNAMBUCO - INSTITUTO AGGEU MAGALHÃES), MYCHELLE PASCOALINE DE MIRANDA SILVA (PROCAPE - UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO), REBECA VAZ VIEIRA DE CASTRO (UNINASSAU - UNIVERSIDADE MAURÍCIO DE NASSAU), MARCELA VASCONCELOS MONTENEGRO (UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO), RAYSSA L BORGES-MEDEIROS (FIOCRUZ - PERNAMBUCO - INSTITUTO AGGEU MAGALHÃES), BRUNA MARTINIANO LIMA (FIOCRUZ - PERNAMBUCO - INSTITUTO AGGEU MAGALHÃES), EZEQUIAS LÚCIO DE LIMA (FIOCRUZ - PERNAMBUCO - INSTITUTO AGGEU MAGALHÃES), MANOEL SEBASTIÃO LIMA DA COSTA JÚNIOR (FIOCRUZ - PERNAMBUCO - INSTITUTO AGGEU MAGALHÃES), CÁSSIA DOCENA (FIOCRUZ - PERNAMBUCO - INSTITUTO AGGEU MAGALHÃES), ANTÔNIO MAURO REZENDE (FIOCRUZ - PERNAMBUCO - INSTITUTO AGGEU MAGALHÃES), JULIANA RODRIGUES NEVES (UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO), CARLOS EDUARDO LUCENA MONTENEGRO (PROCAPE - UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO), NORMA LUCENA-SILVA (FIOCRUZ - PERNAMBUCO - INSTITUTO AGGEU MAGALHÃES)

A síndrome de Holt-Oram é caracterizada tipicamente por dismorfismos em membros superiores e lesões cardíacas congênitas de septo e está relacionada à variabilidade no gene TBX5 que é um fator de transcrição relacionado à septação cardíaca, maturação do sistema de condução e manutenção da função do sarcômero. Paciente masculino, 32 anos, iniciou quadro de dispneia aos esforços progressiva em 2021 associado e dispneia paroxística noturna dando entrada no ambulatório de doenças raras do PROCAPE em 26/04/2021 com a suspeita de insuficiência cardíaca com etiologia indefinida. O paciente tinha antecedente de retardo no desenvolvimento neuropsicomotor (RDNPM) e epilepsia. À inspeção, tinha dismorfismos em 1° quirodáctilos (trifalângicos) bilateralmente. Pai e irmãos com mesmos dismorfismos em mãos e defeito do septo interatrial corrigido e um outro irmão que foi a óbito aos 9 anos e que possuía dismorfismos em mãos e queixas de dispneia. Ecocardiograma evidenciou uma insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (34%). Em uso de: espironolactona 25mg/dia, sacubitril-valsartana 200mg 12/12h, carbamazepina 200mg/dia (epilepsia). Não tolera uso de betabloqueador por bradicardia basal. Paciente evolui em classe funcional I NYHA após instituição do tratamento clínico medicamentoso. A análise genética do paciente revelou a variante TBX5 (p.S248*/c.743C>G), relacionada a Síndrome de Holt-Oram, em heterozigose, herdada do pai e presente também no irmão e irmã. As principais diferenças foram a presença da variante SAMD9 (p.L1336P/c.4007T>C) nos pais e presença no paciente das variantes SOS2 (p.E1329D/c.3987A>C) associada ao retardo de crescimento global, KCNQ2 (p.P7915/c.2371 C>T) relacionada ao desenvolvimento e encefalopatia epiléptica, e PTPN11 (p.W371Tfs*8/ c.1109_1110dup) relacionado a síndrome Leopard.

Trabalho Científico - Original

Área: Doenças Poligênicas e Epigenética

586 - ANALYSIS OF FECAL MICROBIOTA AND THE EXPRESSION OF GENES RELATED TO HUMAN METABOLIC SYNDROME IN ANIMAL MODELS

CAMILA EVANGELISTA COSTA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), FERNANDA VITÓRIO DA SILVA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), LARISSA SCHNEIDER (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), EMANUEL RAZZOLINI (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), EDUARDO DELABIO AUER (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), ELIELTON HORLEM DA LUZ (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), RODRIGO SCHUH (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), SARAH ELISABETH SANTOS CUPERTINO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), FABIANA LEÃO LOPES (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO), ALAN SHULDINER (REGENERON GENETICS CENTER), FRANCIS MACMAHON (NATIONAL INSTITUTE OF MENTAL HEALTH), PRISCILA IANZEN DOS SANTOS (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), STEPHANIE RUBIANNE SILVA CARVALHAL (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), VALÉRIA BUMILLER-BINI HOCH (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), ANGELICA BEATE WINTER BOLDT (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Investigations in genetic isolated populations are valuable for detecting variants associated with the signaling between the intestinal microbiota and adipose tissue.This study aimed to identify genetic variants associated with Metabolic Syndrome (MetS) in the Mennonite population (with 500 years of genetic isolation) and to evaluate their gene expression in three experimental models of obesity, as well as to characterize their fecal microbiome composition.762 Mennonites were interviewed, with blood samples and biopsychometric data collected individuals from Colônia Nova/RS (286), Witmarsum/PR (226), and Curitiba/PR (259), as well as 124 fecal samples. Exomes from 338 individuals were sequenced at >30x coverage (Illumina HiSeq), identifying 39 variants across 34 genes associated with MetS, comparing 63 affected individuals with 127 controls. Concurrently, 60 male Wistar rats were divided into groups: control (C), litter reduction model (RN), high-calorie diet model (HD), and a combination of RN+HD. In the RN model, litters of 10 pups were reduced to 3 pups per dam on postnatal day 3 (PND), while the C group maintained 10 pups until weaning. On PND 90, animals in the HD and RN+HD groups were given a diet high in sugars and 23.55% fat. On PND 270, we isolated microbiota DNA from the stool sample of all rats according to the Quick-DNA Fecal Kit protocol (Zymo Research). The DNA samples were amplified by PCR for the bacterial 16S rRNA gene. Sequencing was performed using the MinION device (Oxford Nanopore Technologies).In the glucose tolerance test (GTT), the HD groups showed elevated plasma glucose compared to the C group, starting at 15 min ($p=0.032$ and $p=0.0426$, respectively). At 30 and 60 min, the RN+HD group displayed a higher glucose peak than RN ($p=0.009$ and $p=0.004$, respectively). Mesenteric fat differed between the C and HD groups ($p=0.0008$) and between RN and HD ($p=0.0002$). For retroperitoneal fat, HD showed higher values than C ($p<0.0001$), as well as between HD and RN ($p=0.0087$), HD and RN+HD ($p=0.0008$), and RN and HD ($p<0.0001$). The rat fecal microbiota was analyzed at the genus taxonomic level, resulting in the identification of 57 bacterial genera. The most frequent genera were Lactobacillus (18.4%), Romboutsia (9.3%) and Blautia (9.2%). In the analysis between the groups, the genera Acetatifactor ($p=0.0163$ RN vs. HD), Clostridium ($p=0.0056$, C vs. HD, $p=0.0006$, RN vs. HD), Blautia ($p = 0.0089$, C vs. HD), Marvinbryantia ($p = 0.0388$, C vs. RN) and Ligilactobacillus ($p=0.0445$, RN vs. HD) were differentially abundant between the groups.The microbiota analysis of the RN+HD group is currently being processed. The expression of genes with variants associated with MetS will be assessed in the animals tissues, allowing their validation across different experimental contexts.

