

29611**DEFICIÊNCIA DE BIOTINIDASE: AVALIAÇÃO DE ASPECTOS CLÍNICOS E MOLECULARES EM UMA AMOSTRA DE PACIENTES BRASILEIROS**

Taciane Borsatto (UFRGS), Fernanda Sperb Ludwig (UFRGS), Louise Lapagesse de Camargo Pinto (HIJG), Gisele Rozone de Luca (HIJG), Francisca Ligia Carvalho (HIJG), Carolina Fischinger Moura de Souza (HCPA), Paula Frassinetti Vasconcelos de Medeiros (UFCEG), Charles Marques Lourenço (HCRP-USP), Sandra Leistner Segal (HCPA).

Orientador: Ida Vanessa Doederlein Schwartz (UFRGS, HCPA)

Unidade/Serviço: Laboratório Brain/CPE

Introdução: A deficiência de biotinidase (DB) é uma doença monogênica autossômica recessiva cuja forma de diagnóstico-padrão é a medida da atividade da biotinidase no plasma. Como esta enzima é muito lábil, o discernimento entre atividade normal, atividade correspondente a heterozigoto, deficiência parcial e deficiência total é bastante prejudicado, podendo dificultar a decisão sobre instituição da terapêutica. **Objetivos:** Avaliar o histórico clínico e identificar mutações no gene que codifica a biotinidase (BTD), em uma amostra de pacientes brasileiros com DB. **Métodos:** Estudo transversal, multicêntrico, com amostragem por conveniência. Foram incluídos indivíduos que apresentavam atividade da biotinidase até 30% da média da atividade normal. Dados clínicos foram obtidos por preenchimento de formulário específico. Amostras de gDNA foram obtidas a partir de sangue total por técnica de "salting out", ou por purificação de FTA Classic Card. Os exons 2, 3 e 4 do gene BTD serão sequenciados; a análise iniciou pelo exon 4, uma vez que o mesmo concentra a maioria das mutações já descritas. **Resultados:** A amostra é composta por 30 indivíduos não-relacionados (15 do sexo masculino; 3 do nordeste, 3 do sudeste e 24 do sul do Brasil), com idades entre 1 mês e 18 anos. Consanguinidade foi relatada entre os pais de um paciente. A DB foi identificada por triagem neonatal em 26 pacientes (5 com atividade correspondente a heterozigoto; 3 com deficiência parcial; 18 com o grau de deficiência não discriminado), sendo que 23/26 estão em uso de biotina e nenhum apresenta sintomas. Outros 4 pacientes foram diagnosticados a partir de suspeita clínica (1 com deficiência total e 3 na faixa de heterozigoto; manifestações mais frequentes: atrofia óptica, regressão motora, paresia espástica); o quadro clínico iniciou entre 2 meses e 10 anos de idade, mas a DB só foi diagnosticada entre 7 meses e 18 anos de idade, momento em que o tratamento com biotina foi iniciado. As análises moleculares estão em andamento; os resultados se referem ao sequenciamento do éxon 4 exclusivamente. Dentre os 19 pacientes cujo éxon 4 foi analisado, foram encontradas 6 diferentes mutações - p.D444H (c.1330G>C), p.D252G (c.755A>G), p.A171T (c.511G>A), p.R157H (c.470G>A), c.933delT, p.R538C (c.1612C>T) - e uma substituição sinônima - p.C471C (c.1413T>C) - todas previamente descritas na literatura. A mutação mais frequente é a p.D444H: 15/19 pacientes apresentam pelo menos um alelo com essa alteração. O único paciente com atividade enzimática compatível com DB total é homozigoto para a mutação p.R538C. Em apenas um paciente (atividade de heterozigoto) não foi detectada alteração na região analisada. **Conclusões:** Nossos resultados preliminares sugerem alta prevalência da mutação p.D444H no Brasil. Conforme descrito na literatura internacional, essa é a variante mais frequentemente associada à DB parcial. A associação da p.R538S em homozigose com DB total também está de acordo com a literatura. A genotipagem dos pais permitirá definir quais mutações estão em cis ou em trans nos casos em que o paciente apresenta mais do que um tipo de alteração. O estudo molecular pode esclarecer o diagnóstico do tipo de DB em muitos casos. Projeto GPPG/HCPA 12-0186.