



Poster 17. DEFEITOS CONGÉNITOS DE GLICOSILAÇÃO (CDG) EM PORTUGAL: A PONTA DO ICEBERG

Dulce Quelhas¹, G. Matthijs², J. Jaeken³, D. Sousa¹, Francisco Laranjeira¹, Lúcia Lacerda¹

¹Unidade de Bioquímica Genética, Centro de Genética Médica Jacinto de Magalhães; ²Center for Human Genetics, University of Leuven; ³Center for Metabolic Disease, University of Leuven

Introdução: Os Défices Congénitos da Glicosilação (CDG), descritos pela primeira vez em 1980 por Jaeken e seus colaboradores, são um importante grupo de doenças multissistémicas hereditárias, sendo a maioria transmitida de forma autossómica recessiva e caracterizada por uma deficiência na N- e O-glicosilação de glicoconjugados. Este grupo de patologias varia entre uma apresentação multissistémica grave a fenótipos mais suaves e, apesar de até à data terem sido descritos mais de 50 subtipos diferentes, o subtipo PMM2 - CDG, anteriormente designado como CDG Ia, permanece o mais frequente.

Material e Métodos: A investigação bioquímica inicia-se com a focagem isoelétrica (FIE) da transferrina em soro, método de referência para o diagnóstico bioquímico dos defeitos da N-glicosilação isolados, ou associados a defeitos da O-glicosilação. Perante um perfil tipo 1 da FIE da transferrina, o estudo prossegue com a sequenciação do gene *PMM2*, dado que a maioria dos doentes com um perfil tipo 1, descrita até à data, é do subtipo PMM2-CDG. Caso a sequenciação do gene *PMM2* não seja informativa, o estudo prossegue com o estudo dos oligossacáridos-PP-dolicol e sequenciação dos genes codificantes das enzimas responsáveis pelo defeito bioquímico encontrado. Perante um perfil tipo 2, é investigada a possibilidade de um defeito conjunto da N- e O-glicosilação através da focagem isoelétrica da Apo-CIII, seguida da análise dos glicanos e sequenciação dos genes codificantes das enzimas responsáveis pelo defeito bioquímico encontrado.

Resultados: De 52 doentes diagnosticados até à data, foram identificados 25 CDG-PMM2, que apresentavam um perfil tipo I da FIE da transferrina. Adicionalmente foram identificados dois doentes oriundos da região autónoma da Madeira, que também apresentavam um perfil tipo I da FIE da transferrina, mas cuja investigação revelou tratar-se de subtipos SRD5A3-CDG. Como resultado de estudo colaborativo europeu, de 11 doentes que apresentam um perfil tipo II foi obtido um diagnóstico final em 5, nomeadamente de COG1-CDG, COG4-CDG, ATP6VOA2-CDG e MAN1B1-CDG. Os casos que permanecem sem classificação de subtipo são designados como CDG-x. Continuam sem diagnóstico final 15 casos CDGx que, após exclusão de todos os subtipos conhecidos de CDG, passaram a ser objeto de abordagem “*all exome sequencing*”.

Conclusões: Apesar dos esforços despendidos na investigação dos CDG que levaram à identificação de novos defeitos moleculares, este grupo de doenças está, no entanto, presumivelmente ainda sub-diagnosticado. A abordagem analítica iniciada com a FIE da transferrina tem contribuído para procurar um défice de glicosilação na etiologia de doentes com apresentação multissistémica, especialmente em combinação com atraso psicomotor, estrabismo, atrofia do cerebelo e/ou alterações de coagulação. Adicionalmente foram também diagnosticados casos afetados, de etiologia desconhecida, e cuja apresentação clínica não era sugestiva de défice de glicosilação. As novas metodologias de sequenciação, nomeadamente as plataformas de “*Next Generation Sequencing*” e de “*All exome sequencing*” têm contribuído para a identificação de novos défices da glicosilação, e terão ainda maior importância na identificação de novos casos com apresentação clínica atípica de CDG.

Contatos: Dulce Quelhas, Unidade de Bioquímica Genética, Centro de Genética Médica Jacinto de Magalhães, CHP: dulce.quelhas@chporto.mn-saude.pt