Trabalho Científico - Original

Área: Oncogenética

587 - AVALIAÇÃO DA EXPRESSÃO DO GENE SOD2 EM PBMC NO DIAGNÓSTICO E SOBREVIDA DE PACIENTES COM HEPATOCARCINOMACELULAR (CHC)

JOÃO VINÍCIUS DE OLIVEIRA MELO (INSTITUTO AGGEU MAGALHÃES), MARIA EDUARDA AZEVÊDO ACIOLI (UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO), GIÚLIA VITÓRIA NEVES PEREIRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO), ANA KARLA DA SILVA FREIRE (UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO), STEFFANY LARISSA GALDINO GALISA (INSTITUTO AGGEU MAGALHÃES), RALDNEY RICARDO COSTA DA SILVA (INSTITUTO AGGEU MAGALHÃES), LEILA MARIA MOREIRA BELTRÃO PEREIRA (INSTITUTO DO FÍGADO DE PERNAMBUCO), TACIANA FURTADO DE MENDONÇA BELMONT (UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO), JOSÉ RODOLFO DE LIMA E SILVA (INSTITUTO AGGEU MAGALHÃES), ANDREZA GABRIELE DA SILVA ENRIQUE (INSTITUTO AGGEU MAGALHÃES), DAYSE CELIA BARBOSA LINS AROUCHA (INSTITUTO DO FÍGADO DE PERNAMBUCO), BIANCA DE LIMA XAVIER PAIVA (INSTITUTO AGGEU MAGALHÃES), MATHEUS AZEVEDO BOMFIM (INSTITUTO AGGEU MAGALHÃES), LUYDSON RICHARDSON SILVA VASCONCELOS (INSTITUTO AGGEU MAGALHÃES)

O carcinoma hepatocelular (CHC) representa o sexto câncer com maior incidência no globo, acometendo principalmente indivíduos do sexo masculino, possuindo como principal precursor a cirrose hepática. No Brasil, cerca de 28 mil casos foram registrados entre 2011 e 2016. Apesar dos esforços internacionais de melhora do prognóstico, pacientes apresentam tempo médio de vida de cinco anos em casos não metastáticos. Essa baixa sobrevida está ligada a dificuldade de diagnóstico precoce, realizado a partir da combinação de exames de imagem e quantificação de alfafetoproteína (AFP). No entanto, há limitações na identificação do CHC em seu início, com 80% dos pacientes não apresentando elevação considerável da AFP, e dificuldade em realizar exames de imagem padronizados. Fato que impacta na condução clínica, contribuindo para a baixa sobrevida. Com isso, é necessário a descoberta de biomoléculas ligadas a este fenótipo clínico, como o SOD2, gene antioxidante atrelado ao controle do estresse oxidativo, evento relacionado a carcinogênese do CHC.O objetivo deste trabalho foi investigar o nível de expressão do gene SOD2 como biomarcador e averiguar sua relação com a sobrevida de portadores de CHC.O estudo em questão foi uma coorte transversal com comparação de grupos, que utilizou amostras de sangue periférico coletadas no Instituto do Fígado de Pernambuco. Os pacientes com idade acima de 18 anos foram divididos em 2 grupos, sendo eles:1) Grupo Caso (n=85), 2) Grupo Cirrótico (n=88). O RNA extraído das amostras foi submetido às técnicas de RT-PCR e qPCR com valor de significância estatística fixado em p8804,0,05. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CAAE: 35704720.5.0000.5192). Os resultados obtidos foram analisados pela ferramenta GraphPad Prism v.8.0 e comparados estatisticamente quanto a diferença entre os gruposA partir da análise, contatou-se estatística significativa entre os grupos quanto a expressão do SOD2 ($p<0,0001$), com menor expressão gênica no grupo caso, quando comparado ao grupo controle. Enquanto a sobrevida, o gene SOD2 evidenciou relevância ($p=0,0002$), com maior expressão em paciente com pior prognóstico.Dessa forma, é possível averiguar relações do gene SOD2 com o fenótipo clínico do CHC, estando ligado ao surgimento do cancro. Também sendo evidenciado um possível papel do gene SOD2 em relação a sobrevida dos pacientes, sugerindo mudanças farmacodinâmicas na terapia do CHC. Evidenciando assim o SOD2 como um potencial biomarcador para diagnóstico e prognóstico.

Trabalho Científico - Original

Área: Oncogenética

589 - PADRONIZAÇÃO DA DETECÇÃO DE INSALU POR NGS: CRITÉRIOS DE QUALIDADE E CONFIRMAÇÃO ORTOGONAL

HENRIQUE DE CAMPOS REIS GALVÃO (DASA GENÔMICA), EDUARDO DA CÁS (DASA GENÔMICA), EDENIR INÊZ PALMERO (DASA GENÔMICA), MIREILLE CAROLINE SILVA DE MIRANDA GOMES (DASA GENÔMICA), GISLAINE DOS SANTOS PEREIRA (DASA GENÔMICA), ANA CAROLINA VAQUEIRO FIGUEIREDO (DASA GENÔMICA), RAFAELA REGINA CARDOSO (DASA GENÔMICA), DANIELA DE OLIVEIRA FRANCISCO (DASA GENÔMICA), BEATRIZ CETALLE SCHIAVO (DASA GENÔMICA), THALIANE BURANELLO (DASA GENÔMICA), THEREZA TAYLANNE SOUZA LOUREIRO CAVALCANTI (DASA GENÔMICA), FELIPE ARISTIDES SIMÃO NETO (DASA GENÔMICA), GUILHERME LOPES YAMAMOTO (DASA GENÔMICA), CRISTOVAM SCAPULATEMPO-NETO (DASA GENÔMICA)

A detecção de inserções Alu (InsAlu), especialmente em BRCA2, representa desafio técnico devido à natureza repetitiva dessas variantes e à necessidade de confirmação adequada. A integração de métodos NGS com validação por MLPA ou Sanger (quando indicadas) é fundamental para garantir acurácia, sendo os critérios de qualidade essenciais para padronização e confiabilidade dos resultados.Descrever a experiência de laboratório de referência na detecção e confirmação de InsAlu em BRCA2 por NGS, com validação por MLPA ou Sanger, e apresentar fluxograma de critérios de qualidade para CNVs, com ênfase em fração alélica, número de split reads e variação de cobertura.Foi realizada análise retrospectiva de 24 casos de InsAlu em BRCA2, detectados ao longo de dois anos em painéis de sequenciamento clínicos. Todos os casos foram submetidos à confirmação por MLPA ou Sanger. O fluxo incluiu detecção por NGS, aplicação de critérios de qualidade para detecção (ou repetição do sequenciamento) e confirmação obrigatória para todos os eventos, conforme parâmetros definidos.Todos os 24 casos de InsAlu detectados por NGS foram confirmados por MLPA ou Sanger, demonstrando 100% de concordância entre as metodologias. A maioria dos eventos (87,5%) foi confirmada por MLPA, e todos apresentaram 8805,10 split reads. A VAF (variant allele frequency) média no NGS foi de 26,6%, com variação de 20,9% a 34,3% (SD 3,6%). Houve forte correlação positiva entre VAF e variação percentual de cobertura na região da inserção (Spearman´s 961, = 0,872, $p < 0,001$), sugerindo que o impacto da inserção no mapeamento local é proporcional à sua representatividade alélica. A variação de cobertura pode ser interpretada como medida indireta do número de soft-clipped reads, uma vez que inserções Alu frequentemente geram desalinhamentos parciais dos reads na região-alvo. Não houve correlação entre cobertura (555x a 1965x) e VAF ou detecção. mas baixa cobertura (exoma de baixa cobertura/genoma padrão) pode comprometer resultados. Em 8,3% dos casos (2/24), além da InsAlu no BRCA2, variantes patogênicas foram detectadas: uma em PALB2 e uma em CHEK2. A estratégia integrada de detecção de InsAlu por NGS, seguida de confirmação por MLPA ou Sanger, quando indicada, mostrou-se altamente eficaz e reprodutível, com 100% de concordância nos casos analisados. A aplicação sistemática de critérios de qualidade baseados em fração alélica e número de split reads é fundamental para garantir a robustez do diagnóstico molecular, servindo como referência para laboratórios que buscam excelência na análise de variantes de difícil detecção.

