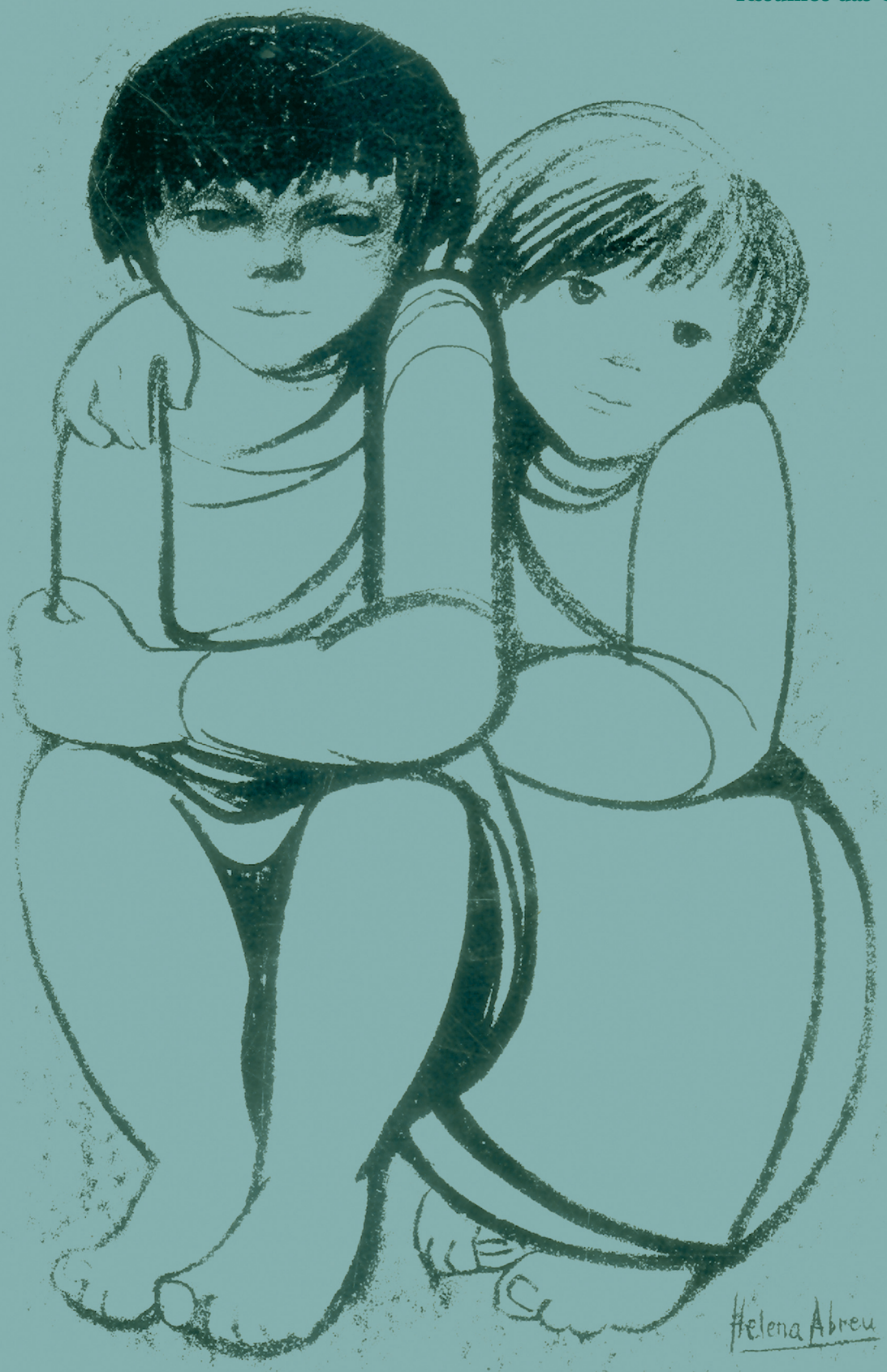
NASCER E CRESCER

Revista de Pediatria do Centro Hospitalar do Porto

Suplemento I
2016

XLV Conferências de Genética Doutor Jacinto Magalhães

Resumos das Comunicações

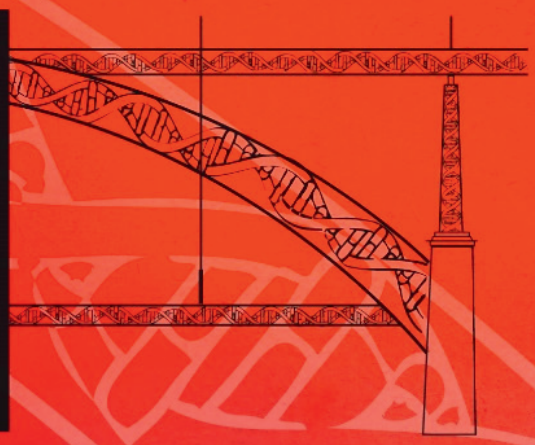


XLV Conferências de Genética
Doutor Jacinto Magalhães

26 FEVEREIRO DE 2016

" GENÉTICA CARDIOVASCULAR: DA CLÍNICA AO LABORATÓRIO "

CGM
Centro de Genética Médica
Doutor Jacinto Magalhães



- **Síndromes Genéticos Associados a Doença Cardíaca**
- **Cardiomiopatias**
- **Doenças Metabólicas com Envolvimento Cardíaco**
- **Farmacogenética na Doença Cardiovascular**

ORGANIZAÇÃO Centro de Genética Médica Doutor Jacinto Magalhães | Centro Hospitalar do Porto
INFORMAÇÕES http://www.confgenetjacintomagalhaes.org

GOVERNO DE PORTUGAL
centro hospitalar do Porto

NASCER E CRESCER

Ano | Year | 2016 **Volume |** XXV **Número | Number |** Suplemento I

Diretora | Editor-in-Chief | Sílvia Álvares; **Diretor Adjunto | Associated Editor |** Rui Chorão; **Diretora Executiva | Executive Editor |** Luísa Lobato

Presidente do Conselho de Administração do Centro Hospitalar do Porto | Director | Paulo Barbosa

Corpo Redatorial | Editorial Board

Ana Rita Araújo, ULSAM
Armando Pinto, IPOPFG
António Tomé, CHP, ICBAS-UP
Artur Alegria, CHP
Benedita Bianchi de Aguiar, CHEDV
Braga da Cunha, CHTS
Carmen Carvalho, CHP
Cláudia Pedrosa, CHVNG/E
