

expressão demonstraram uma alteração na correlação de Recq4 e Cereblon em camundongos. A expressão de Gstp1 encontrava-se reduzida nesses animais e em embriões de macacos expostos à talidomida. Conclusões: As proteínas RECQL4 e GSTP1 podem estar relacionadas à ausência de TE típica nos ratos e camundongos. O sítio de seleção positiva em Recq4 será posteriormente investigado, bem como o número de cópias de CYP2C19 e vizinhança de NOS3. O estudo da conservação proteica e da expressão gênica pode auxiliar no entendimento da variabilidade interespecífica da TE, o que é fundamental para a compreensão dos mecanismos moleculares de teratogênese da talidomida.

#### eP2505

##### **Transplante hepático na Glicogenose tipo IIIA: lições a partir de um estudo de caso**

Bibiana Mello de Oliveira; Vaneisse de Lima Monteiro; Bruna Bento dos Santos; Tatiéle Nalin; Karina Colonetti; Mariana Lima Scortegagna; Lilia Farret Refosco; Carolina Fischinger Moura de Souza; Mario Reis Alvares da Silva; Ida Vanessa Doederlein Schwartz

HCPA - Hospital de Clínicas de Porto Alegre

**Introdução:** A glicogenose (GSD) tipo III é um erro inato do metabolismo relacionado à deficiência da desramificação do glicogênio. O tipo mais frequente é o IIIa, que tem manifestações de predomínio distinto na infância (hipoglicemia cetótica, dislipidemia e hepatomegalia) e idade adulta (doença muscular e cardiomiopatia). Uma dieta hiperproteica, isenta em sacarose e com uso de amido de milho cru são a base do tratamento. **Descrição do Caso:** Paciente masculino, 42a, foi avaliado em consultoria em emergência aos 37a10m devido a cirrose hepática secundária a provável GSD não confirmada. Na infância apresentava hipoglicemias e atraso motor e realizou biópsia hepática sugestiva de GSD. Desde então mantinha controle glicêmico através de ingestas frequentes de guloseimas. Na história médica progressiva apresentava retocolite ulcerativa (34 a) tratada com mesalazina; peritonite bacteriana espontânea e trombose portal. Na avaliação inicial apresentava icterícia, fraqueza, hipotrofia muscular, glicogênio eritrocitário aumentado e CpK 714 UI/L. Investigação genética evidenciou variantes patogênicas no gene AGL (c.3980G>A/c.2728C>T), compatíveis com o diagnóstico de GSD IIIa, sendo iniciada dieta hiperproteica e amido de milho cru 6/6h. Devido ao quadro cirrótico, foi submetido a transplante hepático aos 38a10m, com estenose biliar precoce. Após o transplante foi introduzida dieta livre e orientada suplementação proteica, com baixa adesão. Apresentou dois episódios de rejeição aguda com boa resposta ao aumento da imunossupressão e remissão da doença inflamatória intestinal. Aos 43 meses pós-transplante foi identificada dilatação atrial esquerda. Vem apresentando redução progressiva de força muscular e trofismo; aumento progressivo de CpK (R2=0,298) e glicemia em jejum (R2=0,293), mantendo normoglicemia mesmo durante rejeição aguda. **Conclusão:** O presente relato reforça que o transplante hepático deve ser visto como um tratamento para casos selecionados na GSD III. Tal procedimento pode prevenir a hipoglicemia na GSD IIIa, mas a doença muscular (esquelética e cardíaca) parece permanecer em progressão, necessitando monitorização clínica e nutricional pós-transplante. A retocolite ulcerativa foi associada à GSD Ib, no entanto não é uma condição usualmente observada no tipo III e estima-se que a imunossupressão possa ter contribuído no controle da doença inflamatória intestinal. Destaca-se a importante colaboração multidisciplinar nas doenças metabólicas hereditárias.

#### eP2518

##### **Nova variante no gene MARS: relação com uma rara neuropatia periférica Charcot-Marie-Tooth tipo 2**

Janice Pacheco Dias Padilha; Carolina Serpa Brasil; Ana Carolina Brusius Facchin; Jonas Alex Morales Saute