Trabalho Científico - Relato de Caso

Área: Dismorfologia e Displasias Esqueléticas

590 - SÍNDROME DE WIEDEMANN-STEINER: A NECESSIDADE DE REVISÃO CONTÍNUA DOS CRITÉRIOS CLÍNICOS

LUYSA FERREIRA (SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE), ANA CAROLINA RATHSAM (SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE), ANA CÉLIA SILVA (SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE), MATHEUS MUNIZ (SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE), ARTHUR SABIÁ (SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE), CLARA REPUBLICANO (SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE), ARTUR RAAB (SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE), RENATA SANDOVAL (SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE)

Em 1989, Wiedemann descreveu uma síndrome com dismorfias e atraso psicomotor, mais tarde ligada a mutações no gene KMT2A, identificado por Steiner em 2000 e confirmado em 2012. Este gene, essencial para o desenvolvimento embrionário e neural, está no cromossomo 11q23. A Síndrome de Wiedemann-Steiner (WDSTS), rara e autossômica dominante, apresenta crescimento deficiente, hipertricose, atraso motor, deficiência intelectual, problemas renais e características faciais específicas. Sua heterogeneidade clínica requer diferenciação de outras síndromes semelhantes. Este resumo também menciona um caso brasileiro único da síndrome.Paciente do sexo masculino encaminhado para avaliação genética aos 27 anos de idade devido a deficiência intelectual leve associada a convulsões, baixa estatura, sindactilia completa à direita e hirsutismo generalizado. É o segundo filho de pais não consanguíneos e sem antecedentes familiares relevantes. O parto ocorreu a termo e o recém-nascido apresentou peso e comprimento nos percentis mais baixos. Evoluiu com marcos motores normais, fala anasalada, distúrbios do sono, baixa estatura, ataxia, dismetria e epilepsia. Apresenta boas habilidades de comunicação social, sem sinais de transtorno do espectro do autismo. Durante a infância, foi submetido a cirurgia para sepasindactilizia de polegar devido a sindactilia da mão direita para obter melhor mobilidade desta mão. Fez rastreio de malformação que revelou ligeira atrofia cerebelar com predomínio da porção superior e vermis cerebelar. Cariótipo e microarray cromossômico foram realizados e os resultados foram normais. Uma variante missense de novo KMT2A c.3461G> A (p.Arg1154Gln) foi encontrada através do sequenciamento completo do exoma (WES), permitindo o diagnóstico de WDSTS. Até onde sabemos, este paciente é o único com sindactilia completa da mão, já relatado.

Trabalho Científico - Relato de Caso

Área: Neurogenética e Transtornos do Neurodesenvolvimento

591 - SÍNDROME DA DEFICÊNCIA CONGÊNITA DA GLICOLIZAÇÃO UM RELATO DE CASO COM MUTAÇÃO RARA NO GENE SLC25A2

LEONARDO BARBOSA DE MARIZ NOGUEIRA (FACULDADE DE MEDICINA DE OLINDA (FMO)), CAIO MARQUES PORFÍRIO (FACULDADE DE MEDICINA DE OLINDA (FMO)), JÉSSICA ALTINO GOMES DE ALMEIDA ALBUQUERQUE (FACULDADE DE MEDICINA DE OLINDA (FMO)), FABIANA BENIGNA MUNIZ DE SOUZA (FACULDADE DE MEDICINA DE OLINDA (FMO)), MARIA ELUIZA PEREIRA DA DILVA (FACULDADE DE MEDICINA DE OLINDA (FMO)), ÉRICA BRIANNE TAVARES DE LIMA (FACULDADE DE MEDICINA DE OLINDA (FMO)), MARIA BEATRIZ FERNANDES ROCHA (FACULDADE DE MEDICINA DE OLINDA (FMO)), GUSTAVO GONÇALVES MENDES BEZERRA CALIXTO (FACULDADE DE MEDICINA DE OLINDA (FMO)), CAROL MARQUES PORFÍRIO (FACULDADE DE MEDICINA DE OLINDA (FMO)), MARINA DE FÁTIMA NUNES FERNANDES DE LIMA (FACULDADE DE MEDICINA DE OLINDA (FMO)), PEDRO HENRIQUE DOS SANTOS COELHO (FACULDADE DE MEDICINA DE OLINDA (FMO)), MARIA BEATRIZ FERREIRA DA SILVA (FACULDADE DE MEDICINA DE OLINDA (FMO)), CARINA BATISTA DE PAIVA (FACULDADE DE MEDICINA DE OLINDA (FMO))

A Síndrome da Deficiência Congênita da Glicosilação (SDCG) representa um grupo de doenças metabólicas hereditárias raras, causadas por defeitos na glicosilação de proteínas e lipídios, processos essenciais para o funcionamento celular. Com manifestações clínicas heterogêneas, que incluem atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, epilepsia refratária e disfunções multissistêmicas, seu diagnóstico é frequentemente tardio, dificultando intervenções precoces. A identificação de mutações em genes raros, como o SLC25A2, é ainda mais incomum e pouco descrita na literatura, tornando cada relato clínico essencial para ampliar o conhecimento médico e genético sobre a doença. Este trabalho busca relatar um caso raro de SDCG associada à mutação no SLC25A2, destacando a importância do sequenciamento genético no diagnóstico diferencial de encefalopatias epilépticas e contribuindo para futuras investigações e condutas terapêuticas.Paciente do sexo feminino apresentou, aos 2 meses e meio de vida, crises epilépticas refratárias, sendo inicialmente diagnosticada com síndrome de West. Apesar do uso de duas séries de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), não houve resposta clínica. Outras abordagens terapêuticas, como dieta cetogênica, canabidiol e D-galactose, também foram ineficazes no controle das crises. Aos 2 anos e 6 meses de idade, após avaliação com neurologista pediátrico e realização de sequenciamento do exoma, foi identificada uma mutação no gene SLC25A2, sendo diagnosticada como um caso raro de SDCG. Atualmente, com 5 anos, a paciente permanece com crises epilépticas diárias, descritas como espasmos em flexão, compatíveis com encefalopatia epiléptica em fase transicional, segundo eletroencefalograma. Está em uso de nitrazepam e valproato de sódio (Depakote), sem controle completo das crises.

