

(mOCT e gclOCT) foram avaliados em portadores sintomáticos e familiares em risco. Resultados: 13 portadores sintomáticos, 3 portadores pré-sintomáticos e 5 familiares controles foram recrutados. Portadores sintomáticos apresentaram escores significativamente diferentes dos controles na maioria dos escores neurológicos e oftalmológicos. Mudanças graduais nos escores dos controles para os pré-sintomáticos e então para portadores sintomáticos foram vistas no MD- -1,34 (1,15), -2,81 (1,66) e -9,56 (7,26)-, mOCT- 243,6 (22,2), 204,5 (14,1) e 137,95 (34,6) μ m-, e SCAFI- 1,16 (0,28), 0,65 (0,56) e -0,61 (0,44)-, respectivamente. MD, mOCT e SCAFI foram significativamente correlacionados com tempo para o desenvolvimento da doença (pré-sintomático)/duração da doença (portadores sintomáticos). Conclusão: MD, mOCT e SCAFI destacaram-se como candidatos para biomarcadores da SCA7 desde estágios pré-sintomáticos da doença. Unitermos: Ataxia espinocerebelar do tipo 7; Biomarcadores; Tomografia de coerência óptica.

P1324

Investigação de quadro de hepatoesplenomegalia, restrição de crescimento e dislipidemia conduz ao diagnóstico clínico e genético de intolerância a proteína lisinúrica

Bibiana Mello de Oliveira, Karina Carvalho Donis, Daniella de Moura Coelho, Angela Sitta, Lilia Farret Refosco, Ida Vanessa Doederlein Schwartz, Carolina Fischinger Moura de Souza - HCPA

Descrição: Paciente do sexo feminino, 10 anos, com histórico de consanguinidade parental, foi encaminhada para avaliação genética devido à suspeita de glicogenose. Aos 6 meses passou a apresentar hepatoesplenomegalia, evoluindo posteriormente com baixo peso, diarreia crônica, aversão proteica, vômitos e otites de repetição. Aos 5 anos, biópsia hepática foi compatível com glicogenose e, apesar de nunca ter apresentado hipoglicemias, teria sido instituído tratamento para glicogenose. Realizou investigação molecular e radiológica para hemocromatose, sem evidência de depósito de ferro. Aos 9 anos, apresentava fadiga muscular e trofismo muscular reduzido, e teve fratura patológica de tibia secundária a osteoporose. Foram solicitados laboratoriais evidenciando hiperferritinemia (níveis superiores a 1000ng/mL), dislipidemia e hiperlactacidemia leve; investigação para doenças lisossômicas foi normal; dosagem de aminoácidos mostrou aumento de alanina e glutamina e redução de lisina. Procedeu-se à dosagem urinária, com aumento significativo de lisina, alanina e glutamina, associada a amônia pós-prandial aumentada, confirmando o diagnóstico de Intolerância a proteína lisinúrica. Sequenciamento do gene SLC7A7 identificou variante c.1109_1133del (p.Leu370Serfs*141), provavelmente patogênica, em homozigose. Discussão: A intolerância a proteína lisinúrica ou hiperaminoacidúria dibásica tipo 2 é um erro inato do metabolismo de herança autossômica recessiva caracterizado pela deficiência no transportador luminal de aminoácidos dibásicos (SLC7A7). Os sintomas mais prevalentes são má absorção intestinal, hiperamonemia, vômitos e hepatoesplenomegalia. O diagnóstico é realizado pela detecção de aumento da excreção urinária de lisina, arginina e ornitina, redução de lisina plasmática, hiperamonemia pós-prandial, hiperferritinemia e dislipidemia. O tratamento de manutenção envolve restrição proteica e administração de citrulina. Conclusão: Diante de fenótipos clínicos de baixa estatura, aversão alimentar específica e sinais somáticos é importante estabelecer a hipótese de doença metabólica hereditária, mesmo considerando a sua raridade. Destaca-se a importância do diagnóstico clínico definitivo para encerrar uma prolongada busca diagnóstica e permitir adequado manejo e aconselhamento genético em um erro inato do metabolismo raro, contudo com possibilidades de tratamento e ótima resposta clínica. Destaca-se também a descrição de uma nova variante no gene SLC7A7. Unitermos: Intolerância a proteína lisinúrica; Hiperaminoacidúria dibásica tipo 2; SLC7A7.

