

UFRGS - Universidade Federal do Rio Grande do Sul

INTRODUÇÃO: O Eritema Nodoso Hansênico (ENH) é uma complicação inflamatória da hanseníase caracterizada por nódulos eritematosos subcutâneos dolorosos. Os receptores Toll-like (TLRs) são receptores de membrana capazes de interagir com vários tipos de moléculas. Polimorfismos em genes que codificam para os TLRs 1, 2, 6 e 9 têm sido associados a doenças autoimunes, infecciosas e inflamatórias.

OBJETIVOS: Avaliar a influência de variantes genéticas nos genes de receptores do tipo toll na resposta ao tratamento do eritema nodoso hansênico com talidomida e prednisona.

MÉTODOS: A amostra é composta de 130 pacientes com ENH de 4 estados do Brasil: RS, CE, MA e RO. Foram incluídos pacientes entre 18 e 85 anos, tratados com talidomida e/ou prednisona e com seguimento de seis consultas. O método das equações de estimativa generalizada (GEE) foi utilizado para avaliar a influência dos polimorfismos na variação de dose dos medicamentos. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA sob CAAE: 8989519.5.0000.5327.37.

RESULTADOS: Nesta amostra, 76,2% eram homens, 46,2% estavam em tratamento concomitante para hanseníase e ENH, e a dose média de prednisona e talidomida foi de 40mg/dia e 100mg/dia, respectivamente. Identificamos que a dose de talidomida nos genótipos CT e TT de TLR1 variou entre as regiões Norte e Sul ($p < 0,0001$). Para TLR2, a variação também ocorreu de acordo com a região. Em todos os genótipos desse SNP, os pacientes no Sul receberam uma média de 45,3 mg a menos de talidomida em comparação à região Norte ($p = 0,001$). Em relação à prednisona, identificamos que o efeito de CT e CC na variação da dose dependiam do tempo ($p = 0,018$). O efeito do genótipo na variação da dose de talidomida nos genótipos AA e AG de TLR6 também foram dependentes do tempo.

CONCLUSÕES: Identificamos algumas variantes genéticas que podem influenciar a resposta ao tratamento com talidomida ou prednisona. Dado que os TLRs estão associados ao reconhecimento e sobrevivência do bacilo no hospedeiro, sugere-se que eles estejam relacionados à resposta ao tratamento. Novas pesquisas devem ser realizadas, pois ainda existem muitas lacunas a serem preenchidas em nosso conhecimento do mecanismo de interação entre os diferentes TLRs e M. leprae e como eles podem interferir no curso e tratamento da doença. No entanto, este estudo mostra que a avaliação dos TLRs pode ajudar a entender a resposta ao tratamento do ENH com talidomida e prednisona.

2464

CARACTERIZAÇÃO DO PERFIL DEMOGRÁFICO E FREQUÊNCIA DA ACEITAÇÃO DE TESTAGEM GENÉTICA POR PACIENTES ENCAMINHADOS AO AMBULATÓRIO DE ONCOGENÉTICA DO HCPA

ANDREI MEURER DE ANDRADE; PATRICIA ASHTON-PROLLA; CRISTINA BRINCKMANN OLIVEIRA NETTO

HCPA - Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Introdução: Cerca de 10% das neoplasias são associadas a variantes germinativas de predisposição ao câncer. Testes genéticos permitem confirmar essas suspeitas e ajudam a definir a melhor estratégia de prevenção ou manejo do câncer nestes pacientes. Para usuários do SUS no Rio Grande do Sul, o Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) oferece avaliação clínica do risco genético de câncer. No entanto, testes genéticos de predisposição ao câncer ainda não estão disponíveis no SUS. Este trabalho visa caracterizar os pacientes do ambulatório de oncogenética do HCPA quanto ao seu perfil demográfico, indicação para teste genético e frequência de realização do mesmo. **Objetivos:** Verificar a frequência de realização do teste genético em uma série de casos de pacientes atendidos no ambulatório de oncogenética do HCPA, considerando presença de critérios para teste genético, e indisponibilidade destes testes no SUS. **Métodos:** Análise retrospectiva dos prontuários de pacientes atendidos no ambulatório de oncogenética do HCPA entre novembro de 2019 e janeiro de 2020. **Resultados:** Foram avaliados os prontuários de 113 pacientes atendidos em consulta clínica de oncogenética, incluindo aconselhamento e supervisão com especialista em genética médica. A idade na consulta variou entre 2 e 78 anos, sendo as idades média e mediana 49 e 50 anos, respectivamente. A maioria dos pacientes (78,8%) era do sexo feminino, 91,2% eram brancos (cor autorreferida) e 54,9% possuíam escolaridade igual ou superior a 2º grau completo. Desta amostra, 92 (81,4%) eram probandos sem aparente relação biológica, e, dentre eles, a maioria (81,5%) tinha história pessoal de câncer e critérios (87%) que indicavam a realização de teste genético. Dos 80 pacientes com indicação formal para teste genético, 44 (55%) efetivamente realizaram algum teste. Entre os pacientes testados, 15 (34,1%) apresentaram pelo menos uma variante patogênica (VP) e 16 (36,4%) pelo menos uma variante de significado incerto (VUS). Foram identificadas 4 VP em BRCA2, 4 VP em APC, e 3 VP no gene MUTYH todas em heterozigose, sendo duas VP de MUTYH em heterozigose composta. Foram ainda identificadas VP em heterozigose em ATM, BRCA1, CHEK2, MSH2, RAD51D e TP53. **Conclusão:** Apesar das barreiras de custo e das dificuldades de acesso, após aconselhamento genético, uma proporção expressiva de pacientes atendidos em um laboratório de referência do SUS que tem critérios para testagem genética realizaram o teste com recursos próprios.