Trabalho Científico - Original

Área: Doenças Poligênicas e Epigenética

593 - DIAGNÓSTICO DE UPD POR EXOMA: DETECÇÃO DE VARIANTES NÃO CONVENCIONAIS

EDUARDO DA CÁS (DASA GENÔMICA), CAMILA ALVES DE SOUZA (DASA GENÔMICA), DIANA CAROLINA SALAZAR BERMEO (DASA GENÔMICA), VITÓRIA PELEGRINO DO VAL (DASA GENÔMICA), PAULO MARQUES PIERRY (DASA GENÔMICA), FABIANA MARCELINO MELISO (DASA GENÔMICA), LUIZ GUSTAVO DUFNER DE ALMEIDA (DASA GENÔMICA), JACQUELINE CAMARGO ALMEIDA DÁTILO (DASA GENÔMICA), FELIPE ARISTIDES SIMÃO NETO (DASA GENÔMICA), NARA SOBREIRA (DASA GENÔMICA), GUSTAVO GUIDA GODINHO DA FONSECA (DASA GENÔMICA), ROBERTO GIUGLIANI (DASA GENÔMICA), HENRIQUE DE CAMPOS REIS GALVÃO (DASA GENÔMICA), CRISTOVAM SCAPULATEMPO NETO (DASA GENÔMICA), GUILHERME LOPES YAMAMOTO (DASA GENÔMICA)

A análise de exoma clínico tem evoluído para além da detecção de variantes do tipo SNV e CNV, permitindo a identificação de alterações genômicas complexas, como dissomia uniparental (UPD), expansões de nucleotídeos e outras variantes estruturais complexas. As UPDs, frequentemente não detectadas por pipelines convencionais, são relevantes para o diagnóstico de síndromes de imprinting e doenças raras, como exemplificado na síndrome de Silver-Russell.Descrever a implementação de um fluxo de detecção de UPD por exoma via identificação de regiões de homozigose (RoH) extensas, exemplificado por um caso de Silver-Russell. Este desenvolvimento faz parte de um projeto mais amplo de incorporação de ferramentas de bioinformática com foco em detecção de variantes não convencionais, como por exemplo UPD e expansão de nucleotídeos.Foi realizado o estudo de um caso índice com fenótipo compatível com síndrome de Silver-Russell, submetido a exoma clínico. O pipeline incluiu análise automatizada de RoH para todos os cromossomos. A amostra foi encaminhada para confirmação de padrão de metilação. Foi determinado fluxograma de triagem de segmentos >10Mb em cromossomos críticos (7, 11, 14, 15, 20), que sejam sugestivos de UPD.No caso de Silver-Russell, foi identificada uma região de RoH >10Mb restrita ao cromossomo 7, e de tamanho equivalente ao cromossomo inteiro, compatível com isodissomia (configurando provável UPD materna devido ao quadro clínico). O fluxograma desenvolvido para detecção de UPD por exoma inclui etapas de triagem automatizada de RoH, revisão manual e comunicação clínica estruturada. Este fluxograma está também sendo implementado na análise da coorte retrospectiva dos últimos 12 meses em 4961 casos.A análise sistemática de RoH em exoma clínico, associada à integração de outras ferramentas para detecção de variantes complexas, potencializa o diagnóstico de síndromes de imprinting e doenças raras. Somado a práticas já estabelecidas como análise de CNVs e do DNA mitocondrial, estas novas análises contribuem para diminuir ainda mais o número de testes falso negativos.

Trabalho Científico - Original

Área: Dismorfologia e Displasias Esqueléticas

595 - QUALITY OF LIFE IN CHILDREN WITH ACHONDROPLASIA AND PARENTAL WELL-BEING EVALUATION

VICENTE CASTOR BRITO (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ALCIDES CARNEIRO), VINÍCIUS ALMEIDA DA NÓBREGA (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE (UFCG).), PAULA FRASSINETTI VASCONCELOS DE MEDEIROS (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ALCIDES CARNEIRO)

Achondroplasia is an autosomal dominant genetic disease caused by a mutation in the Fibroblast Growth Factor Receptor 3 (FGFR3) gene. The condition is characterized as an epiphyseal dysplasia, manifesting as a disproportionately short stature. In addition to the comorbidities and dysmorphologies associated with this diagnosis, the impact of achondroplasia on patients´ quality of life, as well as that of their parents and caregivers, is well recognized.To evaluate the quality of life in children with achondroplasia and the well-being of their parents.This is a retrospective observational study using the Achondroplasia Child Experience Measures (ACEMs) and the Achondroplasia Parent Experience Measure (APEM) questionnaires. The questionnaires were structured using a Likert scale (ranging from 1 to 5, with higher numbers indicating a greater impact on quality of life). The data are presented as mean ± standard deviation (SD), calculated using the 'R for Windows´ software.The sample consisted of 12 patients with achondroplasia (6/12 male), with a mean age of 9.41 ± 3.62 years, and one parent of each child (n = 12). The average scores for the domains assessed in the ACEMs questionnaire were as follows: Physical symptoms/complications – 1.60 ± 0.40, Functioning – 1.96 ± 0.70, Emotional well-being – 1.85 ± 1.28, Social well-being – 2.11 ± 0.76, and Need for assistance/adaptive services – 3.03 ± 0.82 points. Regarding the APEM questionnaire, the mean scores were: Caretaking responsibilities – 3.24 ± 0.90, Emotional well-being – 3.44 ± 1.28, Family – 1.41 ± 1.16, and Work – 2.16 ± 1.52 points.The psychological well-being of both patients and their parents or caregivers should be regularly assessed, and the use of the ACEM and APEM questionnaires may represent suitable tools for children aged between 2 and 12 years, as they address multiple dimensions of life. Referral for psychological counseling may be necessary.

Trabalho Científico - Relato de Caso

Área: Erros Inatos do Metabolismo e Triagem Neonatal

597 - RELATO DE DOIS CASOS DE DOENÇA DE KRABBE NA REGIÃO NORTE DO BRASIL.

JHENIFFER CRISTINA DOS SANTOS RAIOL (LEIM/UNIFAMAZ), ISABEL CRISTINA NEVES DE SOUZA (HBFS/UFPA), KRISTIANE MICHELIN (HCPA), TÊMIS MARIA FÉLIX (HCPA), ANDREZA JULIANA MOREIRA DA COSTA (LEIM/UFPA), RENY WANE VIEIRA DOS SANTOS (UNIFAP), LUIZ CARLOS SANTANA DA SILVA (LEIM/HBFS/UFPA)