P1358

Análise in silico do impacto funcional de variantes em ilhas CPG de genes alvos de talidomida

Ágata de Vargas Dupont, Bruna Duarte Rengel, Thayne Woycinck Kowalski, Fernanda Sales Luiz Vianna - UFRGS

Introdução: Alvos da talidomida têm sido identificados, sendo foco de estudos sobre a relação entre o uso de talidomida durante a gestação e o desenvolvimento de embriopatia de talidomida (TE). Variantes em genes-alvo são interessantes no estudo da teratogênese, pois podem gerar insights sobre a susceptibilidade genética à TE. As Ilhas CpG são alvo de metilação pela maquinaria epigenética e alterações nestas ilhas pode resultar na modificação da expressão gênica. Objetivo: Avaliar a presença de variantes em ilhas CpG de cinco genes alvo de talidomida. Materiais e Métodos: Cinco genes alvos de talidomida foram selecionados, sendo eles CRBN, DDB1, CUL4A (relacionados ao complexo ubiquitina E3 ligase) IKZF1, IKZF3 (fatores de transcrição regulados pelo complexo CRBN-CUL4A). Foi realizado sequenciamento de nova geração para estes cinco genes em amostras de trinta e cinco indivíduos com TE. Realizou-se a predição funcional das variantes com inserção da região flanqueadora encontradas através do programa MethPrimer (Urogene). Resultados: Para todos os genes avaliados foram identificadas 146 variantes, sendo 24 (16,3%) em ilhas CpG. Destas, 14 (9,5%) variantes não alteram a ilha CpG; das 10 (6,8%) restantes, uma se encontra em um intron de CRBN, uma em exon de IKZF3, quatro em CUL4A, sendo três localizadas em introns e uma em exon e, por fim, quatro variantes em IKZF1, sendo duas intrônicas, uma em região 5'UTR e a última em 3'UTR. Não foram identificadas variantes em DDB1. As variantes de CRBN e de IKZF3 são polimorfismos que causam alteração do início da ilha CpG. IKZF1 apresenta polimorfismos que causam alteração do início da ilha CpG, além de uma variante que resulta na criação de uma ilha. CUL4A apresenta quatro variantes com alterações distintas, uma provoca a criação de uma ilha CpG, uma a perda de uma ilha CpG, uma é um polimorfismo que diminui o tamanho da segunda ilha CpG do gene e, por fim, uma é um polimorfismo que altera início de uma ilha CpG. Conclusões: CUL4A e IKZF1 apresentaram maior número de variantes que afetam ilhas CpG, resultando em uma maior possibilidade de sofrer alterações epigenéticas e uma possível expressão diferencial destes genes em indivíduos com tais variantes. Essas variantes devem ser melhor investigadas para avaliar o real impacto dessas variantes em suas respectivas proteínas e na TE. Unitermos: Talidomida.

P1362

Incidência de homocistinúria clássica segundo número de heterozigotos em banco de dados genômicos

Giovana Regina Weber Hoss, Fernanda Sperb-Ludwig, Henk J. Blom, Ida Vanessa Schwartz - HCPA

