

### 161 – INVESTIGANDO AS ATAXIAS DE INÍCIO PRECOCE: ESTUDO GENÉTICO-CLÍNICO DE 252 PACIENTES BRASILEIROS

Lourenço CM, Dantas KGF, Sobreira C, Funayama CAR, Pina-Neto JM, Marques Jr W

**Introdução:** As ataxias cerebelares recessivas (ARCA) compreendem um grupo heterogêneo de doenças caracterizadas pela apresentação clínica usualmente na primeira década de vida, sendo, portanto, também conhecidas como “ataxias de início precoce”. Recentemente, vários subgrupos de ataxias cerebelares recessivas de início precoce vêm sendo melhor delineados como as ataxias cerebelares com apraxia oculomotora e as ataxias com hipogonadismo. **Objetivos:** Apresentar a caracterização clínica, bioquímica, molecular e neurorradiológica de 252 pacientes brasileiros. **Material e Métodos:** Foram avaliados 252 pacientes acompanhados no ambulatório de Neurogenética do HCFMRP-USP por equipe composta com geneticista clínico, neurologistas e neuropediatras. No curso da investigação, foram solicitados exames bioquímicos, triagem para EIM, eletroneuromiografia, cariótipo, exame oftalmológico, audiometria, biópsia muscular e de nervo, além de neuroimagem (TC e RNM de crânio com espectroscopia), além de testes moleculares (incluindo ataxia de Friedreich, mutações do DNA mitocondrial e SCAs). **Resultados:** O diagnóstico nosológico foi estabelecido em 196 casos. Entre os principais diagnósticos, destacam-se as ataxias com apraxia oculomotora, a ataxia de Friedreich, as neurolipidoses, as mitocondriopatias, as ataxias “congênitas” e a vanishing white matter disease. Ataxias mais raras como a ARSAL, PEHO, SCAR2 também foram identificadas entre os pacientes. **Conclusão:** Em sua maioria, as ataxias de início precoce envolvem uma série intrincada de exames complementares e exige do clínico o conhecimento amplo de um grupo de doenças extremamente vasto. A análise da investigação das ataxias de início precoce serve como base para elaboração de algoritmos que beneficiariam os clínicos em sua prática, as famílias (por agilizar o diagnóstico do paciente) e o próprio sistema de saúde (por racionalizar os procedimentos e os exames complementares a serem solicitados).

E-mail do autor: charlesgenetica@gmail.com

### 162 – TOMADA DE DECISÃO E O 5-HTTLPR NO TRANSTORNO OBSESSIVO-COMPULSIVO

Rocha FF, Lage NV, Alvarenga NB, Malloy-Diniz LF, Romano-Silva MA, Marco LA, Corrêa H

**Introdução:** Diversos estudos de neuroimagem, clínicos e neuropsicológicos demonstram uma disfunção do circuito fronto-estriatal no Transtorno Obsessivo-Compulsivo (TOC), principalmente no córtex órbito-frontal (COF) e suas conexões. O processo de tomada de decisões é uma importante função cognitiva relacionada a esse circuito e tem se mostrado prejudicada em transtornos psiquiátricos. A serotonina é essencial na modulação dessa função cognitiva, além de estar relacionada à patogênese do TOC. **Objetivos:** Averiguar se o 5-HTTLPR, um polimorfismo da região promotora do gene que codifica o transportador da serotonina, está relacionado à tomada de decisões no TOC. **Material e métodos:** Noventa e um pacientes com TOC (DSM-IV) foram submetidos à avaliação de inteligência (Matrizes Progressivas de Raven) e averiguação da tomada de decisões pelo Iowa Gambling Test, um instrumento neuropsicológico reconhecido mundialmente e que já apresenta versão validade para o Brasil. Após a extração de DNA, os genótipos foram obtidos por ensaios TaqMan e os produtos das reações de PCR foram analisados em equipamento de PCR em tempo real. A análise estatística foi realizada pelo programa SPSS v. 15.0. O nível de significância foi de 0.05. **Resultados:** As amostras estavam em equilíbrio de Hardy-Weinberg. Pacientes com alelo La mostraram desempenho melhor no IGT ( $p < 0.01$ ). **Conclusões:** Apesar de estudos recentes terem mostrado que o alelo La confere risco para o desenvolvimento do TOC, os alelos S e Lg estão associados à redução da substância cinzenta na região límbica, prejudicando, provavelmente, suas conexões com o COF e, conseqüentemente, prejudicando o desempenho no teste. Uma melhor compreensão da relevância do 5-HTTLPR e da disfunção no circuito fronto-estriatal pode contribuir no entendimento da fisiopatologia do TOC, determinando grupos mais homogêneos de pacientes possibilitando achados genéticos mais consistentes.