A enzima galactocerebrosidase (GALC) é codificada pelo gene GALC. Variantes patogênicas neste gene causam a deficiência de GALC denominada de doença de Krabbe (DK). A deficiência enzimática leva ao acúmulo de esfingolipídios, provocando danos no sistema nervoso central e periférico e afetando a condução dos impulsos nervosos que controlam sensações, movimentos e funções cognitivas. O estudo favorece o diagnóstico precoce amplia o conhecimento clínico, bioquímico e molecular e a apresenta variantes genéticas e o registro de dois casos no norte do país.Paciente um (EFS), 7 anos de idade, sexo masculino, natural da região Norte do Brasil nasceu de parto normal e acompanhava movimentos com os olhos, sorria aos estímulos auditivos, sustentava e controlava a cabeça, andou com 11 meses e regressão após 6 meses. Iniciou-se a investigação no Hospital Universitário Betina Ferro de Souza, Serviço de Referência de Doenças Raras, local ao qual foi realizada a coleta de amostra com finalidade de investigação molecular do gene GALC e ensaio enzimático para Galactocerebrosidase. Paciente dois (JHAR), parto cesáreo, com peso e estatura adequados à idade gestacional, natural do Norte apresentou marcos do desenvolvimento neuropsicomotor na idade esperada. Mas, com 1 ano 5 meses, iniciou regressão motora, com perda da marcha e da sustentação cervical, além de episódios de disfagia e crises epilépticas. Foi solicitado o painel genético para investigação de leucodistrofias, além do ensaio enzimático com suspeita diagnóstica de DK. EFS, mostrou atividade em leucócitos de 5,9nmol/17h/mg (valor de referência: 14 – 83nmol/17h/mg). A análise Molecular por Sequenciamento de Exoma revelou duas mutações diferentes no gene GALC: p. Ala306Thr (c.916 G>A) / Thr529Met (c.1586 C>T). JHAR demonstrou atividade de GALC de 6 nmol/17h/mg (valor de referência: 14-83nmol/17h/mg) e a análise molecular identificou duas variantes: c.973A>G (p. Met325Val) e c.418_430delAGGAATCCCAATAinsT (p.Arg140_Ile144delinsPhe). As análises bioquímicas e moleculares indicam diagnóstico DK.

Trabalho Científico - Relato de Caso

Área: Nefrogenética

599 - DISGENESIA TUBULAR RENAL AUTOSSÔMICA RECESSIVA POR VARIANTES NO GENE ACE: RELATO DE DOIS CASOS

GABRIEL DANIELLI QUINTANA (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), RENATO CORREA LISBOA (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), PATRICIA ABISAMBRA (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), LUARA BOUERI TICLE LIMA (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), MARTINA SCHROEDER WISSMANN (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), BARBARA ZANESCO MOEHLECKE (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), OSVALDO P. ARTIGALÁS (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), TEMIS MARIA FÉLIX (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE), MARIA TERESA VIEIRA SANSEVERINO (HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE)

A Disgenesia Tubular Renal Autossômica Recessiva (DTRAR) relaciona-se a alterações nos genes envolvidos no sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Pacientes com variantes patogênicas bialélicas no gene ACE apresentam falência renal, anúria neonatal, hipoplasia pulmonar e hipotensão refratária devido a falha na regulação homeostática. Além disso, o gene também está relacionado à embriogênese renal. Até o momento, a maioria dos casos na literatura reporta óbito nos primeiros dias de vida e o achado pré-natal de oligoidrâmnio severo é frequente. Os casos relatados a seguir de DTRAR descrevem uma maior sobrevida.Caso 1, feminina, terceira gestação de casal não consanguíneo, nascida de parto prematuro (30 semanas) com peso de 1.385 g e Apgar 6/9. Diagnóstico de oligoidrâmnio severo desde a 29ª semana, sem apresentar outras alterações morfológicas em ecografias pré-natais. O casal relatava dois óbitos neonatais prévios, ambos no 2º dia de vida por anúria, sem diagnóstico etiológico. Ao nascimento, paciente apresentou anúria e disfunção respiratória, necessitando de suporte ventilatório e hemodinâmico. Foram realizados exames de imagem que evidenciaram rins com aumento de ecogenicidade e sinais de hipoplasia pulmonar. Prosseguiu-se com extensa investigação incluindo erros inatos do metabolismo normal. O sequenciamento do exoma demonstrou duas variantes no gene ACE: c.2570G>T (p.Val857Phe) e c.3391del (p.Pro1131Leufs*51). A paciente recebeu suporte com drogas vasoativas, diuréticos, reposição específica de eletrólitos e bicarbonato, tendo alta aos 2 meses, estável, com reposição de corticoide e eletrólitos via oral. Caso 2, feminina, terceira filha de um casal não consanguíneo que apresentava história de aborto prévio e óbito neonatal (12 horas de vida) com oligoidrâmnio. Nasceu de parto prematuro (30 semanas) com peso 1.270g, perímetro cefálico 26,5 cm e Apgar 5/9. Diagnóstico de oligoidrâmnio a partir do terceiro trimestre e ao nascimento anúria com evolução para proteinúria, recebendo alta no 3º mês de vida. Até o quarto ano de vida (momento da avaliação) teve desenvolvimento neuropsicomotor adequado e havia feito uso contínuo de fludrocortisona e inibidor da ECA, persistindo com proteinúria. O Sequenciamento do exoma identificou uma variante em heterozigose no gene ACE [c.2570G>T (p.Arg857Leu)] e uma CNV: NC_000017.11:g.(63477095)_(63497366)del.

Trabalho Científico - Original

Área: Imunogenética

603 - ANÁLISE PRELIMINAR DA ASSOCIAÇÃO ENTRE ANCESTRALIDADE E O HAPLÓTIPO HLA-DRB1*15:03~DQB1*06:02 EM PACIENTES COM NT1 NO BRASIL

VICTORIA MENDES-OLIVEIRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO), DANIELLE ANGST SECCO (UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO), LUIS CRISTOVÃO DE MORAES SOBRINO PORTO (UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO), SHEILA COELHO SOARES LIMA (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER), CAROLINA DA PAZ ZAMPIER (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER), CHRISTIANNE MARTINS CORREA DA SILVA BAHIA (UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO), CYNTHIA CHESTER CARDOSO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO)

A narcolepsia8239,tipo8239,18239,(NT1) é um distúrbio do sono caracterizado por sonolência diurna excessiva decorrente da perda de neurônios hipocretinérgicos, fortemente associado ao alelo HLA8209,DQB1*06:02. Entretanto, em brasileiros, outras variantes do complexo8239,HLA também podem modular o risco.Este estudo avaliou a relação entre o haplótipo HLA8209,DRB1*15:03~DQB1*06:02 e NT1, controlando as contribuições de ancestralidades africana8239,(AFR), europeia8239,(EUR) e nativo8209,americana8239,(NAM) e informações de autodeclaração de cor/raça. Foram analisados 20 pacientes brasileiros com NT1, 12 portadores do haplótipo e uma frequência haplotípica de 0,325. As proporções de AFR, EUR e NAM foram estimadas no ADMIXTURE, utilizando o Projeto8239,10008239,Genomas como referência. O teste de Mann-Whitney foi utilizado para comparar as distribuições das proporções de ancestralidade africana (AFR), nativo-americana (NAM) e europeia (EUR) entre portadores e não portadores do haplótipo. Adotaram8209,se ainda: (i) testes binomiais unilaterais a fim de comparar a frequência haplotípica observada em NT1 com as frequências esperadas em populações controle estratificadas por cor/raça (Allele Frequency Net Database - AFND), (ii) teste de Mantel-Haenszel foi aplicado para estimar a odds ratio (OR) estratificada e verificar se a associação entre o haplótipo alvo e NT1 permanece significativa após ajuste por cor/raça.A mediana das frequências das ancestralidades para presença do haplótipo em NAM, EUR e AFR foram de 0,137, 0,604 e 0,259, respectivamente, enquanto, para ausência, os valores foram de 0,067, 0,792 e 0,131. Portadores apresentaram ancestralidade NAM maior (U8239,=8239,76, p8239,<8239,0,05) e EUR menor (U 8239,= 19, p8239,<8239,0,05). Os testes binomiais mostraram que a frequência haplotípica foi significativamente maior do que o esperado em todas as categorias raciais: pretos, brancos e pardos ($p < 0,05$). A análise estratificada por cor/raça pelo teste de Mantel-Haenszel revelou forte associação (OR = 68,35, $p < 0,05$).Em síntese, os resultados ressaltam a importância de análises genéticas específicas de cada população para elucidar fatores que modulam o risco de NT1 além do marcador primário HLA8209,DQB1*06:02. Destaca-se que há sugestão de que o haplótipo HLA8209,DRB1*15:03~DQB1*06:02 mantém associação com NT1 em brasileiros independentemente de cor/raça. É necessário obter um maior número amostral para fortalecer os achados.