HCPA - Hospital de Clínicas de Porto Alegre

**Introdução:** A doença de Charcot-Marie-Tooth (CMT), uma doença hereditária caracterizada por polineuropatia crônica sensorial e motora, está relacionada com mais de 60 genes diferentes com padrão de herança variado. **Objetivo:** analisar através de painel de Neuropatias hereditárias um paciente com suspeita de CMT axonal. **Métodos:** Paciente de 50 anos de idade, do sexo masculino, apresentando fraqueza progressiva nos membros inferiores e dificuldade na marcha de início aos 36 anos com história familiar sugestiva de herança autossômica dominante. A eletroneuromiografia demonstrou uma polineuropatia sensitivo-motora axonal. A análise molecular foi realizada utilizando DNA extraído de sangue periférico, através de um painel de 104 genes por Sequenciamento de nova geração pela plataforma Illumina. **Resultados:** Foi identificada a variante c.1967G>C (p.Arg656Thr) em heterozigose no gene MARS. Este gene foi recentemente descrito na literatura, estando relacionado à forma CMT2U. Esta variante não foi previamente descrita e não foi encontrada nas bases de dados gnomAD e ExAC. Análises in silico através de programas de predição, para classificação da variante encontrada foram realizadas através dos preditores DANN, GERP, LRT, MetaLR, MetaSVM, MutationAssessor, MutationTaster, PROVEAN and SIFT e PREDICTSNP, os quais classificam a variante como deletéria. Adicionalmente, a posição c.1967 é a última base do éxon 15, que é uma posição que em geral está envolvida com o processamento do RNA mensageiro, podendo levar a formação de RNAm anômalo. A variante foi classificada como de significado incerto de acordo com os critérios de 2015 do ACMG (American College of Medical Genetics). **Conclusão:** O gene MARS foi recentemente descrito na literatura, estando relacionado com a doença CMT tipo 2. Será necessário o estudo da segregação da variante identificada com informações clínicas e moleculares dos familiares, o que poderá auxiliar na confirmação da classificação como variante de envolvimento direto com a doença. O número de casos reportados até o presente com esta condição é bastante reduzido, o que dificulta o entendimento da sua história natural.

#### eP2551

##### **Análise do espectro de tumores e idades de diagnóstico em portadores da mutação TP53 C.1010G>A (P.ARG337HIS /R337H) avaliados em ambulatório de oncogenética de hospital terciário no Rio Grande do Sul**

Yasminne Rocha; Camila M. Bittar; Cristina B. O. Netto; Igor Araujo; Gabriel Macedo; Clevia Rosset; Patricia Ashton-Prolla

HCPA - Hospital de Clínicas de Porto Alegre

**Introdução:** A Síndrome de Li-Fraumeni (SLF) e a variante Síndrome de Li-Fraumeni-Like (LFL), são doenças autossômicas dominantes associadas a mutações germinativas no gene TP53 e caracterizadas por predisposição ao desenvolvimento de um amplo espectro de tumores em idade precoce. Os tumores mais comuns relacionados à SLF são sarcomas ósseos e de partes moles, tumores cerebrais, carcinoma adrenocortical, leucemias e câncer de mama pré-menopáusicas. A mutação R337H em TP53 é uma mutação fundadora com prevalência populacional de 0.3% no Sul do Brasil. Indivíduos com esta mutação também têm maior

risco para uma ampla gama de tumores do espectro típico da SLF. O critério de Chompret revisado em 2015 é o critério considerado de maior utilidade clínica para diagnóstico da SLF. Objetivo: Analisar o espectro de tumores, critérios clínicos e idade de diagnóstico dos portadores da mutação R337H acompanhados no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Metodologia: Foram incluídos nessa revisão apenas os probandos das 32 famílias portadoras da mutação R337H. Os portadores da mutação foram identificados por possuírem critérios para testagem do TP53 ou por terem participado de outros projetos de pesquisa da instituição (suspeita clínica de SLF, câncer de mama em idade jovem e tumores na infância). As informações analisadas foram fenótipo clínico, idade do diagnóstico de câncer, tipo de tumor e história familiar autorreferida após obtenção do consentimento informado. Resultados: Dos 32 portadores da mutação R337H, 30 (93,7%) desenvolveram pelo menos um tumor; com idade média ao primeiro diagnóstico de câncer de 22,67 anos, sendo que 16 (50%) tiveram o diagnóstico antes dos 18 anos; 19 (59,4%) preenchem critérios de Chompret; Os tumores mais prevalentes na amostra foram carcinoma adrenocortical (40,62%), câncer de mama (40,62%) e carcinoma de plexo coroide (6,25%); dois probandos (6,25%) desenvolveram um segundo tumor primário. A idade média ao diagnóstico de câncer de mama foi de 43,69 anos e somente duas dessas pacientes (15,38%) tiveram seu diagnóstico abaixo dos 32 anos. Conclusão: O perfil dos portadores da mutação R337H mostra-se diferente do encontrado em portadores de mutação clássica de TP53, corroborando a ideia de que estudos mais aprofundados de penetrância são de extrema importância para o melhor entendimento desta mutação.

