

2860

AVALIAÇÃO DA INCIDÊNCIA DE GAMOPATIAS EM PACIENTES COM DOENÇA DE GAUCHER EM ACOMPANHAMENTO NO CENTRO DE REFERÊNCIA PARA DOENÇA DE GAUCHER DO RIO GRANDE DO SULANA PAULA PIZZIO BECKER; ROSANE ISABEL BITTENCOURT; FABIANO DE OLIVEIRA POSWAR; THIAGO OLIVEIRA SILVA; IDA VANESSA DOEDERLEIN SCHWARTZ
UFRGS - Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Introdução: A Doença de Gaucher (DG) é um erro inato do metabolismo causado pela deficiência na atividade da enzima lisossomal beta-glicocerebrosidase, que leva ao acúmulo de glicocerebrosídeo nos lisossomos dos macrófagos. As manifestações clínicas da DG incluem alterações viscerais, hematológicas, ósseas e neurológicas. Entre as alterações hematológica que pacientes com DG podem apresentar estão as gamopatias, tanto policlonais quanto monoclonais - Gamopatia monoclonal de significado indeterminado (MGUS) e Mieloma múltiplo (MM). Objetivo: avaliar a incidência de gamopatias em pacientes com DG em acompanhamento no Centro de Referência para Doença de Gaucher do Rio Grande do Sul (CR-DG). Métodos: Foram incluídas todas as eletroforeses de proteínas séricas (EPS) com imunofixação realizadas entre 2000 e 2019 nos pacientes com DG em acompanhamento no CR-DG. Resultados: 43 pacientes foram avaliados neste estudo, sendo 21 homens e 22 mulheres (média de idade = 39,4, variando de 8 a 70 anos). A maioria (81,4%) dos pacientes estava em tratamento com terapia de reposição enzimática. Dois pacientes estavam em uso de terapia de redução de substrato e dois pacientes não utilizaram nenhuma das terapias durante a realização das avaliações clínicas e laboratoriais. Quinze pacientes (34%) apresentaram alguma gamopatia nas EPS: 12/15 apresentaram gamopatias policlonais (média de idade = 33,25 anos, variando de 20 a 63 anos); e 3/15 apresentaram MGUS (média de idade = 66,6 anos, variando de 64 a 70 anos), sendo que um destes evoluiu para MM. Entre os pacientes que apresentaram gamopatias policlonais, 10 obtiveram resolução do quadro com o tratamento, um persistiu com a alteração e um paciente nunca realizou tratamento ou nova avaliação. Apenas um dos pacientes com MGUS obteve a normalização da gamopatia com o tratamento; o segundo paciente inicialmente apresentou melhora, voltando a apresentar MGUS cerca de 6 anos após a sua resolução inicial; o terceiro paciente apresentou MGUS de forma persistente por cerca de 2 anos até ser diagnosticado com MM em 2012. Conclusão: Pacientes com DG possuem incidência aumentada de gamopatias em comparação com a população geral, incluindo MM. Como a sintomatologia do MM é similar à da DG, há recomendação de rastreamento periódico nesses pacientes. A EPS com imunofixação permite identificar pacientes em risco para o desenvolvimento de MM, facilitando seu diagnóstico o mais precocemente possível.

2895

NOVA MUTAÇÃO NO GENE STAT1 ASSOCIADA COM CANDIDÍASE MUCOCUTÂNEA CRÔNICALUIZ JOBIM; MARIANA JOBIM WILSON; ANNE PUEL; GISELE EWALD; IARA FAGUNDES; JAQUELINE CARDONE; BEATRIZ GIL
HCPA - Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Introdução: Mutações no gene STAT1 (signal transducer and activator of transcription 1) têm sido identificadas como responsáveis pela maioria dos casos síndromicos da candidíase mucocutânea crônica com herança autossômica dominante (AD).

Descrição do Caso: Menina de 7 a. que apresentou candidíase da mucosa oral e unhas, além de infecção disseminada da pele e couro cabeludo por *Microspora gypseum*. Recentemente, a paciente foi diagnosticada e tratada de meningite por *Cryptococcus neoformans*. Na família não existem outros casos de candidíase. A avaliação imunológica incluiu a detecção de sub-populações de linfócitos (CD3, CD4, CD8, CD20 e células NK), assim como a dosagem de IgG, IgA, IgM e IgE, subclasses de IgG e autoanticorpos. Excluindo-se discreta diminuição de CD3, CD4, CD8, NK e leve aumento de IgG1, os demais exames estiveram dentro da normalidade. O sequenciamento do exoma detectou uma rara mutação em heterozigose no exon 14 do domínio de ligação do DNA (DNA-binding domain) do gene STAT1, ocasionando um provável ganho de função (GOF) responsável pela doença (Gly384Asp). Essa variação foi também identificada pelo sequenciamento de Sanger, não estando reportada nos bancos de dados públicos e apresentando elevado potencial de dano (índice CADD=32).