Trabalho Científico - Relato de Caso

Área: Dismorfologia e Displasias Esqueléticas

605 - RELATO DE CASO: DOENÇA DE PYLE EM IRMÃS COM VARIANTES NO GENE SFRP4

LIANA BARBOSA E SILVA ARAÚJO (ESCOLA DE SAÚDE PÚBLICA DO CEARÁ), ANANDA NUNES MAGALHÃES ARRUDA (ESCOLA DE SAÚDE PÚBLICA DO CEARÁ), BARBARA BIANCA SOARES ROLAND (ESCOLA DE SAÚDE PÚBLICA DO CEARÁ), PRISCILA ALBUQUERQUE BRITO (ESCOLA DE SAÚDE PÚBLICA DO CEARÁ), ERLANE MARQUES RIBEIRO (HOSPITAL INFANTIL ALBERT SABIN), WALLACE WILLIAM DA SILVA MEIRELES (HOSPITAL INFANTIL ALBERT SABIN)

A Doença de Pyle (PYL) (OMIM 265900), constitui uma condição esquelética rara de herança autossômica recessiva. Caracteriza-se por um alargamento peculiar das metáfises dos ossos longos, conferindo-lhes uma morfologia análoga à de um ´frasco de Erlenmeyer´. Esta patologia decorre de um remodelamento ósseo deficiente, particularmente nas regiões metafisárias, o que conduz ao adelgaçamento cortical e à fragilidade óssea, com subsequente predisposição a fraturas. Recentemente, o gene SFRP4 tem sido associado à PYL, sendo que variantes patogênicas resultam na produção de uma proteína truncada ou disfuncional. A proteína codificada pelo gene SFRP4 desempenha um papel crucial na via de sinalização Wnt que é essencial para o desenvolvimento e a manutenção da integridade óssea.Paciente do sexo feminino, com 15 anos de idade, filha de um casal consanguíneo, primos de primeiro grau. Parto vaginal, a termo, Apgar de 8 e 9 no primeiro e quinto minutos, sem intercorrências perinatais e pós-natais. E sem atraso no desenvolvimento neuropsicomotor. Na avaliação dismorfológica, foram observados epicanto bilateral, telecanto, dentes apinhados e geno valgo bilateral. Os exames complementares, incluindo ultrassonografia de abdome total e ecocardiograma, não revelaram alterações significativas. Contudo, as radiografias do esqueleto demonstraram: alargamento distal do fêmur e proximal das tíbias, úmeros e rádios, além de tíbias com morfologia serpentinosa. A paciente possui irmã, de 13 anos, que manifesta um fenótipo clínico semelhante. A investigação genética iniciou-se com a realização do exoma, que identificou uma variante provavelmente patogênica c.487_488del:p.(Glu163Lysfs*4), presente em homozigose, localizada no éxon 2 do gene SFRP4, na posição cromossômica chr7: 37.954.012. Esta variante constitui uma alteração da matriz de leitura (frameshift), a qual promove a substituição de um aminoácido e, consequentemente, uma parada precoce da tradução proteica, resultando na formação de uma proteína truncada que está associada a PYL.

Trabalho Científico - Relato de Caso

Área: Imunogenética

606 - RELATO DE CASO DE DOENÇA GRANULOMATOSA CRÔNICA LIGADA AO X EM PACIENTE COM CARIÓTIPO 47,XXX

HENRIQUE LICO DE SOUZA (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO - USP), ROBINSON SIMÕES JÚNIOR (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO - USP), PABLO GIAGIO DO NASCIMENTO (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), ALEXIA RANGEL DE CASTRO (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), EDUARDO JOSÉ PEREIRA NAVES (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), JHONATHAN WENDEL DE SOUZA SANTOS (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO - USP), THEREZA TAYLANNE SOUZA LOUREIRO CAVALCANTI (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO - USP), ESTER SILVEIRA RAMOS (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO - USP), PAULO HENRIQUE FURUKAWA GADANI (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO - USP)

A doença granulomatosa crônica (DGC) é uma imunodeficiência primária rara, com incidência estimada em 1:200.000 nascimentos, caracterizada por disfunção na atividade microbicida de fagócitos. A forma ligada ao X, causada por variantes patogênicas no gene CYBB, representa cerca de dois terços dos casos e tipicamente afeta indivíduos do sexo masculino. Mulheres heterozigotas são geralmente assintomáticas ou apresentam quadros leves, devido ao fenômeno de inativação do X. No entanto, a coexistência de anomalias cromossômicas pode modificar esse padrão. Devido a isso, o trabalho visa relatar caso de paciente com trissomia do cromossomo X e apresentação clínica atípica de DGC ligada ao XPaciente do sexo feminino, 21 anos, com histórico de infecções recorrentes desde o primeiro ano de vida: estomatite aftosa de repetição, pneumonias, pielonefrite, anemia hipocrômica e abscessos em múltiplos sítios (hepático, renal e cervical). Referia histórico familiar de mãe com estomatites recorrentes e irmão falecido aos 9 meses por pneumonia. Ao exame físico, não apresentava dismorfias. Avaliação laboratorial demonstrou atividade fagocitária reduzida (teste do nitroblue tetrazolium – NBT: 5%, valor de referência >95%). A análise citogenética (GTG-banding) evidenciou cariótipo 47,XXX [100]. O sequenciamento genômico completo identificou variante provavelmente patogênica em heterozigose no gene CYBB (NM_000397.4): c.674+5G>A, com frequência alélica de 72%, sugerindo presença da alteração em duas das três cópias do cromossomo X. A pesquisa familiar revelou que a mãe era heterozigota para a mesma variante. A paciente fazia uso de profilaxia com sulfametoxazol-trimetoprima desde a infância, com melhora parcial do quadro infeccioso.