E-mail do autor: fil\_bh@yahoo.com.br

### **163 – TRIAGEM MOLECULAR DE DUAS MUTAÇÕES FREQUENTES NO GENE GLICOCEREBROSIDASE (GBA) EM PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON: DADOS PRELIMINARES**

Amaral CEM, Lopes P, Pinheiro A, Barros T, Ferreira J, Moreira K, Cavalcante F, Costa E, Jardim L, Silva LCS

**Introdução:** A Doença de Parkinson (DP) é uma enfermidade neurodegenerativa decorrente da perda de neurônios dopaminérgicos na substância negra, principalmente, e em outras regiões cerebrais. Caracteriza-se clinicamente por tremor, rigidez, bradicinesia e instabilidade postural. Recentemente, o campo da genética da DP tem recebido atenção especial, graças à descoberta de vários genes associados ao desenvolvimento da doença. Um fator de risco genético recentemente descrito é a presença de mutações no gene da glicocerebrosidase (GBA). Observações clínicas, neuropatológicas e estudos genéticos na última década têm mostrado fortes evidências de que mutações no gene GBA causadora da doença de Gaucher (DG) podem apresentar associação com o desenvolvimento de quadros de parkinsonismo eou DP. **Objetivo:** Verificar a presença das mutações N370S e L444P no gene GBA em pacientes com DP. **Material e método:** A amostra foi composta por 50 pacientes com diagnóstico de DP tratados em Hospitais de referência e inscritos na Associação Paraense de Pacientes com DP. As mutações estão sendo analisadas através da técnica PCR-RFLP, utilizando as enzimas de restrição XhoI e NciI para as mutações N370S e L444P, respectivamente. **Resultados:** Até o momento foram analisados 29 pacientes para a mutação L444P no gene GBA e não foi detectada essa mutação em nenhum dos pacientes analisados. **Conclusão:** Em relação à associação entre mutações no gene GBA e DP, dois estudos brasileiros demonstraram uma frequência de 3% em heterozigose para as mutações (N370S e L444P) no gene GBA. Nosso estudo, em fase inicial, não encontrou a mutação L444P nos pacientes até agora analisados. No entanto, um estudo prévio, feito nesses pacientes através do seqüenciamento do DNA demonstrou a presença da mutação Rec[1263del55;1342G>C], em heterozigose em um paciente com DP. O próximo passo é investigar a presença da mutação N370S na amostra de pacientes com DP.

E-mail do autor: arlosamaral23@hotmail.com

### **164 – GENES NUCLEARES QUE INTERFEREM NA ESTABILIDADE DO DNA MITOCONDRIAL – IDENTIFICAÇÃO DE MUTAÇÕES NOS GENES POLG E TK2 EM PACIENTES BRASILEIROS**

Giannetti JG, Camargos ST, Santos HH, Cardoso FE, Leão LL, Aguiar MJB, Dimauro S

**Introdução:** Algumas doenças mitocondriais são causadas por mutações em genes que interferem na estabilidade do DNA mitocondrial (DNAMit). O gene da polimerase gama (POLG) está associado a deleções múltiplas do DNAMit com herança autossômica dominante (AD) ou recessiva (AR) e fenótipos variados tais como oftalmoparesia externa progressiva (PEO) isolada; neuropatia sensitiva, ataxia, disartria e oftalmoparesia (SANDO), entre outros. O gene da timidino quinase 2 (TK2) associa-se a depleção do DNAMit e fenótipo miopático puro. O objetivo deste estudo é descrever três casos de pacientes com mutações nos genes POLG e TK2. **Relatos de casos:** Caso 1: paciente de 33 anos, com PEO, parkinsonismo, neuropatia periférica sensitiva e demência. A biópsia muscular revelou fibras vermelho rasgadas, SDH positivas e COX negativas. A análise por Southern Blot identificou deleções múltiplas do DNAMit. O sequenciamento do gene POLG revelou a mutação C13906T no exon 18, em homozigose. Caso 2: adulto de 24 anos, com SANDO. PCR longo mostrou deleções múltiplas do DNAMit. O sequenciamento do gene POLG identificou a mutação G2243C, em homozigose. Caso 3: criança de 4 anos, com fraqueza muscular progressiva, sem PEO. A dosagem de CK mostrou-se elevada. A biópsia muscular revelou fibras vermelho rasgadas, SDH positivas e COX negativas. Identificou-se 80% de depleção do DNAMit através de real time PCR. O sequenciamento do gene TK2 revelou a mutação C712A no exon 5, em homozigose. **Discussão:** A mutação C13906T no gene POLG foi previamente descrita em um paciente com PEO isolada e herança AD. Em nosso paciente, que apresentava um fenótipo complexo e estudo familiar mostrou herança AR. A mutação G2243C foi previamente descrita em pacientes com SANDO assim como em nosso estudo. As mutações no gene TK2 associam-se a altos níveis de CK e miopatia pura, sendo o éxon 5 um hot spot neste gene.