Cláudia Tavares, CHAA
Conceição Mota, CHP
Cristina Rocha, CHEDV
Fátima Pinto, ACES Porto Ocidental
Filipa Balona, HB
Gustavo Rocha, CHSJ
Helena Sá Couto, HPH/ULSM
João Barreira, CHSJ
Jorge Braga, CHP, ICBAS-UP
José Manuel Pereira, CHP, ESTSP
José Lopes dos Santos, CHP
Laura Marques, CHP, ICBAS-UP
Margarida Guedes, CHP, ICBAS-UP
Maria Sameiro Faria, CHP
Vasco Lavrador, H Privado de Alfena, Valongo

Editores especializados | Section Editors

Artigo Recomendado | Recommended Article – Helena Mansilha, CHP; Maria do Carmo Santos, CHP

Perspetivas Atuais em Bioética | Current Perspectives in Bioethics – Natália Teles, CGMJM, FMUP

Pediatria Baseada na Evidência | Evidence based Pediatrics – Luís Filipe Azevedo, FMUP; Altamiro da Costa Pereira, FMUP

A Cardiologia Pediátrica na Prática Clínica | Pediatric Cardiology in Clinical Practice – António Marinho, CHUC; Fátima Pinto, HSM/CHLC; Maria Ana Sampaio, HCV; Maria João Baptista, CHSJ, ECS-UM; Paula Martins, HPCM/CHUC, Rui Anjos, HSC/CHLO; Sílvia Álvares, CHP

Ciclo de Pediatria Inter-Hospitalar do Norte | Pediatric inter-hospitalar meeting – António Fonseca, HSMM; Armando Pinto, IPOPFG; Carla Moreira, HB; Carmen Carvalho, CHP; Fátima Santos, CHVNG/E; Inês Azevedo, CHSJ, FMUP; Isolina Aguiar, CHAA; Joaquim Cunha, CHTS; Rosa Lima, CHP; Sandra Ramos, CHPVVC; Sofia Aroso, HPH/ULSM; Sónia Carvalho, CHMA; Susana Tavares, CHEDV