Introdução: A homocistinúria clássica (HCU) é a causa mais comum de homocistinúria. A incidência de HCU, segundo dados de triagem neonatal, é de aproximadamente 1: 130.000 na Alemanha, 1: 290.000 nos EUA e 1: 65.000 na Irlanda. Nos países asiáticos, é observada uma incidência muito menor como 1: 900.000 no Japão e 1: 1.600.000 em Taiwan, apesar de possuírem um programa de triagem eficaz. Estudos de estimativa de incidência segundo número de heterozigotos na população geral apresentam resultados altos como 1: 6.400 na Noruega. Assim, existe uma clara discrepância, cerca de 10 vezes, entre o número de pacientes conhecidos com HCU, e aqueles calculados através do número de heterozigotos detectados em populações relativamente

pequenas. Objetivo: estimar a incidência de HCU em diferentes populações mundiais com base na prevalência das variantes patogênicas mais comuns no gene CBS encontrada em banco de dados genômicos. Métodos: Através de revisão da literatura foram determinadas as 25 variantes patogênicas mais comuns em pacientes com HCU, descritos em 40 estudos publicados entre 1993 e 2018, abrangendo todos os continentes e contabilizando 1026 alelos independentes. Essas 25 mutações mais comuns foram pesquisadas, para estimar a incidência de HCU, em diferentes populações usando o banco de dados genômicos gnomAD de amostragem mundial. Este estudo incluiu dados de 277.704 alelos. Resultados: Encontramos uma incidência estimada de HCU em: Europeus não finlandeses (~ 1: 152.000); Africanos (~1: 565.000); Latino-americanos (~1: 212.000) e Asiáticos (~1: 3.902.000). A incidência nas diferentes populações do presente estudo é muito menor do que as descritas em artigos que usam a frequência de heterozigotos em pequenas populações (~1.300 alelos) do norte da Europa com incidência estimada de ~1: 20.000. Conclusões: O grande número de dados analisados e sua ampla cobertura populacional permitem maior precisão na estimativa de incidência. Os resultados encontrados são similares aos dados de programas de triagem neonatal nessas diferentes populações e assim apoiam a implementação da triagem neonatal para HCU na América, Europa e África. Unitermos: Homocistinúria clássica; Incidência; Frequência de heterozigotos.

P1372

Estudo das variantes germinativas RS224278 e RS4924410 e a suscetibilidade ao Sarcoma de Ewing

Rodrigo R. de Stefani, Caroline B. de Farias, Rafael Roesler, Algimir L. Brunetto, Clarice S. Alho, Deise C. Friedrich - PUCRS

Introdução: O Sarcoma de Ewing (SE) é uma neoplasia maligna que afeta o tecido ósseo e partes moles de crianças, adolescentes e adultos jovens. A translocação t(11;22)(q24;q12), responsável pela fusão dos genes EWSR1/FLI1, dá origem à variante mais prevalente em pacientes com essa neoplasia. Porém, variantes germinativas parecem estar relacionadas com uma maior suscetibilidade ao SE, tornando-as possíveis alvos para a análise de risco de predisposição a essa doença.

Objetivos: Associar as frequências alélicas e genotípicas das variantes rs224278 e rs4924410 com a suscetibilidade ao SE na população do Rio Grande do Sul. Os polimorfismos foram selecionados com base na revisão da literatura como sendo promissores para o desenvolvimento do SE. Métodos: Foram incluídos na análise 253 indivíduos (grupo controle) derivados da população do Rio Grande do Sul e 18 afetados pelo SE (casos). A genotipagem foi realizada por discriminação alélica em PCR em tempo real. Foram calculadas as frequências alélicas e genotípicas para cada grupo por contagem. Para a análise estatística, foi realizado o teste exato de Fisher por meio do pacote estatístico SPSS, com nível de significância de 0,05. Este estudo teve o parecer aprovado pelo CEP da PUCRS, sob o CAAE: 79546017.1.0000.5336. Resultados: Para o rs224278, as frequências alélicas no grupo controle foram de 51,6% para o alelo C e 48,4% para o T, enquanto os casos elas foram de 63,9% para C e 36,1% para T. Já as frequências genotípicas foram de 27,1% para CC, 49% para CT e 23,9% para TT nos controles e 38,9% para CC, 50% para CT e 11,1% para TT nos casos. Para o rs4924410, as frequências alélicas nos controles foram de 21,4% para o alelo A e 78,6% para o C, enquanto nos casos elas foram de 34,2% para A e 65,8% para C. Já as frequências genotípicas foram de 5,2% para AA, 32,5% para AC e 62,3% para CC nos controles e 15,8% para AA, 36,8% para AC e 47,4% para CC nos casos. As comparações das frequências alélicas e genotípicas não apresentaram diferenças significativas entre os grupos casos e controles: $p = 0,169$ e $p = 0,387$, respectivamente, para o rs224278; $p = 0,1$ e $p = 0,09$, respectivamente, para o rs4924410. Conclusões: Os dois polimorfismos estudados não são fatores de suscetibilidade ao SE, diferentemente de estudos já publicados com essas variantes. Porém, nossa amostra de casos é pequena o que pode explicar os dados contrários aos presentes na literatura. Unitermos: Sarcoma de Ewing; Polimorfismos; Suscetibilidade.