E-mail do autor: gurgelju@yahoo.com.br

### 165 – LEUCOENCEFALOPATIA COM CISTOS E CALCIFICAÇÕES (LCC) – RELATO DE CASO

Barbosa MCF, Santos HH, Siqueira CM, Giannetti AV, Lara MT, Leão LL, Aguiar MJB, Giannetti JG

**Introdução:** A leucoencefalopatia com cistos e calcificações (LCC) é uma doença rara com provável herança autossômica recessiva. Sua fisiopatologia ainda é desconhecida; porém há indícios de uma angiopatia proliferativa acometendo o sistema nervoso e a retina. O início dos sintomas é variável, ocorrendo em lactentes, crianças ou adolescentes. Seu curso é lentamente progressivo e o principais sintomas são o comprometimento do trato piramidal, ataxia cerebelar, crises epiléticas e declínio cognitivo associado a retinopatia de Coats. Sinais de hipertensão intracraniana devido o crescimento dos cistos podem ocorrer, sendo necessária a abordagem cirúrgica. **Objetivo:** Relatar o caso de paciente com LCC e retinopatia de Coats que evoluiu síndrome bulbar devido ao crescimento de cisto em tronco encefálico. **Relato do Caso:** Trata-se de paciente filho de pais não consangüíneos. Nasceu de parto cesáreo devido a CIUR, 34/35 semanas. Nasceu bem, PN: 1460 g. USTF: normal. Evolui com hipotonia e atraso motor no primeiro ano de vida. Com um ano de idade foi notada dificuldade visual. Avaliação oftalmológica: retinopatia de Coats. Aos 2 anos iniciou com distúrbio de equilíbrio, dificuldade de marcha, associado a disfonia e disfagia. TC de crânio: calcificações grosseiras em núcleos da base e região subcortical parietal bilateralmente, associadas a cistos intraventriculares e em tronco encefálico. RM de encéfalo: leucoencefalopatia associada a lesões císticas e calcificações em núcleos da base e tronco encefálico. O paciente foi encaminhado para abordagem neurocirúrgica das lesões císticas. **Conclusão:** A LCC é uma forma rara de leucoencefalopatia, de caráter lentamente progressiva. No entanto, o crescimento dos cistos podem levar a uma sintomatologia aguda ou subaguda, sendo necessária uma abordagem cirúrgica.

E-mail do autor: mcarol7@gmail.com

### 166 – DISTROFIA TORÁCICA ASFIXIANTE ASSOCIADA A DISFUNÇÃO MITOCONDRIAL – RELATO DE CASO

Santos HH, Barbosa MCF, Rocha W, Concentino ELC, Leão LL, Aguiar MJB, Giannetti JG