Caso Dermatológico | Dermatology Case – Manuela Selores, CHP, ICBAS-UP; Susana Machado, CHP

Caso Eletroencefalográfico | Electroencephalographic Case – Rui Chorão, CHP

Caso Estomatológico | Stomatological Case – José Amorim, CHP

Caso Radiológico | Radiology Case – Filipe Macedo, HCUF

Genes, Crianças e Pediatras | Genes, Children and Pediatricians – Esmeralda Martins, CHP, ICBAS-UP; Gabriela Soares, CGMJM

Educação Científica | Scientific Education – Margarida Lima, CHP, ICBAS-UP

Pequenas Histórias | Short Stories – Margarida Guedes, CHP, ICBAS-UP

Conselho Científico | Scientific Board

Alberto Caldas Afonso, CHP, ICBAS-UP, Porto
Almerinda Pereira, ECS-UM, HB, Braga
Ana Ramos, CHP, Porto
Antonio José Aguilar Fernández, HUMI, Las Palmas
António Tomé, CHP, ICBAS-UP, Porto
António Martins da Silva, CHP e ICBAS/UP, Porto
Braga da Cunha, CHTS, Penafiel
Cidade Rodrigues, CHP, ICBAS-UP, Porto
Cleonice Mota, FM - UFMG, Belo Horizonte
Conceição Casanova, CHPVVC, Póvoa de Varzim
Eurico Gaspar, CHTMAD, Vila Real
Fátima Carvalho, CHP
Fátima Praça, CHVNG/E, Vila Nova de Gaia
Gonçalves Oliveira, CHMA, Famalicão
Goreti Lobarinhas, HSSM Barcelos
Helena Jardim, CHP, ICBAS-UP, Porto
Hercília Guimarães, CHSJ, FMUP, Porto
Herculano Rocha, CHP, Porto
Idalina Maciel, ULSAM, Viana do Castelo
Ines Lopes, CHVNG/E, Vila Nova de Gaia
Jorge Braga, CHP, ICBAS-UP, Porto
José Carlos Areias, CHCJ, FMUP, Porto
José Cidrais Rodrigues, HPN/ULSM, Matosinhos
Lopes dos Santos, HPH/ULSM, Matosinhos
Luís Almeida Santos, CHSJ, FMUP, Porto
Manuel Salgado, HPCM/CHUC, Coimbra
Manuela Selores, CHP, ICBAS-UP, Porto
Marcelo Fonseca, ULSM, Matosinhos
Margarida Lima, CHP, ICBAS/UP, Porto
Maria Augusta Areias, HPBN, Porto
Norberto Estevinho, HPP, Porto
Óscar Vaz, ULSN, Mirandela
Paula Cristina Ferreira, CHP, Porto
Paula Soares, CHP, Porto
Pedro Freitas, CHAA, Guimarães
Ricardo Costa, CHCB, FCS-UBI, Covilhã
Rosa Amorim, CHP, Porto
Rui Carrapato, CHEDV, Santa Maria da Feira
Teresa Temudo, CHP, ICBAS-UP, Porto

Consultora de Epidemiologia e de Bioestatistica | | Advisor of Epidemiology and Biostatistics

Maria José Bento, IPOPF

Assessores Editoriais | Editorial Assistants

Andrea Buschbeck

Publicação trimestral resumida e indexada por | | Quarterly Publication, indexed and summarized by

Catálogo LATINDEX
EMBASE / Excerpta Médica
Index das Revistas Médicas Portuguesas
Scopus
Repositório Científico do CHP – http://repositorio.chporto.pt
SciELO
SARC – Serviço de Alojamento de Revistas Científicas
http://revistas.rcaap.pt/nascercrescer