2519

PACIENTES COM GLICOGENOSES HEPÁTICAS APRESENTAM DENSIDADE MINERAL ÓSSEA ALTERADA?

JÉSICA TAMARA JACOBY; BRUNA BENTO DOS SANTOS; TATIÉLI NALIN; KARINA COLONETTI; LILIA FARRET REFOSCO; CAROLINA F. MOURA DE SOUZA; POLI MARA SPRITZER; SORAIA POLONI; ROBERTA HACK MENDES; IDA VANESSA D. SCHWARTZ

HCPA - Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Introdução: Densidade mineral óssea (DMO) reduzida é descrita em pacientes com glicogenoses hepáticas (GSDs), e os mecanismos que predispõem a sua ocorrência não são bem compreendidos. O objetivo do presente estudo foi avaliar a DMO de pacientes com GSD do tipo I, III e IX α , em tratamento com amido de milho cru, e sua relação com biomarcadores do

metabolismo ósseo. Métodos: Estudo observacional transversal, amostragem por conveniência proveniente do ambulatório de genética médica do Hospital das Clínicas de Porto Alegre. Foram incluídos 23 pacientes com GSDs (I= 17, III= 3, IXα= 3; mediana da idade= 11,9 anos; 0 a 11 anos = 12 pacientes, 12 a 19= 5 e ≥20= 6 pacientes; H=11). Na mesma consulta, foram realizadas absorciometria dupla de raios-X (DXA) e quantificação sérica de vitamina D (n=23), osteocalcina (OC) (n=18), propeptídeo N-terminal do procólágeno de tipo 1 (P1NP) (n=19) e telepeptídeo C-terminal do colágeno 1 (CTX) (n=18). Informações sobre marcadores bioquímicos complementares foram extraídas dos prontuários. Resultados: Houve redução da DMO em 3/23 pacientes (GSD Ia=1, III=2); 6/19 pacientes apresentaram pelo menos um biomarcador de turnover ósseo aumentado (CTX= 2, OC= 1, P1NP= 6), todos com DMO normal. A concentração sérica de vitamina D estava baixa (<20) em 7/23 pacientes; sete pacientes apresentaram hiperlactatemia (mediana= 1,3mmol/L; 1,0-2,8); 10/22 hipertrigliceridemia (mediana= 194,0mg/dL (108,0-288,0); 10/22 hipercolesterolemia (mediana= 175,0mg/dL, 141,0-203,0); 19/22 normoglicemia (mediana= 80,0 (71,0 – 90,0)); 9/14 apresentaram hipofosfatemia (mediana= 4,3mg/dL, 3,8-4,9); e 3/14 baixos níveis de vitamina B12 (mediana= 514,4pg/mL, 391,8-761,1). Não foi observada hipo/hipercalcemia. Dezesete pacientes (73,9%) apresentaram excesso de peso, de acordo com o índice de massa corporal (IMC). Foi encontrada correlação negativa entre o peso corporal e os biomarcadores ósseos CTX, P1NP e OC (r: -0,652, p:0,003; r: -0,690, p:0,001; r: -0,668, p:0,002, respectivamente). Conclusão: Nossos dados sugerem que pacientes com GSDs hepáticas podem apresentar metabolismo ósseo alterado, mas com frequência de redução da DMO inferior ao descrito na literatura. As diferenças do nosso estudo em relação a outras coortes internacionais podem ser secundárias à menor faixa etária e ao melhor controle metabólico dos pacientes descritos aqui, além do IMC superior aos demais estudos.