**Introdução:** A distrofia torácica asfixiante (ATD) ou síndrome de Jeune caracteriza-se por caixa torácica pequena, estreita e alongada com alterações de costelas, e consequente hipoplasia pulmonar. Há relato de envolvimento hepático, renal e retinopatia. São descritas duas formas da doença, ATD1 ligada ao cromossomo 15q13, cujo gene não foi identificado e a forma ATD2, ligada ao cromossomo 3q24-q26, associada a mutações no gene IFT8. Até o presente momento, não há relato de envolvimento do tecido muscular esquelético com proliferação mitocondrial. O objetivo deste trabalho é descrever o caso de um paciente com síndrome de Jeune, submetido à biópsia muscular que revelou intensa proliferação mitocondrial. **Relato de Caso:** Trata-se de paciente com 7 meses de idade, sexo feminino, filha de pais consanguíneos. Gravidez sem intercorrências, parto cesáreo. Nasceu bem, porém mostrou-se hipotônica e evoluiu com dificuldade respiratória necessitando uso de oxigênio. Radiografia de tórax mostrava tórax em sino, costelas horizontalizadas com aumento das junções condro-costais. A dosagem de CK mostrou-se normal e a eletroneuromiografia revelou padrão miopático. A ressonância nuclear magnética de encéfalo mostrou-se normal. Realizado biópsia muscular que revelou acentuada proliferação mitocondrial no Tricrômico de Gomori modificado, granulação grosseira no SDH, fibras COX positivas e proporção adequada de fibras tipo I/II. **Conclusão:** A síndrome de Jeune apresenta heterogeneidade genética com descrição de duas formas diferentes (ATD1 e ATD2). Na literatura, não há descrição de casos com disfunção mitocondrial. Portanto, o encontro de proliferação mitocondrial em nosso paciente é um dado que precisa ser melhor esclarecido, pois pode representar um envolvimento primário da cadeia respiratória mitocondrial ou, somente, um evento secundário.

E-mail do autor: helenahollanda@gmail.com

## **167 – TESTES PREDITIVOS PARA DOENÇAS NEUROGENÉTICAS E O PERFIL DOS CANDIDATOS, NO SUL DO BRASIL**

Rodrigues CSM, Faccini LS, Pereira MLS, Prieb R, Jardim LB

*Hospital de Clínicas de Porto Alegre*

Testes preditivos para doenças neurogenéticas são realizados desde 1998 no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, seguindo recomendações da OMS. Descreve-se o perfil das pessoas que buscam o teste e verificaram-se níveis de depressão e ansiedade das que realizaram avaliação psicológica (AP). Os indivíduos em risco de 50%, que buscaram voluntariamente o teste foram incluídos. Variáveis prognósticas (sexo, idade, número de filhos) e desfechos (BDI e BAI) foram analisadas através de testes t, Mann-Whitney e de qui-quadrado, para um p de 0,05. Entre 1998 e 2008, 183 pessoas (126 mulheres) buscaram informação sobre testes para a doença de Machado Joseph (DMJ) (78,7%), doença de Huntington (11,5%), PAF (2,7%) e outras SCAS (3,1%). Idade, estado civil e existência de prole não diferiram entre os gêneros. As AP não revelaram diferenças entre sexos. Os escores BDI detectaram 9 indivíduos com depressão leve, 4 com moderada e 6 com depressão grave. Todos os 10 indivíduos com escores moderados/graves estavam em risco para a DMJ; eles não diferiram dos demais quanto à coleta, idade, estado civil e existência de prole. Os escores BAI se correlacionaram positivamente com os escores BDI ( $r = 0,61$ ,  $p < 0,0001$ ). Em nossa população o teste não parece ter função de contenção da doença pela transmissão vertical, pois 67,5% das pessoas possuíam filhos quando vieram ao programa. Todas foram encaminhadas para AP: mas só 55,2% completaram as consultas psicológicas. Sexo parece ter sido o fator principal na continuação em direção à coleta (maioria mulheres); o mesmo não se pode dizer quanto à idade, estado civil e níveis de depressão. Finalmente, parece que o estado de risco para DMJ confere aumento nas chances de o sujeito se deprimir. Essa tendência está de acordo com a prevalência de escores altos de manifestações depressivas. Nossos resultados confirmam que, com a não diretividade, os indivíduos ficaram à vontade para desistir da avaliação, principalmente nos primeiros estágios do processo. Revelaram que a principal motivação da testagem, entre nós, não deverá ser a decisão quanto a ter filhos, pois a maioria dos casos já tinha prole ao buscar avaliação.