Design gráfico | Graphic Designer

bmais comunicação

Execução gráfica e paginação | Graphic execution and layout

Papelmunde, SMG, Lda
Vila Nova de Famalicão

ISSN

0872-0754

Depósito legal | Legal deposit

4346/91

Propriedade, Edição e Administração / Publisher

Departamento de Ensino, Formação e Investigação
Centro Hospitalar do Porto
Largo do Prof. Abel Salazar – 4099-001 Porto
Telefone | Phone: (+351) 222 077 500; fax: (+351) 222 082 166
Telemóvel | Mobile Phone: (+351) 915 676 516
nascerecrescer@chporto.min-saude.pt

CGMJM, Centro de Genética Médica Dr. Jacinto Magalhães; CHAA, Centro Hospitalar do Alto Ave; CHCB, Centro Hospitalar da Cova da Beira; CHEDV, Centro Hospitalar de Entre Douro e Vouga; CHMA, Centro Hospitalar do Médio Ave; CHP, Centro Hospitalar do Porto; CHPVVC, Centro Hospitalar da Póvoa de Varzim - Vila do Conde; CHSJ, Centro Hospitalar de São João; CHTMAD, Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro; CHTS, Centro Hospitalar do Tâmega e Sousa; CHUC, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra; CHVNG/E, Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho; DEFI, Departamento de Ensino, Formação e Investigação; ECS-UM, Escola de Ciências da Saúde, Universidade do Minho; FCS-UBI, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade da Beira Interior; FM-UFMG, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais; FMUP, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; HB, Hospital de Braga; HCUF, Hospital da CUF; HCV, Hospital Cruz Vermelha; HPBN, Hospital Privado da Boa Nova; HPCM/CHUC, Hospital Pediátrico Carmona da Mota; HPH/ULSM, Hospital Pedro Hispano/Unidade Local de Saúde Matosinhos; HPP, Hospitais Privados de Portugal; HSC/CHLO, Hospital de Santa Cruz/Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental; HSM/CHLC, Hospital de Santa Marta/Centro Hospitalar de Lisboa Central; HSMM, Hospital Santa Maria Maior; HUMI, Hospital Universitario Materno Infantil de Canarias, Las Palmas; ICBAS/UP, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto; IPOPFG, Instituto Português de Oncologia do Porto, Francisco Gentil; ULSAM, Unidade Local de Saúde do Alto Minho; ULSN, Unidade Local de Saúde do Nordeste.

Resumo das Comunicações

"Genética Cardiovascular: da Clínica ao Laboratório"
Porto, 26 Fevereiro 2016

Comissão Organizadora I *Organizing Committee*
Cristina Candeias
Dulce Quelhas
Francisco Laranjeira
Gabriela Soares
Isabel Marques
Manuela Mota Freitas
Márcia Oliveira

Comissão Científica I *Scientific Committee*
Ana Fortuna
Lúcia Lacerda
Luísa Lobato
Natália Oliva Teles
Paula Jorge
Rosário Santos
Severo Torres
Sílvia Álvares

Apoio Informático e Secretariado | *Secretariat*
Paula Machado

Colaboração logística I *Local Support*
CGMJM/CHP, DEFI/CHP e APOFEN

REPÚBLICA PORTUGUESA
SAÚDE

centro hospitalar do Porto

ademi

Contactos I *Contacts*
info@confgenetjacintomagalhaes.org
Tel: 226 070 351 • Fax: 226 070 399

Local I *Venue*
Auditório Prof. Doutor Alexandre Moreira, CHP

Secretariado Local | *Local Secretariat*
M. Filomena Vilela
Paula Machado

Index – Índice

Invited speakers – Comunicações por convite

Síndromes Genéticos Associados A Doença Cardíaca | Genetic Syndromes Associated With Cardiac Disease

CC-01 Interação gene-ambiente nos defeitos cardíacos congénitos . . . S06
CC-02 Síndrome de Marfan . . . S07
CC-03 Síndrome De Noonan . . . S07
CC-04 Síndrome Velocardiofacial: abordagem laboratorial . . . S08

Cardiomiopatias | Cardiomyopathies

CC-05 A visão do Cardiologista . . . S08
CC-06 A perspetiva do laboratório . . . S09
CC-07 Aconselhamento genético e orientação de famílias com Cardiomiopatias . . . S09

