

que, a partir do banco de dados de sequência nucleotídicas do NCBI, não há potenciais off-targets das sequências estabelecidas em outro local no genoma humano. Por conseguinte, três sequências de 23 pares de bases foram escolhidas com base nos critérios mencionados. Conclusão: A seguir, essas sequências serão submetidas a ensaios experimentais por intermédio de cultivo celular para a confirmação in vitro da predição de off-targets. Unitermos: CRISPR-CAS9; Off-target; Terapia gênica.

P1151

Investigação clínica e análise por hibridização in situ fluorescente (FISH) em pacientes com suspeita de síndromes de microdeleções cromossômicas

Bruna Lixinski Diniz, Maiara Anschau Floriani, Andressa Schneiders Santos, Andressa Barreto Glaeser, Luiza Emy Dorfman, Rafael Fabiano Machado Rosa, Paulo Ricardo Gazzola Zen - UFCSPA

As síndromes de microdeleções cromossômicas (SM) são causadas por deleções submicroscópicas de genes contíguos, em regiões específicas do cromossomo, sendo relacionadas a malformações congênitas. O diagnóstico clínico pode ser difícil e o cariótipo não permite a sua identificação. Assim, se faz necessário a realização de análises complementares como, por exemplo, Hibridização in situ fluorescente (FISH). As síndromes de Willms (SW), Prader-Willi (SPW), Angelman (SA) e DiGeorge (SDG) são as mais prevalentes, porém com dificuldades para a sua confirmação, devido a necessidade de testes genéticos que não são oferecidos pelo SUS. Assim, é importante que se faça um diagnóstico clínico eficiente e a partir de uma estratégia de investigação, otimizar a realização dos testes genéticos, possibilitando assim um melhor acompanhamento e tratamento dos pacientes. O objetivo deste trabalho é realizar a investigação clínica e análise por FISH em pacientes com suspeita de SM, atendidos pelo Serviço de Genética Clínica da UFCSPA/HCSA. É um estudo prospectivo e de conveniência, onde foram coletados 5ml de sangue periférico para posterior cultivo de células e análise por FISH de indivíduos que apresentaram suspeita clínica de SW, de SA, de SPW e de SDG. Todos os indivíduos tinham cariótipo normal. Dos 12 indivíduos que apresentaram suspeita clínica, 1 indivíduo apresentou microdeleção no cromossomo 7 (del7q11.23), 1 indivíduo apresentou microdeleção no cromossomo 15 (del15q11-13), 8 indivíduos não apresentaram alterações cromossômicas e 1 indivíduo não teve seu diagnóstico confirmado devido a amostra estar contaminada. Através dos prontuários clínicos e da análise por FISH, foi possível diagnosticar 1 indivíduo com SW e 1 indivíduo com SA, onde seus achados clínicos foram compatíveis com a literatura. Devido à variedade de achados clínicos já descritos para a SDG, há dificuldade de se estabelecer critérios mais específicos para o encaminhamento para análise molecular. Sendo assim, concluímos que a análise molecular por FISH consegue superar a limitação do cariótipo, possuindo uma maior resolução e promovendo a análise de uma região específica. Porém, tem as desvantagens de não analisar o genoma completo e ser limitada ao tamanho da sonda. Para os casos onde a suspeita clínica foi descartada pela FISH, recomenda-se a investigação por meio de outras técnicas, como MLPA ou array-CGH. Unitermos: Microdeleções; FISH; Malformação congênita.

P1153

Investigação de lipodistrofia sindrômica conduz a diagnóstico de síndrome autoinflamatória relacionada ao proteassoma

Bibiana Mello de Oliveira, Pablo Brea Winckler, Fabiano de Oliveira Poswar, Jonas Alex Morales Saute - HCPA

Apresentação do Caso: Indivíduo do sexo masculino, 29 anos, filho de pais consanguíneos. Desde o período neonatal, apresentou pápulas eritematosas difusas recidivantes. A partir dos 3 anos iniciou restrição de crescimento, atrofia muscular progressiva, infecções de repetição e esplenomegalia. Aos sete anos passou a apresentar febre diária, associada à anemia microcítica, baquetamento digital e lipodistrofia parcial progressiva. Evoluiu com atraso puberal, caquexia e marcadas contraturas articulares. Realizou sorologias, ressonância magnética de crânio e investigação para erros inatos do metabolismo, que não evidenciaram alterações. Devido à suspeita de dermatomiosite, foi realizado tratamento com múltiplos imunossupressores sem resposta. Considerando-se fenótipo complexo de envolvimento muscular e lipodistrofia foi realizado sequenciamento do LMNA, que foi normal descartando a hipótese de laminopatia. Revisão de literatura evidenciou a descrição de um novo espectro de síndromes autoinflamatórias relacionado ao gene PSMB8 que geraria disfunção do proteassoma e que poderia explicar o quadro do paciente, tendo adicionalmente a presença de calcificações cerebrais. Foi solicitada então tomografia de crânio, a qual confirmou a presença de múltiplas calcificações simétricas em gânglios da base. Investigação molecular levou à identificação da variante patogênica c.224C>T (p.T75M) em homozigose, confirmando a hipótese diagnóstica. Discussão: O presente caso evidencia fenótipo complexo que inclui restrição de mobilidade articular, atrofia muscular, restrição de crescimento, lipodistrofia, visceromegalia, alterações hematológicas e cutâneas que, após longo período de investigação, teve seu diagnóstico conclusivo. Este espectro clínico foi associado a três síndromes descritas por diferentes grupos, até que, recentemente, com a descoberta de que o gene PSMB8 estaria relacionado aos 3 fenótipos, estes foram unificados sob o termo doenças relacionadas ao gene PSMB8, uma condição ultrarrara e sem descrição prévia na América Latina. Um promissor ensaio clínico aberto está em andamento no NIH para avaliar o benefício do inibidor JAK Baricitinib nesta condição. Comentários Finais: O presente relato ilustra a história clínica de indivíduo diagnosticado com doença rara recentemente descrita e com agente terapêutico em estudo. O diagnóstico confirmatório encerra um longo período de investigação e permite adequado aconselhamento genético ao paciente e seus familiares. Unitermos: Doenças neuromusculares; Doença autoinflamatória; PSMB8.

P1183

Diagnóstico genético e associação genótipo-fenótipo de 35 indivíduos brasileiros com atividade reduzida de biotinidase

Dévora Randon, Taciane Borsatto, Fernanda Sperb-Ludwig, Karina Carvalho Donis, Erlane Ribeiro, Carolina Fischinger Moura de Souza, Paula Medeiros, Ida Vanessa Doederlein Schwartz - UFRGS

INTRODUÇÃO: A enzima biotinidase (EC 3.5.1.12), codificada pelo gene BTBD9, é responsável pela absorção e reciclagem da biotina, um cofator para diversas carboxilases mitocondriais. Na deficiência de biotinidase (DB, OMIM: 253260), uma doença metabólica autossômica recessiva, a atividade da biotinidase é reduzida, podendo ocasionar manifestações neurológicas e dermatológicas na ausência de tratamento precoce. Indivíduos com atividade reduzida da biotinidase podem apresentar DB total, parcial, ou ser heterozigotos para variantes patogênicas no gene BTBD9. Devido à labilidade dessa enzima, a análise genética pode auxiliar no diagnóstico, sendo fundamental o entendimento da relação entre o fenótipo bioquímico e o genótipo. OBJETIVOS: Caracterizar o perfil genético de indivíduos brasileiros com atividade reduzida de biotinidase e avaliar a associação entre os achados genéticos e