### eP2563

#### **Estudo inédito da microbiota intestinal de pacientes com homocistinúria clássica em tratamento**

Gustavo Mottin Rizowy; Soraia Poloni; Karina Colonetti; Karina Carvalho Donis; Priscila Thiago Dobbler; Sandra Leistner Segal; Luiz Fernando Wurdig Roesch; Ida Vanessa Doederlein Schwartz  
UFRGS - Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Introdução: A homocistinúria clássica (HCU) é um erro inato do metabolismo (EIM) cujo tratamento é baseado suplementação vitaminas do complexo B, dieta com restrição de metionina e fórmula metabólica. Objetivo: Caracterizar a microbiota intestinal, por sequenciamento de nova geração, de pacientes com HCU e compará-los com indivíduos controles. Metodologia: Estudo transversal, observacional, controlado e com amostragem por conveniência. Foram coletadas amostras de fezes de 6 pacientes com HCU em tratamento do ambulatório de EIM do HCPA e comparados com 6 controles pareados por sexo e idade. Informações clínicas foram obtidas através da análise dos prontuários e a análise nutricional foi realizada através do registro alimentar de 3 dias e do recordatório de 24 horas através do Software Nutribase™. O DNA bacteriano foi extraído e avaliado através do sequenciamento parcial do gene V4-16SrRNA (Plataforma PGM Ion Torrent™) de acordo com as recomendações do Brazilian Microbiome Project. A composição da microbiota intestinal foi realizada através do software online MicrobiomeAnalyst. O estudo foi aprovado pelo CEP do HCPA (n. 15-0218). Resultados: A mediana de idade dos pacientes foi 25,5 anos (IQR:15,2-31,2), sendo 5 pacientes do sexo masculino. Nenhum paciente era responsivo à piridoxina. Os tratamentos vigentes eram: dieta hipoproteica (n=6), fórmula (n=4), piridoxina (n=5), betaina (n=5), vitamina B12 (n=5) e ácido fólico (n=6). Apenas 2 pacientes apresentavam bom controle metabólico (homocisteína total <100 µmol/L). A ingestão diária de gordura total, gordura saturada, gordura monoinsaturada, colesterol e vitamina D foram menores em pacientes (p<0,05). Os pacientes com HCU apresentaram maior Alfa-diversidade, havendo um aumento na riqueza das comunidades pelos índices de Observed e Chao1 (p<0,05). Não houve diferença na uniformidade e na riqueza pelos índices de Shannon e Simpson (p>0,1). Pacientes e controles também diferiram na análise de Beta-diversidade baseada na Análise de Coordenadas Principais pelas medidas de PERMANOVA (r<sup>2</sup>=0,296;p<0,003) e ANOSIM (r=0,744;p<0,003). Conclusão: Os pacientes com HCU apresentaram uma maior diversidade das comunidades bacterianas em relação aos controles. Este achado é diferente dos encontrados em pacientes com outros EIM com tratamentos dietéticos (glicogenose e fenilcetonúria). O aumento da diversidade pode estar relacionado ao tratamento, principalmente à suplementação de altas doses de vitaminas do complexo B.

### eP2568

#### **Frequência de variantes patogênicas nos genes COL1A1 e COL1A2 em pacientes cadastrados na Rede Brasileira de Osteogênese Imperfeita (REBOI)**

Andresa Lini Estevam; Liliane Todeschini de Souza; Caroline Portela de Oliveira; Carla Desengrini Girelli; Bruna Souza Pinheiro; Têmis Maria Félix  
HCPA - Hospital de Clínicas de Porto Alegre

A osteogênese imperfeita (OI) é uma doença causada por defeitos na biossíntese do colágeno tipo I. É caracterizada por fragilidade óssea e fraturas de repetição. A OI é geralmente classificada clinicamente em 4 tipos. Oitenta e cinco por cento estão relacionados com os genes autossômicos dominantes COL1A1 e COL1A2. O objetivo do trabalho é identificar e verificar a frequência de variantes patogênicas nos genes do colágeno em pacientes cadastrados na Rede Brasileira de Osteogênese Imperfeita (REBOI). Todos os pacientes e/ou representantes legais assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (CAEE: 47277215.8.10015327). Para a análise, foi realizada coleta sanguínea, extração de DNA. Foi utilizado um painel customizado de primers de regiões codificantes dos genes relacionados à OI: COL1A1, COL1A2, CRTAP, LEPRE1, PPIB, WNT1, TMEM38B, SERPINH1, BMP1, SP7, SERPINF1, FKBP10, SMPD3, CREB3L1, PLOD2, IFITM5 e PLS3 e a região 5' UTR do IFITM5. As análises moleculares foram realizadas através da plataforma Ion Torrent PGM. Posteriormente, as variantes patogênicas foram confirmadas por sequenciamento Sanger. Dos 228 participantes incluídos no REBOI, foram analisados 91 casos não relacionados. Desses, 49 variantes foram identificadas em COL1A1, 27 em COL1A2 e 4 em genes recessivos, sendo que 12 indivíduos não foram identificados com nenhuma variante. Dos 91 pacientes analisados, até o momento, 56 mutações foram confirmadas. As mutações em COL1A1 e COL1A2 confirmadas foram classificadas em quantitativas e qualitativas. Em COL1A1: 21 (55,26%) foram qualitativas enquanto que 17 (44,76%) quantitativas. Em COL1A2, 16 qualitativas (88,89%) e 2 quantitativas (11,11%). Quando analisado o defeito na proteína e o tipo de OI, observamos que no tipo I todos os casos apresentavam defeitos quantitativos, tipos III (100% defeitos qualitativos) e IV (95%) defeitos qualitativos. Cerca de 83% das mutações dos casos analisados estão relacionadas com os genes COL1A1 e COL1A2, sendo o tipo de defeito na proteína do colágeno correspondente ao tipo de OI, corroborando com os dados da literatura.