Farmacogenética: Implicações Na Doença Cardiovascular | Pharmacogenetics: Implications In Cardiovascular Disorders

CC-08 Clinical application of Pharmacogenetics into Cardiology . . . S10

Doenças Metabólicas Com Envolvimento Cardíaco | Metabolic Diseases With Cardiac Involvement

CC-09 A visão do Cardiologista . . . S10
CC-10 A perspetiva do laboratório . . . S11

Oral communication – Comunicação oral

CO-01 Síndrome da deleção 22q11.2, a propósito de um caso clínico . . . S12
CO-02 Brugada syndrome: a 9 year retrospective analysis . . . S13
CO-03 Fabry disease in Portugal – insights from the male patients . . . S13
CO-04 Doenças raras do metabolismo em doentes com não compactação do ventrículo esquerdo . . . S14
CO-05 A novel missense mutation in the alpha-tropomyosin (*TPM1*) gene in a family affected with hypertrophic cardiomyopathy . . . S15
CO-06 Arrhythmic risk and genetic variations in dilated cardiomyopathy patients . . . S16

Poster abstracts – Resumos de posters

P-01 Doença de Fabry . . . S17
P-02 Progressão da miocardiopatia de Fabry em doentes sob terapêutica de substituição enzimática: como prever a resposta ao tratamento? . . . S17
P-03 Clinical and prognostic profile of patients with dilated cardiomyopathy caused by mutations in MYBPC3 gene . . . S18
P-04 Conhecimento sobre o Síndrome de Marfan . . . S19
P-05 The clinical and neurocognitive features of DiGeorge Syndrome patients of Centro de Genética Médica Doutor Jacinto Magalhães . . . S20
P-06 Homocistinúria Clássica - Doença muito rara em Portugal com risco trombótico associado . . . S21
P-07 Prevalência Da Fibrose Quística Em Portugal: Comparação Com Outros Países Da Europa . . . S22
P-08 Rastreio Neonatal de Hemoglobinopatias: implementação e resultados preliminares . . . S23
P-09 Síndrome de Potocki-Lupski: Microduplicação 17p11.2 e Anomalias Cardíacas . . . S23
P-10 3p Deletion Syndrome and Congenital Heart Disease: Case report . . . S24
P-11 Síndrome de DiGeorge/Velocardiofacial: resultados do Laboratório de Citogenética do CGMJM por Técnicas de FISH e MLPA . . . S24
P-12 Fragile X syndrome mosaic cases presenting normal-sized alleles: how many are we missing? . . . S25
P-13 15q13.3 deletion syndrome: a case report . . . S25
P-14 Portuguese casuistic of mucopolysaccharidoses with cardiac manifestations . . . S26
P-15 The influence of cryopreservation in sperm DNA damage . . . S27
P-16 DNA damage and repair in abortion products . . . S28
P-17 Citogenética de Próxima Geração: Implementação e primeiros resultados em Portugal . . . S29

Author index – Índice remissivo . . . S30
Sponsors and exhibitors – Apoios e expositores . . . S31

Invited speakers
Comunicações por convite

CC-01

GENE-ENVIRONMENT INTERACTION IN CONGENITAL HEART DEFECTS

W.S. Kerstjens-Frederikse
Department of Genetics, University of Groningen, University Medical Center, the Netherlands
w.s.kerstjens@umcg.nl

Each year one million children are born with a congenital heart defect (CHD) worldwide. Monogenic or chromosomal variations (partially) explain the CHD in some children, however, the etiology of most CHDs is complex and unclear. The interplay of genetic variants, regulating elements and environmental factors ultimately determine the development of the heart. The picture is far from complete, but some key players reported in the literature will be highlighted.

