

MUCOPOLISSACARIDOSE TIPO VI: ESPECTRO DE MUTAÇÕES NOS PACIENTES DA REDE MPS BRASIL

ÁGATA MANTESE DE CARVALHO; BENDER FERNANDA; COSTA-MOTTA FABIANA MOURA; SCHWARTZ IDA VANESSA; GIUGLIANI ROBERTO; LEISTNER-SEGAL SANDRA

Mucopolissacaridose do tipo VI (MPS VI – Síndrome de Maroteaux-Lamy) é uma doença autossômica recessiva, causada pela deficiência da enzima arilsulfatase B (N-acetilgalactosamina 4-sulfatase/ARSB), que acarreta o acúmulo nas células e excreção aumentada na urina de dermatan e condroitin sulfatos. Mais de 140 mutações já foram descritas no gene ARSB. No Brasil, a ocorrência de MPS VI é rara, sendo estimada em 1:1.298.469 nascidos vivos. Atualmente, existem 106 pacientes com MPS VI cadastrados na rede MPS Brasil, sendo a análise molecular destes pacientes realizada no Laboratório de Biologia Molecular do Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. O objetivo deste trabalho é fazer uma descrição e atualização com relação ao diagnóstico molecular dos pacientes cadastrados na Rede MPS Brasil. Atualmente, a análise molecular desses pacientes é realizada através de uma triagem que inclui as cinco mutações mais frequentes (IVS5-1g>c - 11,5%, H178L - 11%, L72R - 10,5%, R315Q - 8,17% e 1533del23 - 7,69%). Dos 106 pacientes cadastrados, 57,55 % possuem os dois alelos identificados, 13,20 % possuem apenas um dos alelos identificados e 29,25 % dos pacientes permanecem sem a identificação dos alelos mutantes. Um total de 22 mutações diferentes foram encontradas entre os pacientes da Rede MPS Brasil. Estes resultados evidenciam o grande espectro de mutações no gene ARSB o que dificulta a análise molecular e torna a identificação das mutações um processo que demanda tempo e custo elevado. Análises mais completas devem ser realizadas para finalização dos diagnósticos moleculares nos pacientes que ficaram com pelo menos um dos alelos sem identificação. Apoio: PIBIC/HCPA, Rede MPS.

MPS II DELETION INCLUDING CONTIGUOUS GENES

FERNANDA SILVA FERREIRA; ANA CAROLINA BRUSIUS-FACCHIN, CAROLINA FISCHINGER MOURA DE SOUZA, IDA SCHWARTZ, PATRÍCIA CORREIA, LÚCIA MARQUES MORAES, FERNANDA FERREIRA, JUAN LLERENA JR, ROBERTO GIUGLIANI R. AND SANDRA LEISTNER-SEGAL S.

Mucopolysaccharidosis type II (MPS II) is a rare lysosomal storage disorder caused by deficient activity of the enzyme iduronate-2-sulphatase. This enzyme is responsible for the catabolism of two different glycosaminoglycans (GAGs), dermatan sulfate and heparan sulfate. The IDS gene spans about 24kb in Xq28 and consists of nine exons. The majority of cases are caused by point mutations and small deletions or insertions, with 20% of cases being the result of major structural alterations, including large deletions and rearrangements. In approximately 6-8% of cases the disease results of a complete deletion of the IDS gene. Some of those patients have additional symptoms not commonly associated with Hunter syndrome, including the occurrence of seizures. These variant phenotypes may be due to involvement of loci adjacent to the IDS. Three patients with severe Hunter syndrome, with and without atypical symptoms, were analyzed to determine whether the mutations in these individuals involved genes located in close proximity to the IDS gene. Exon by exon IDS PCR was routinely performed to generate IDS exon specific amplicons using nine primer pairs each flanking one of the nine exons of the IDS gene. FRAXA and FRAXE amplicons were obtained with primers that flanked the trinucleotide repeat regions used for routine analysis of Fragile X Syndrome. The DNA analysis for all three patients demonstrated a complete deletion of the IDS gene. Other genes in the neighbor region of the Xq28 chromosome were analyzed to check for the deletion extension. At least FRAXA and FRAXE gene were also deleted in these patients.