Trabalho Científico - Relato de Caso

Área: Dismorfologia e Displasias Esqueléticas

607 - OSTEODISTROFIA HEREDITÁRIA DE ALBRIGHT OU DEFICIÊNCIA INTELECTUAL RELACIONADA A HUWE1 – UM DILEMA DIAGNÓSTICO

ELIS VANESSA DE LIMA SILVA (HOSPITAL INFANTIL DR. JUVENCIO MATTOS)

Os distúrbios de inativação do GNAS incluem os fenótipos de pseudo-hipoparatireoidismo (PHP-Ia, -Ib, -Ic), que podem se manifestar com endocrinopatias (resistência aos hormônios PTH, TSH, GnRH, LH e FSH) e com a osteodistrofia hereditária de Albright (AHO) — caracterizada por baixa estatura, fácies arredondada, ossificações subcutâneas e braquidactilia tipo E. Variantes patogênicas no gene HUWE1 foram recentemente associadas à deficiência intelectual ligada ao X – tipo Turner, levando a atraso global do desenvolvimento, baixa estatura, dismorfias como macrocefalia ou microcefalia, olhos profundos, hipotelorismo, fissuras palpebrais pequenas, orelhas displásicas, grandes ou de implantação baixa, face alongada, estreitamento bitemporal, palato arqueado, lábio superior fino, além de escoliose ou anomalias esqueléticas distais leves — incluindo braquidactilia. Objetivo: Relatar o caso de uma paciente com suspeita clínica de AHO, porém com exame molecular evidenciando apenas uma variante de significado incerto (VUS) no gene HUWE1.Paciente do sexo feminino, 12 anos, com história de telarca aos 6 anos e menarca aos 9 anos. Relato de assimetria corporal desde o nascimento e braquidactilia em mãos e pés. Iniciou acompanhamento com endocrinologia aos 10 anos, com início de tratamento com leuprorrelina e hormônio do crescimento. Apresentou crises convulsivas autolimitadas até o primeiro ano de vida. Desenvolvimento motor normal, mas com dificuldades escolares progressivas. Sem história de intercorrências perinatais. Nascida com peso e estatura adequados para a idade gestacional. Filha de casal não consanguíneo, sem história familiar semelhante. Ao exame físico, aos 10 anos, apresentava sobrepeso (IMC +2,16 z), fácies arredondada, fronte ampla, membros assimétricos (menores à direita), braquidactilia de 4º e 5º quirodáctilos, além de braquidactilia nos pés, com maior comprometimento do 3º pododáctilo. Observou-se ainda pequena proeminência óssea em tecido subcutâneo no braço direito. Os exames de imagem evidenciaram RNM de hipófise normal e ultrassonografia pélvica sem alterações. Sem hipocalcemia ou hiperfosfatemia. Array-CGH sem alterações. Exoma completo revelou apenas uma VUS em heterozigose no gene HUWE1 (c.10758+5delG, ENST00000262854), previamente associada à deficiência intelectual ligada ao X – tipo Turner.

Trabalho Científico - Original

Área: Genética Comunitária e Saúde Pública

608 - NEURODEVELOPMENTAL SYMPTOMS IN 33 CORNELIA DE LANGE SYNDROME PATIENTS CONFIRMED BY MOLECULAR DIAGNOSIS

ÉRIKA PRISCILA MACHADO (INSTITUTO DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO (ICR – HC/FMUSP)), GABRIELA YUMI GOTO SALTI (INSTITUTO DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO (ICR – HC/FMUSP)), DERNIVAL DANTAS DIAS JUNIOR (NSTITUTO DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO (ICR – HC/FMUSP)), EDUARDO DA CÁS (INSTITUTO DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO (ICR – HC/FMUSP)), LUCAS VIEIRA LACERDA PIRES (INSTITUTO DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO (ICR – HC/FMUSP)), ISABEL FURQUIM (INSTITUTO DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO (ICR – HC/FMUSP)), DÉBORA DÉBORA E SILVA DE LAZARI (INSTITUTO DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO (ICR – HC/FMUSP)), CLAUDIA CLAUDIA BERLIM DE MELLO (DEPARTAMENTO DE PSICOBIOLOGIA), DÉBORA DÉBORA MARIA BEFI-LOPES (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO), MATHEUS AUGUSTO ARAUJO CASTRO (SÃO PAULO), RACHEL SAYURI HONJO (BRAZIL), DÉBORA ROMEO BERTOLA (DEPARTAMENTO DE FISIOTERAPIA FONOAUDIOLOGIA E TERAPIA OCUPACIONAL), HIROMI AOI (FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), NAOMICHI MATSUMOTO (SÃO PAULO), CHONG AE KIM (BRAZIL)

Cornelia de Lange Syndrome (CdLS) is a rare genetic disorder characterized by a wide clinical spectrum, ranging from mild to severe forms. Patients can present with distinctive facial dysmorphisms, intellectual disability, behavioral issues, hirsutism, growth retardation, and limb reduction anomalies, predominantly affecting the radial bonesEvaluation of cognitive development and independence in daily activities of patients with a molecular diagnosis of Cornelia de Lange SyndromeA questionnaire focused on cognitive and neuropsychiatric questions was sent to all families enrolled in the the Brazilian Association of Cornelia de Lange Syndrome and 160 were answered. The patients were scheduled to the Genetics Clinic and 65 patients were sent to trio Exome Sequencing, whenever possible. The answers from the questionnaire from those who had a molecular diagnosis of CdLS were reviewedA total of 33 patients (18F:15M) were included at this study. The age at diagnosis ranged from birth to 9 years, with a mean of 11.4 months and a median of 4.5 years. Exome sequencing showed 30 patients presented heterozygous pathogenic ou likely pathogenic variants in the NIPBL gene and 3 in the SMC1A gene. In all cases with trio analysis the variants were de novo. All questionnaires were filled out by the mothers. 75%(24/32) of the children attended school, 41,37% (12/29) could recognize numbers, only 16,13%(5/31) were literate, 41,38% (12/29) ate independently, 31,03% (9/29) were able to perform personal hygiene, 93,5% (29/31) could walk, and 70,96% (22/31) were able to speak. 21,87%(7/32) showed signs of autism, 96,6%(29/30) interacted with family members, and 53,3% (16/30) displayed aggressive behaviorsPatients in our study demonstrated significant cognitive challenges, with most showing signs of mild to moderate intellectual disability. Many require assistance with basic daily activities such as hygiene, and the majority are unable to communicate effectively, only 32.2% (10/31) are able to form full sentences. This level of cognitive dysfunction often leads to caregiver burnout, primarily due to the high degree of dependence of the patients, which can strain both caregivers and the broader family unit. In Brazil, where medical and social support for families with patients with rare disorders is a challenge, we must also consider strategies to provide the psychological support that parents may need, as well as public policies focused on the inclusion of people with CdLS in our society. Primarily, this can be achieved by strengthening support networks and offering multidisciplinary and psychological support for caregivers.

Trabalho Científico - Relato de Caso

Área: Neurogenética e Transtornos do Neurodesenvolvimento

610 - SÍNDROME DE SNIJDERS-BLOK CAMPEAU: UM RELATO DE CASO

HENRIQUE LICO DE SOUZA (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO - USP), ROBINSON SIMÕES JÚNIOR (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO - USP), PABLO GIAGIO DO NASCIMENTO (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), 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), EDUARDO JOSÉ PEREIRA NAVES (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), PAULO HENRIQUE FURUKAWA GADANI (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO - USP), VICTOR EVANGELISTA DE FARIA FERRAZ (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO - USP), ESTER SILVEIRA RAMOS (HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO - USP)

A síndrome de Snijders BlokCampeau (SNIBCPS) é um transtorno do neurodesenvolvimento, descrito pela primeira vez em 2018, associado a variantes no gene CHD3, com padrão de herança autossômica dominante. Clinicamente, é caracterizada principalmente por atraso no desenvolvimento neuropsicomotor (ADNPM), dismorfias craniofaciais, deficiência intelectual e transtornos de aprendizagem.Paciente do sexo feminino, 9 anos, filha única de mãe G1P1A0, com suspeita de macrocefalia identificada em ultrassonografia do terceiro trimestre de pré-natal. Nasceu por parto cesárea, com idade gestacional de 41 semanas e 1 dia. Ao nascimento, apresentava perímetro cefálico de 39,5 cm (percentil 99), comprimento de 52 cm (percentil 92) e peso adequado para a idade gestacional. Desconhecido a pontuação do Apgar. No período neonatal, evoluiu com leve desconforto respiratório, contudo sem necessidade de suporte ventilatório. Durante o desenvolvimento, apresentou atraso global do desenvolvimento neuropsicomotor, deficiência intelectual e dificuldades importantes de aprendizagem e alfabetização. Ao exame físico, destacavam-se dismorfias faciais e corporais, como macrocefalia, frontal amplo e proeminente, telecanto, madarose, base nasal alargada, mento proeminente, manchas café com leite, calcâneo valgo e instabilidade de marcha. Diante do quadro clínico, foi solicitado sequenciamento completo do exoma, que identificou uma variante patogênica em heterozigose no gene CHD3 (c.3682C>T / p.Arg1228Trp), confirmando o diagnóstico molecular da síndrome de Snijders Blok-Campeau.