Fetal cholesterol biosynthesis is well known to affect cardiac development, as can be concluded from the occurrence of heart defects in 50% of patients with Smith-Lemli-Opitz syndrome, caused by mutations in the *DHCR7* gene. Maternal cholesterol, however, is hypothesized also to play a key role in early fetal cardiac development.[1] Maternal lifestyle factors may therefore affect the prevalence of congenital heart defects. The interaction of genetic variants in the folate pathway with maternal lifestyle factors is also associated with CHDs. Smoking of cigarettes and obesity in combination with specific polymorphisms are associated with CHD in the offspring.[2]

The serotonin pathway, and controversies about the association of maternal SSRI's with CHDs will be discussed.[3,4,5] The role of placental transporters like P-glycoprotein might explain the differences in the reported teratogenic effects of several drugs.[6]

The report of *de novo* mutations in chromatin-modifying genes in patients with non-familial heart defects suggests that environmental factors might also perturb these pathways.[7]

REFERENCES

1. Baardman ME, Kerstjens-Frederikse WS, Berger RM, Bakker MK, Hofstra RM, Plösch T. Biol Reprod. 2013; 88:24.
2. Tang X, Nick TG, Cleves MA, Erickson SW, Li M, Li J, et al. PLoS One. 2014; 9:e108903.
3. Bakker MK, Kerstjens-Frederikse WS, Buys CH, de Walle HE, de Jong-van den Berg LT. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2010; 88:94-100.
4. Huybrechts KF, Palmsten K, Avorn J, Cohen LS, Holmes LB, Franklin JM, et al. N Engl J Med. 2014; 370:2397-407.
5. Wemakor A, Casson K, Garne E, Bakker M, Addor MC, Arriola L, et al. Eur J Epidemiol. 2015; 30:1187-98.
6. Daud AN, Bergman JE, Bakker MK, Wang H, Kerstjens-Frederikse WS, de Walle HE, et al. Drug Saf. 2015; 38:651-9.
7. Zaidi S, Choi M, Wakimoto H, Ma L, Jiang J, Overton JD, et al. Nature. 2013; 498:220-3

CC-02

SÍNDROME DE MARFAN

Margarida Venâncio
Serviço de Genética Médica, Hospital Pediátrico, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra
Serviço de Genética, Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Coimbra
m.venancio@chuc.min-saude-pt

A Síndrome de Marfan (MIM#154700) é uma doença autossómica dominante do tecido conjuntivo com uma prevalência de 1 em 5.000-10.000 recém-nascidos. Resulta de mutações no gene *FBN1*, que codifica a fibrilina-1, um componente importante das microfibrilas da matriz extracelular.

Trata-se de uma doença multissistémica, cujas principais manifestações ocorrem a nível esquelético, ocular e cardíaco, consistindo este último a maior causa de morbimortalidade desta patologia.

Pela sua grande variabilidade fenotípica e por algumas manifestações terem uma penetrância dependente da idade, o diagnóstico nem sempre é simples, sobretudo em crianças e adolescentes. Assim, foram sendo definidos vários critérios de diagnóstico (Berlin (1986), Ghent (1996) e Ghent revistos (2010)) com o intuito de facilitar o diagnóstico clínico. Em 2010, a revisão dos critérios de Ghent veio dar maior ênfase ao envolvimento cardíaco (dilatação/dissecção da raiz da aorta), ocular (*ectopia lentis*) e ao estudo molecular. Propuseram-se a agilizar e facilitar o diagnóstico clínico, assim como, melhorar o diagnóstico diferencial com outras entidades relacionadas com a Síndrome de Marfan.

Um diagnóstico precoce é crucial para melhorar o prognóstico, adequar o acompanhamento e vigilância destes doentes e instituir medidas profiláticas e terapêuticas. O acompanhamento dos doentes com Síndrome de Marfan deverá ser multidisciplinar, envolvendo, entre outros, cardiologistas, oftalmologistas e ortopedistas. Para além do impacto no próprio, são também óbvias as repercussões no aconselhamento genético da sua família.

CC-03

SÍNDROME DE NOONAN

Natalyia Tkachenko
Serviço de Genética Médica, Centro de Genética Médica Doutor Jacinto Magalhães, Centro Hospitalar do Porto, Porto
natalia.tkachenko@chporto.min-saude.pt

O Síndrome de Noonan (SN, OMIM 163950) é uma doença genética autossómica dominante relativamente comum, clinicamente variável e molecularmente heterogénea.