Conclusão: Será interessante contarmos com informações clínicas e estudos com outros pacientes para conhecermos mais essa mutação patológica. Além da apresentação do caso, discutiremos as formas de tratamento existentes.

2907

POLIMORFISMOS DO GENE RAN E SEU POTENCIAL EFEITO COMO MODIFICADOR DA IDADE DE INÍCIO DA DOENÇA DE MACHADO-JOSEPHCAROLINA KONRDÖRFER RANGEL; EDUARDO PREUSSER DE MATTOS; GABRIEL VASATA FURTADO; VANESSA BIELEFELDT LEOTTI; LAURA BANNACH JARDIM; MARIA LUIZA SARAIVA PEREIRA
HCPA - Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Introdução: A ataxia espinocerebelar do tipo 3, ou doença de Machado-Joseph (SCA3/MJD), é a forma mais prevalente no mundo das ataxias de origem autossômica dominante, causando distúrbios no controle muscular e na coordenação motora devido a neurodegeneração progressiva. A doença é causada por uma expansão do trinucleotídeo CAG, cujo tamanho está inversamente correlacionado à idade de início da doença (ii). Essa correlação explica cerca de 60% da variação da ii, sugerindo que fatores genéticos e/ou ambientais podem atuar como modificadores dos sintomas e de manifestações da doença. Inclusões neuronais intranucleares (INI) estão relacionadas à neurotoxicidade da SCA3/MJD e foram descritos como fatores que afetam diretamente a progressão da doença. A proteína RAN (ras-related nuclear protein), um componente

essencial do sistema de transporte núcleo citoplasmático, apresenta variações de sequência que podem interferir na formação de INIs e, potencialmente, modificar a progressão da doença. Objetivo: Esse trabalho teve como objetivo avaliar a associação entre variantes genéticas do gene RAN e a variação da ii de pacientes com SCA3/MJD. Métodos: As variantes rs14035 e rs7132224 foram genotipadas em 209 amostras de pacientes da coorte SCA3/MJD do estado do Rio Grande do Sul e em amostras controle por ensaio qualitativo de PCR em tempo real. Análises in silico foram realizadas para reconstrução dos haplótipos usando os programas PHASE e Arlequin. Os resultados foram analisados estatisticamente (SPSS v.18) e os haplótipos obtidos foram correlacionados com a ii. Resultados: As frequências genotípicas encontradas sugerem que há uma diferença entre a distribuição genotípica das variantes entre o grupo de pacientes e o grupo controle no rs14035 ($p=0,081$) e rs7132224 ($p=0,058$). Além disso, os pacientes portadores do haplótipo GTGT, em média, apresentam atraso de 1,85 anos na ii, sugerindo um efeito protetor na progressão de SCA3/MJD ($p=0,089$). Conclusões: Nossos resultados sugerem que as variantes rs14035 e rs7132224 no gene RAN podem estar envolvidas na modulação da ii de SCA3/MJD, sendo portanto evidências adicionais da relação entre o transporte núcleo citoplasmático e a neurotoxicidade nas poliglutaminopatias.

2936

FLEBOTOMIA NO TRATAMENTO DE HEMOCROMATOSE ASSOCIADA À DOENÇA DE GAUCHER

LETHICIA CAMPOS FERRARO; RODRIGO TZOVENOS STAROSTA; ANA PAULA PIZZIO BECKER; MARIO ÁLVARES-DA-SILVA REIS; IDA VANESSA DOEDERLEIN SCHWARTZ
UFRGS - Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Introdução: A doença de Gaucher (DG) é causada por variantes patogênicas GBA e caracterizada por acúmulo lisossômico macrófágico. Há hiperferritinemia e hiperhepcidinemia; acúmulo intracelular de ferro; anemia; dano hepático; e inflamação crônica.