P1406

Análise molecular na rede brasileira de osteogênese imperfeita (REBOI): pacientes do Rio Grande do Sul

Caroline Rodrigues da Silveira, Liliane Todeschini de Souza, Marina Bauer Zambrano, Bruna de Souza Pinheiro, Têmis Maria Félix - HCPA

Osteogênese imperfeita (OI) é uma doença caracterizada pela fragilidade óssea devido a mutações nos genes da biossíntese do colágeno I, sendo que 85% casos relacionados a COL1A1 e COL1A2. OI é classificada em: tipo I, forma leve; tipo II, letal; tipo III, grave e o tipo IV, moderada. REBOI é uma rede de referência para investigação, diagnóstico e manejo da OI no Brasil, dessa forma, o objetivo foi identificar mutações nos genes envolvidos na OI nos pacientes do RS cadastrados no REBOI. Todos os participantes assinaram TCLE (15-0632). A análise molecular foi através de NGS e Sanger. Um representante de cada família foi sequenciado por NGS utilizado o painel de primers que incluiu regiões codificantes de COL1A1, COL1A2, CRTAP, P3H1, PPIB, WNT1, TMEM38B, SERPINH1, BMP1, SP7, SERPINF1, FKBP10, SMPD3, CREB3L1, PLOD2, P4HB, PLS3, IFITM5 e região 5'UTR do IFITM5. Sanger foi utilizado para identificação de mutações específicas, nos demais membros da família, e para pacientes com suspeita clínica de tipo V (IFITM5). A classificação das mutações através dos critérios da ACMG. Até o momento, foram registrados 81 pacientes no REBOI, com um total de 62 famílias, sendo que 46 indivíduos (35 famílias) possuem resultado molecular (34 por NGS e 12 por Sanger). Avaliando essas famílias, 18 são tipo I, 6 do tipo III, 9 do tipo IV, 1 do tipo V e 1 do tipo VIII. Foram identificadas mutações nos genes COL1A1 (66%), COL1A2 (29%), IFITM5 (3%) e P3H1 (3%). Dessas mutações 66% (23 famílias) são patogênicas, sendo a maioria 65% (15/23) em COL1A1, além disso, variantes nesse gene fora mais frequentes na OI tipo I. Mutações em COL1A2 foram mais frequentes em OI tipo III e IV. Foi identificada uma família com a mutação c.-14 C>T no IFITM5, característica do tipo V(3%) e um indivíduo com a mutação em homocigose no gene P3H1, OI recessivo tipo VIII. Na maioria dos casos de OI foram identificadas mutações nos genes COL1A1 e COL1A2, sendo que no tipo I, fenótipo mais leve, há maior frequência do COL1A1. Nos casos moderados a grave, podemos observar mutações em COL1A2, IFITM5 (ambos autossômicos dominantes) e em P3H1 (autossômico recessivo). Clinicamente o caso autossômico recessivo foi classificado, primariamente como OI tipo III, após a identificação genética (mutação em P3H1), a classificação desse paciente mudou para tipo VIII. Dessa forma podemos observar a importância da análise genética tanto para o manejo do paciente quanto para o aconselhamento genético. Unitermos: Osteogênese imperfeita; Genes do colágeno I; COL1A1/COL1A2.