A prevalência do SN é cerca de 1:1000-1:2500 nados vivos, afetando igualmente ambos os sexos. Caracteriza-se por baixa estatura pós-natal, cardiopatia congénita e dismorfia facial distinta que varia com a idade. O envolvimento cardíaco está presente em cerca de 80% dos portadores de SN. A estenose pulmonar e cardiopatia hipertrófica são as formas mais comuns da cardiopatia. Outras características associadas incluem anomalias esqueléticas e ectodérmicas, criptorquidia no sexo masculino, displasias linfáticas, alterações de coagulação e, raramente, predisposição para doenças hematológicas malignas em idade precoce e défice cognitivo ligeiro.

Do ponto de vista genético, o Síndrome de Noonan é uma condição pouco compreendida. Recentemente foi estabelecido que este síndrome é causado por hiperactivação da via de transdução de RAS-MAPK, envolvida no controlo do crescimento, diferenciação, migração e apoptose. Na sequência da descoberta em 2001 do *PTPN11* como um importante gene responsável por esta doença, seis genes adicionais foram identificados. As mutações nestes genes representam cerca de 70% de todos os casos de Síndrome de Noonan, indicando que ainda há outros para serem descobertos.

CC-04

SÍNDROME VELOCARDIOFACIAL: ABORDAGEM LABORATORIAL *APPROACH*

Cristina Candeias
Unidade de Citogenética, Centro Genética Médica Doutor Jacinto Magalhães, Centro Hospitalar do Porto, Porto
Unidade Multidisciplinar de Investigação Biomédica (UMIB), Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar (ICBAS), Universidade do Porto, Porto
cristina.candeias@chporto.min-saude.pt

O síndrome velocardiofacial foi descrito como uma doença genética específica em 1978 por Shprintzen *et al.* num estudo com 12 doentes, incluindo uma mãe e uma filha afetadas. Em 1965, também DiGeorge havia já descrito doentes com um fenótipo similar apresentando hipoplasia da paratiróide, hipoplasia ou aplasia do timo e alterações cardíacas conotruncais. Em 1982 foi feita a associação destes e de outros síndromes com um quadro clínico sobreponível, como o síndrome de Takao, à microdeleção de uma região do braço longo do cromossoma 22, em 22q11.2.

Assim, surgiu a denominação "Síndrome de Microdeleção 22q11.2" e nele foram englobados todos os vários síndromes que apresentavam como etiologia esta microdeleção. Este síndrome apresenta uma grande variabilidade fenotípica, porém a maioria dos doentes apresenta pelo menos uma das seguintes alterações: anomalias cardíacas tipo conotruncal (Tetralogia de Fallot, T*runcus arteriosus*, defeito do septo ventricular, interrupção do arco aórtico), deficiência imunitária, defeitos do palato (insuficiência velofaríngea, fenda do palato), dificuldades de aprendizagem. Com uma incidência de 1/4000 recém-nascidos este é o síndrome de microdeleção mais frequente nos humanos, sendo também o mais detetado em indíviduos com anomalias cardíacas congénitas e é a principal causa genética da esquizofrenia.

O diagnóstico laboratorial habitualmente é efetuado por Fluorescence *in situ* Hybridization (FISH, técnica mais utilizada), por Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA) ou por array Comparative Genomic Hybridization (arrayCGH). A deleção mais comum tem cerca de 3Mb, ocorre entre as regiões LCR (Low Copy Repeat) A-D, denominando-se por isso como "região tipicamente deletada" (TDR). Uma deleção menor, com cerca de 1,5Mb, ocorre entre as regiões LCR A-B. Estão também descritas outras deleções mais pequenas e menos frequentes, dentro e fora da TDR.

O gene associado às anomalias físicas presentes nestes doentes, principalmente às anomalias cardíacas, é o *TBX1*. No entanto a sua haploinsuficiência não justifica todos os fenótipos deste síndrome, tendo também os restantes genes presentes nesta região um contributo para o fenótipo dos indivíduos.

A grande variabilidade fenotípica existente neste síndrome torna difícil o seu diagnóstico e prognóstico. Nestes casos, é muito importante a existência de uma equipa multidisciplinar que englobe cardiologistas, imunologistas, geneticistas, psiquiatras ou pedopsiquiatras e psicólogos, que faça o acompanhamento destes doentes assim como um adequado aconselhamento genético.