Trabalho Científico - Original

Área: Nefrogenética

611 - ANÁLISE DE HAPLÓTIPOS DO GENE APOL1 EM UMA COORTE DE BRASILEIROS AUTODECLARADOS NEGROS: ASSOCIAÇÕES COM RISCO CARDIOMETABÓLICO E RENAL

MARILÉA FURTADO FEIRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), EDUARDA SGARIONI (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), CELIA M.B. SOUZA (HOSPITAL DE CLINICAS DE PORTO ALEGRE), BIBIANA S. O. FAM (HOSPITAL DE CLINICAS DE PORTO ALEGRE), KATIANE ROSSI (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL), GIOVANNA C. GIUDICELLI (HOSPITAL DE CLINICAS DE PORTO ALEGRE), LYGIA V. PEREIRA (UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), TABITA HÜNEMEIER (UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO), FRANCISCO V. VERONESE (HOSPITAL DE CLINICAS DE PORTO ALEGRE), FERNANDA S. L. VIANNA (HOSPITAL DE CLINICAS DE PORTO ALEGRE)

O gene APOL1 codifica a Apolipoproteína L1, proteína envolvida no metabolismo lipídico, transporte reverso de colesterol e imunidade inata. Variantes funcionais, como os haplótipos G1, G2 e G3, estão associadas a maior risco de doença renal crônica (DRC) e nefropatia associada ao HIV em afrodescendentes e eventos cardiovasculares em diferentes populações. Embora extensamente estudadas em afro-americanos, essas associações permanecem pouco exploradas em populações miscigenadas como a brasileira.Este estudo avaliou o desequilíbrio de ligação (LD) e as associações de haplótipos do APOL1 com DRC, histórico familiar de hipertensão (HFH), doença cardiovascular (DCV) e hipertrigliceridemia em uma coorte de 305 indivíduos autodeclarados negros do sul do Brasil (153 casos, 152 controles), com dados de sequenciamento de genoma completo (WGS) parte DNA do Brasil.Foram analisadas dez variantes no gene APOL1, rs41297245, rs2239785, rs116136671, rs136175, rs136176, rs73885316, rs16996616, rs73885319 (G1), rs60910145 (G1), rs71785313 (G2). As associações de haplótipos de APOL1 foram estimadas utilizando o pacote R haplo.stats, o valor-p < 0,05 foi adotado como estatisticamente significativo. O LD entre os SNPs foi estimado com os coeficientes D8242, e R^2 (R snpStats).Observou-se D8242, elevado (~1) entre várias combinações, mas R^2 baixo na maioria, exceto entre rs73885319 e rs60910145 (G1, R^2 = 0,97). Na análise inicial, o haplótipo GGAAACAATAATAATT mostrou associação protetora para DRC (OR = 0,38, p = 0,03, p global = 0,18), após ajuste por idade e sexo, manteve associação (OR = 0,35, p = 0,045). Para HFH, o haplótipo AAAAACGATAATAATT apresentou associação com menor risco (OR = 0,22, p < 0,01, p global = 0,06), após ajuste, a associação permaneceu significativa (OR = 0,23, p < 0,01). O haplótipo GGAAACGGGAATAATT, que carrega as variantes G1, esteve associado a maior risco de DCV na análise bruta (OR = 2,50, p = 0,04, p global = 0,41), mas perdeu significância após ajuste (OR = 2,42, p = 0,09). Para hipertrigliceridemia, o haplótipo GGAGGCGATAATAATT foi associado à proteção (OR = 0,47, p = 0,04, p global = 0,045), mantendo-se significativo após ajuste (OR = 0,46, p = 0,04), enquanto o haplótipo GGAAACGATA, com o genótipo G2, foi associado a maior risco (OR = 3,79, p < 0,01, p global = 0,045) e manteve associação significativa mesmo após ajuste (OR = 3,71, p < 0,01).Esses achados ressaltam a importância de considerar o contexto haplotípico completo em estratégias de estratificação de risco e em abordagens de medicina personalizada voltadas à população negra brasileira.

Trabalho Científico - Relato de Caso

Área: Nefrogenética

612 - DOENÇA RENAL POLICÍSTICA AUTOSSÔMICA RECESSIVA ASSOCIADA A NOVA VARIANTE NO GENE PKHD1: RELATO DE CASO

SARAH HERCULANO NÓBREGA (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ALCIDES CARNEIRO- UFCG), PAULA FRASSINETTI VASCONCELOS DE MEDEIROS (HOPSITAL UNIVERSITÁRIO ALCIDES CARNEIRO - UFCG), AMANDA MAIRA DAMASCENO SILVA (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ALCIDES CARNEIRO- UFCG), JUKELSON BARBOSA DA SILVA (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ALCIDES CARNEIRO- UFCG)

A Doença Renal Policística Autossômica Recessiva (DRPAR) pode ser causada por variante no gene PKHD1, responsável por codificar uma proteína de membrana chamada fibrocistina, resultando em dilatação cística dos ductos coletores renais e falhas no desenvolvimento dos ductos hepatobiliares, com graus variados de doença renal e fibrose hepática congênita. As manifestações clínicas possuem um grande espectro de apresentações que variam a depender da idade de surgimento dos sintomas e do predomínio do acometimento, se hepático ou renal, o que gera também, desafio para diagnóstico. O objetivo do relato de caso é descrever um nova variante provavelmente patogênica, em homozigose, no gene doença policística renal e hepática 1 (PKHD1), associado a doença renal policística autossômica recessiva, e discutir a correlação genótipo-fenótipo. Paciente sexo feminino,19 anos, filha de pais consanguíneos, com queixa de dor abdominal difusa, febre, vômitos e diarréia. Hepatomegalia desde os 4 meses de idade, sem etiologia. História familial negativa : renal ou hepático. Hiperbilirrubinemia indireta.. Hepatoesplenomegalia . Circulação colateral e ascite moderada. Discreta dilatação central das vias biliares intra-hepáticas, sem causas obstrutivas. Varizes de esôfago de fino calibre, além de gastropatia congestiva intensa. Dilatação de vias biliares intra e extra-hepáticas, além de fígado, baço e rins de tamanho aumentado, contendo múltiplas formações tubuliformes. Exoma: nova variante em homozigose exon 58 do gene PKHD1 NM_138694.4 c.9188A>C p.(Asn3063Thr)