2561

INJEÇÃO HIDRODINÂMICA DO SISTEMA CRISPR/CAS9 EM CAMUNDONGOS MPS II NEONATOSLUIZA DA SILVA RODRIGUES; LUISA NATALIA PIMENTEL VERA; GUILHERME BALDO
UFRGS - Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Introdução: A mucopolissacaridose tipo II (MPS II) é uma doença rara causada por mutações no gene da enzima iduronato-2-sulfatase (IDS). Seu caráter multissistêmico e progressivo é resultado do acúmulo dos glicosaminoglicanos heparan e dermatan sulfato nos lisossomos. Tendo em vista as limitações dos atuais tratamentos, o sistema CRISPR/Cas9 se apresenta como uma alternativa promissora, permitindo que o gene mutado seja corrigido. Em um trabalho anterior do grupo, o uso desse sistema em camundongos com doença similar (MPS I) levou a um aumento da atividade enzimática da alfa-L-iduronidase no soro, nos pulmões e no coração. Objetivos: Este trabalho tem o objetivo de utilizar o sistema CRISPR/Cas9 em camundongos com MPS II através de injeção hidrodinâmica e avaliar as alterações bioquímicas após o tratamento. Métodos: Plasmídeos nanoencapsulados foram administrados em camundongos MPS II (nocautes para o gene IDS, n = 5) neonatos, por meio de injeção com volume de 8% do peso corporal do animal. Os animais tratados e seus controles (MPS II não tratados, n = 3) foram eutanasiados aos seis meses de vida e os órgãos foram coletados para ensaios de atividade enzimática. A análise estatística foi realizada utilizando teste T de Student. Resultados: Os resultados parciais mostraram que, no coração, os camundongos MPS II apresentam 0,17% da atividade enzimática encontrada nos camundongos normais, enquanto os tratados apresentam 0,54%. Já nos rins, os animais MPS II apresentam 2,9% da atividade encontrada nos normais, enquanto os tratados apresentam 6,5%. Nos pulmões, os camundongos MPS II apresentam 0,29% em relação aos normais, e os tratados apresentam 0,49%. Conclusões: Tais resultados indicam um aumento considerável da atividade enzimática nesses tecidos; no entanto, por se tratarem de resultados parciais, não foi encontrada significância estatística, sendo necessário aumentar o tamanho amostral do grupo controle.

2640

HISTÓRIA NATURAL DA MARCHA NAS PARAPARESIAS ESPÁSTICAS HEREDITÁRIAS: SPASTIC-PARAPLEGIA-RATING-SCALE (SPRS) E TESTES FUNCIONAIS CRONOMETRADOS DA MARCHA

DIANA MARIA CUBILLOS ARCILA ; GUSTAVO DAVIRA MACHADO ; VALERIA FEIJÓ MARTINS ; ANNA PAULA JANNER ZANERDI; DANIELA BURGUEZ ; LAUREN HERBERTS SEHNEM; LEONARDO ALEXANDRE PEYRÉ TARTARUGA ; JONAS ALEX MORALES SAUTE

UERGS - Universidade Estadual do Rio Grande do Sul

Introdução: As paraparesias espásticas hereditárias (PEH) são um grupo heterogêneo de doenças neurodegenerativas cuja história natural é pouco conhecida. Objetivo: Avaliar a história natural das PEH através da Spastic-Paraplegia-Rating-Scale (SPRS) e de testes funcionais cronometrados (TFC) de marcha. Metodologia: Estudo transversal caso-controle, seguido de um estudo de coorte de pacientes com diagnóstico molecular confirmado de PEH com 18 meses de seguimento. Aplicamos a SPRS, os testes de caminhada de 10 metros (TC10M) e de 6 minutos (TC6MIN) e Timed-Up-and-Go (TUG) em velocidade autoselecionada (VAS) e máxima (VMáx). A impressão clínica global de melhora do paciente (PGI) foi utilizada para a definição da diferença mínima clinicamente relevante (DMCR) e o tamanho de efeito foi calculado pelo Standardized-Response-Mean (SRM). Resultados: No estudo transversal foram comparados 20 pacientes com 20 sujeitos saudáveis pareados por idade e sexo. Pacientes com PEH tiveram redução de desempenho de pelo menos duas vezes em todos os TFCs quando comparados com o grupo controle. A mediana da duração da doença na avaliação transversal foi de 17 anos (2 – 45). No estudo longitudinal completaram o seguimento de 18 meses dezesete pacientes adultos (11 SPG4, 4 SPG5 e 1 SPG7). A progressão dos diferentes instrumentos não foi estatisticamente significativa neste período (p>0,05 para todas as comparações). Houve correlação moderada entre a progressão da SPRS com o TC10M em ambas velocidades; os TFCs tiveram correlações moderadas a fortes entre si (rho=0,926-0,583; p<0,05), exceto entre as progressões de TC6MIN com TUGmax e IRL (rho=-0,385-0,402; p>0,05). Resultados similares foram obtidos analisando indivíduos com SPG4