Relato de Caso: Homem de 29 anos com DG tipo I (GBA p.Asn409Ser/p.Arg159Trp) em terapia de reposição enzimática (TRE; imiglucerase 40UI/kg/mês) por 19 anos. Tem variante patogênica HFE p.Cys282Tyr em heterozigose, causadora recessiva de hemocromatose hereditária (HH) tipo I. Em TRE, houve diminuição da quitotriosidase, mas manutenção de ferritina sérica (FS) elevada. Devido a possível efeito modificador de HFE p.Cys282Tyr causando siderose, realizaram-se duas sessões de flebotomia terapêutica dentro de 33 dias. Um ano antes da primeira sessão, RNM indicou sobrecarga hepática de ferro grau leve: 70 $\mu\text{mol/g}$ (+/- 30; valor de referência <36). No mês anterior às sessões, FS foi 774 ng/mL (VR <300) e saturação de transferrina (ST) 24% (VR 20-45%). Entre primeira e segunda flebotomia, a FS foi 547 ng/mL e a ST 25%. Quatorze dias após a segunda sessão, a FS foi 442 ng/mL e a ST 20%. Um ano após a última sessão, a FS foi 754 ng/mL e a ST 63%. Não houve alteração significativa de AST (19, 18 e 18 U/L; VR <42) e ALT (16, 16 e 20U/L; VR <43) um mês antes da primeira, um mês após segunda e um ano após segunda sessão respectivamente, bem como da Hb (14.7, 14.6 e 15.1 g/dL; VR >13.5) e plaquetas (152, 139 e 147 103/ μL) um mês antes da primeira sessão, entre as duas e um ano após a última. A quitotriosidase variou de 826 nmol/h/mL (um ano previamente) para 1017 nmol/h/mL (dois dias após a segunda sessão).

Discussão: Hipotetiza-se que haja um efeito modificador da heterozigose HFE p.Cys282Tyr no metabolismo do ferro na DG. Nesse relato, houve diminuição temporária da FS e da ST após flebotomia terapêutica, mas não a longo prazo. Como ferritina reflete os estoques intracelulares de ferro e ST os extracelulares, isso indica mobilização temporária dos estoques intracelulares de ferro, não sustentada provavelmente devido à manutenção da atividade da DG: houve provável recuperação dos estoques de ferro após um ano, com aumento de ferritina e saturação de transferrina, indicando a natureza transitória da depleção causada pela flebotomia. Estudos são necessários para definir o papel da flebotomia terapêutica na mobilização de ferro na DG, sua frequência e duração, e a relevância da variante HFE p.Cys282Tyr como modificadora da DG.

3095

RESULTADOS PARCIAIS DO PERFIL CLÍNICO E DAS INTERVENÇÕES REDUTORAS DE RISCO ADOTADAS POR PACIENTES COM VARIANTES NOS GENES BRCA1 E BRCA2 PROCEDENTES DA REGIÃO SUL DO BRASIL

ANA KAROLINA MAIA DE ANDRADE ; DANIELE KONZEN; ALESSANDRA BORBA ANTON DE SOUZA; CRISTINA BRINCKMANN OLIVEIRA NETTO; PATRICIA ASHTON-PROLLA
HCPA - Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Introdução: Estima-se que 10% dos cânceres de mama (CM) são hereditários e estão associados a uma variante germinativa patogênica (VGP), sendo 50% nos genes BRCA1 e BRCA2. Identificar esses casos cria uma oportunidade de reduzir a incidência de câncer através de protocolos de rastreamento (PR) e Cirurgias Redutoras de Risco (CRR). Apesar da eficácia comprovada das CRR, a adoção dessas estratégias ainda varia bastante. Objetivo: caracterizar o perfil aspectos clínicos e as intervenções redutoras de risco adotadas por pacientes com VRG ou Variante de Significado Incerto (VUS) em BRCA1 e BRCA2 procedentes da região sul do Brasil. Métodos: Aplicação de questionário através de contato via e-mail, telefone ou convite por redes sociais em pacientes com diagnóstico molecular de VGP ou VUS em BRCA1 e BRCA2 atendidas em serviços públicos e privados do Rio Grande do Sul. Resultados: Identificou-se 226 potenciais participantes do estudo. Até o momento, responderam ao questionário 87mulheres (38,5%). A média de idade ao diagnóstico foi de 48anos e desvio padrão de 12anos. Ao realizar o exame genético, 60 (67,4%) já tinham um diagnóstico de câncer, sendo mama a localização da maioria dos casos (93,3%). Informações sobre os exames moleculares estão disponíveis em 58 destes casos. Variantes em BRCA1 foram identificadas em 22 casos, sendo 17 (77,3%) VPG e 5 (22,7%) VUS. Em BRCA2 foram 36 casos, sendo 29 (80,5%) VP e 7 (19,5%) de VUS. Após o diagnóstico molecular 15 (17,2%) pacientes receberam ou estão investigando algum novo diagnóstico de câncer. Quanto as orientações de acompanhamento 82 (92,2%) pacientes referem ter recebido informações sobre CRR e PR. Somente 6 (6,8%) relatam não realizar nenhum rastreamento anual. A mamografia era