## **168 – NEURODEGENERAÇÃO COM ACÚMULO CEREBRAL DE FERRO (NBIA): ESTUDO GENÉTICO-CLÍNICO, LABORATORIAL E NEURORRADIOLÓGICO**

Baratela WAR, Garcia DF, Lourenço CM

**Introdução:** A síndrome de Hallervorden-Spatz (HS) é uma afecção neurodegenerativa caracterizada por distúrbios de deposição do ferro nos globos pálidos e substância negra e perda neuronal. Atualmente, o termo NBIA (Neurodegeneração com acúmulo cerebral de ferro) vem sendo preferencialmente utilizado para se referir a HS, englobando também outros fenótipos em que os sintomas cerebelares são proeminentes e nos quais há deposição de material paramagnético sem o sinal clássico do olho de tigre. Estes casos possuem mutação no gene PLA2G6, ao contrário do HS, causado por mutações no gene PKAN2. Outras síndromes que pertencem ao grupo da NBIA são a aceruloplasminemia, e a neuroferritinopatia. **Objetivos:** Descrever nove casos de NBIA, procurando apresentar dados relevantes da história clínica e da investigação complementar. **Material/Métodos:** Foram avaliados 9 pacientes e solicitados testes bioquímicos e moleculares, eletroneuromiografia, exame oftalmológico, audiometria, teste de instabilidade cromossômica, e neuroimagem (RNM de crânio). **Resultados:** Entre os 09 pacientes avaliados, quatro possuíam quadro clínico de distonia proeminentemente, enquanto nos demais os sinais cerebelares e/ou piramidais eram mais importantes. Consangüinidade só foi observada em um caso. Início dos sintomas se deu após os 20 anos de idade em 6 pacientes. RNM de encéfalo de todos os pacientes evidenciou sinais de deposição de substância paramagnética no globo pálido e substância negra, em alguns foi notável também a atrofia cerebelar e de tronco. **Conclusões:** A história clínica, associada aos exames complementares, permite o diagnóstico de NBIA. O exame de neuroimagem sugere que a presença do “eye of tiger” esteja associado às mutações no PKAN2, embora haja casos sem o sinal neurorradiológico clássico com mutações nesse gene. A presença de síndrome extrapiramidal, associada ou não a sinais cerebelares, deve levar o clínico a investigar esse grupo de doenças, colocando-as em seu diagnóstico diferencial.

E-mail do autor: warbaratela@gmail.com

## 169 – FENÓTIPO DE SÍNDROME DE ANGELMAN – ESTUDO MOLECULAR COMPATÍVEL COM SÍNDROME DE PRADER WILLI

Lima JS, Leão LL, Aguiar MJB, Varela MC, Koiffmann CP, Lara MT, Giannetti JG

**Introdução:** Síndrome de Prader-Willi (SPW) e Angelman (SA) são doenças genéticas causadas por perda de imprinting paterno ou materno, respectivamente, na região 15q11-q13. A SPW é caracterizada por hipotonia, hiperfagia, obesidade, baixa estatura, hipogonadismo, mãos e pés pequenos e retardo mental. Já a AS, por retardo mental e motor, ausência da fala, ataxia, microcefalia, epilepsia e riso imotivado. Aproximadamente 20% casos de PWS ocorrem por dissomia uniparental (UPD) materna, 75% por deleção de novo de origem paterna, 5% por alteração estrutural do cromossomo 15 e 1% por microdeleção no centro de imprinting. **Relato de caso:** Relatamos os casos de T.B.S. e V.B.S., sexo feminino, 7 anos, gêmeas monozigóticas, filhas de casal jovem, saudável, não consanguíneo, sem história familiar de doenças genéticas. Foram atendidas no ambulatório de Neurogenética do Hospital das Clínicas da UFMG, com aproximadamente 1 mês de vida, história de hipotonia global congênita e dificuldade de deglutição. Sugeriu-se a hipótese de SPW. Realizou-se triagem metabólica, CK e cariótipo, todos normais. As pacientes evoluíram com atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, microcefalia, estrabismo, movimentos estereotipados e dismorfismos compatíveis com Síndrome de Angelman. A ressonância nuclear magnética do encéfalo mostrou discreta assimetria de ventrículos laterais e discreta hipotrofia de hipocampus. Uma delas mostrou, ainda, hipotrofia de pedúnculos cerebelares e ponte. O EEG mostrou desorganização da atividade de base e surtos de onda lenta de projeção difusa, compondo pontas-ondas irregulares. O estudo de metilação do DNA das pacientes e progenitores foi compatível com SPW por deleção paterna em 2 amostras distintas. **Conclusão:** As pacientes apresentam fenótipo de SA com poucas superposições com a SPW apesar do exame molecular ser compatível com a última. Até o momento, só foram descritos casos com fenótipo de SPW e alterações moleculares compatíveis com SA.

E-mail do autor: jozielelima@yahoo.com.br