O POLIMORFISMO +49 A>G NO GENE DA CTLA-4 E O RISCO DE DESENVOLVIMENTO DE INIBIDORES EM PACIENTES HEMOFÍLICOS A GRAVES

DJENIFER KAPPEL; DAIANE AGOSTINI; FRANCISCO MAURO SALZANO; ELIANE BANDINELLI

Pacientes acometidos pela hemofilia A, uma doença hereditária ligada ao cromossomo X, apresentam uma deficiência quantitativa e/ou qualitativa da produção de Fator VIII. O tratamento destes pacientes é comumente realizado com infusões de Fator VIII exógeno. Porém, aproximadamente 30% dos pacientes hemofílicos A graves (Fator VIII < 1 u/dl) desenvolvem anticorpos, chamados inibidores, contra o fator infundido. O desenvolvimento dos inibidores é uma resposta imune multifatorial complexa, envolvendo fatores de risco genéticos e ambientais. A CTLA-4 é uma proteína encontrada em linfócitos T que desempenha função regulatória no sistema imune. Este trabalho tem por objetivo verificar se há associação entre o polimorfismo +49 A>G do gene da CTLA-4 e o desenvolvimento de inibidores em hemofílicos A graves. Foram investigados 149 hemofílicos A graves, dos quais 45 apresentavam inibidor. Os genótipos foram obtidos utilizando-se a técnica de PCR/RFLP, com posterior clivagem com a enzima de restrição Eco 911. As frequências foram comparadas pelo teste qui quadrado. As frequências alélicas nos grupos com e sem inibidor foram, respectivamente: +49A = 0,37 e 0,41, +49G = 0,62 e 0,59. As diferenças observadas nas frequências alélicas entre os dois grupos não foram estatisticamente significativas. Assim, nossos estudos indicam ausência de associação entre esse polimorfismo e o desenvolvimento de inibidores, corroborando com trabalhos publicados anteriormente. Apoio financeiro: BIC-UFRGS e Pronex.

SERVIÇO DE INFORMAÇÕES SOBRE ERROS INATOS DO METABOLISMO (SIEM- 0800.5102858). RESULTADOS DE 9 ANOS E 6 MESES DE UM SERVIÇO GRATUITO PIONEIRO NO BRASIL.

MARIA LUIZA FERREIRA DE BARBA; SEABRA, M; HERBER S; NETTO CB; SANSEVERINO MT; REFOSCO L; NALIN T; RAFAELLI C; GIUGLIANI R; SOUZA CFM

O SIEM é um serviço telefônico gratuito, que presta informações para médicos e profissionais da saúde envolvidos no diagnóstico e manejo de pacientes com suspeita/diagnóstico de um erro inato do metabolismo (EIM). O diagnóstico e manejo adequado dos EIM são fundamentais para a saúde e o prognóstico dos afetados, assim como para o aconselhamento genético. Os resultados entre outubro de 2001 a Abril de 2011 foram o seguinte: De um total de 1862 registros, 71,1% o contato foi proveniente da região Sul e Sudeste do Brasil. Em 55% das vezes o contato foi realizado por pediatras/neonatoLOGISTAS ou neuropediatras e, em 87,7% dos registros o profissional procurava apoio para diagnóstico e manejo inicial do caso. Excluindo-se 134 (7,2%) registros destinados a informações gerais sobre EIM, um total de 1228 (71%) casos tiveram a investigação para EIM concluída após seguimento. Dos casos concluídos, 187 (15,3%) foram EIM, 476 (38,7%) não EIM, 307 (25%) inconclusivos, e 258 (21%) foram perdidos. Entre os casos de EIM: 20,6% foram aminoácidopatias, 19% acidemias orgânicas, 17,3% doença de depósito lisossômico, 43,1% outras etiologias metabólicas. Entre os casos metabólicos, evidenciou-se uma alta taxa (19,25%) de consangüinidade, óbito precoce (17,64%), recorrência familiar positiva (26,73%). Os sintomas mais frequentes apresentados pelos pacientes foram RDNPM (42,8%); convulsões (37,5%) e hipotonia (37,5%). Os resultados demonstram que ainda há uma dificuldade na conclusão diagnóstica visto que há poucos centros especializados em diagnóstico genético laboratorial no Brasil. Acreditamos na importância do SIEM em promover uma forma de investigação racional evoluindo para a possibilidade de diagnóstico e manejo mais precoce, evitando as graves seqüelas associadas a estas patologias.