CC-05

A VISÃO DO CARDIOLOGISTA

Patrícia Rodrigues
Serviço de Cardiologia, Departamento de Medicina, Hospital Santo António, Centro Hospitalar do Porto, Porto
pfdrodrigues@gmail.com

As cardiomiopatias são um grupo de doenças do miocárdio que se associam com disfunção mecânica e/ou eléctrica, podendo ter várias etiologias subjacentes, nomeadamente genéticas.

Discutiremos cinco fenótipos principais: cardiomiopatia dilatada, hipertrófica e restritiva, displasia arritmogénica do ventrículo direito e não compactação do ventrículo esquerdo.

Serão abordadas as principais características destas cardiomiopatias, os seus diagnósticos diferenciais e algoritmo diagnóstico, as causas mais frequentes e qual o papel do estudo genético em cada uma delas.

CC-06

A PERSPETIVA DO LABORATÓRIO

José Carlos Machado
Medical Faculty of Porto , i3S, IPATIMUP, Porto
josem@ipatimup.pt

Os laboratórios de genética molecular enfrentam vários desafios na sua actividade de suporte ao diagnóstico genético. Por um lado existe a pressão constante para incorporar novas tecnologias e abordagens metodológicas ao diagnóstico molecular. Por outro lado vem-se agudizando a necessidade de interpretar e classificar quantidades crescentes de dados produzidos por métodos cada vez mais poderosos e abrangentes, e pela análise paralela ou sequencial de uma número também crescente de genes associados a doenças genéticas complexas, heterogéneas e de penetrância incompleta. Neste contexto, a implementação de um processo de classificação de variantes genéticas que maximize a utilidade clínica do relatório de diagnóstico molecular é fundamental. No fundo, um relatório de diagnóstico genético que inequivocamente indique se a informação disponibilizada deve, ou não, ser tida em conta no processo de decisão clínica. Nesta apresentação serão discutidos alguns dos problemas enfrentados pelo laboratório de diagnóstico genético durante o processo de classificação de variantes genéticos e como a incorporação das últimas recomendações da ACMG (American College of Medical Genetics and Genomics) podem tornar este processo mais simples, reprodutível e comparável entre laboratórios.

CC-07

GENETIC COUNSELING AND FAMILY IMPLICATIONS IN HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY

Oana Moldovan
Serviço de Genética Médica, Departamento de Pediatria, Hospital de Santa Maria/CHLN, CAML, Lisboa
moldovan.oana@gmail.com

Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is the most common inherited cardiovascular diseases, with a prevalence of at least 1 in 500 in the general population. HCM is characterized by left ventricular hypertrophy, in the absence of other loading conditions, such as hypertension or storage/infiltrative disorders (e.g., Fabry disease, amyloidosis). The characteristic feature of HCM is the substantial clinical and genetic heterogeneity in presentation, ranging from asymptomatic patients to progressive heart failure and sudden cardiac death (SCD). HCM can occur at any age, most often in young adults, although it may also develop late in life, or in childhood. HCM represents the most frequent cause of SCD in teenagers and young adults, especially in athletes.

Familial HCM caused by pathogenic variants in one of the genes that encodes different components of the sarcomere is inherited in an autosomal dominant pattern. In more than half of the HCM patients the disease-causing mutation is detected by the current genetic tests. After the detection of the causal mutation in the proband, the cascade screening by predictive DNA testing of relatives is possible. Prevention of SCD in patients with a high risk by means of an implantable cardioverter defibrillator is effective.

The benefits and limitations of the genetic testing and the categories of possible results (positive, variant of unknown significance and negative) will be discussed.

Genetic counseling before and after genetic testing, including discussion of risks, benefits, reproductive, professional, and sports advice, will increase understanding of the medical and familial implications of test results.

CC-08
CLINICAL APPLICATION OF PHARMACOGENETICS INTO CARDIOLOGY

Pierre Van Aarle
Marketing Manager Diagnostics, Europe, Middle-East, India and Africa
Luminex B.V., The Netherlands
pvanaarle@luminexcorp.com

Inter-individual variation in drug metabolism is a complicating factor, which affects drug therapy: it causes that the standard dose of drug may result in adverse drug reactions in some patients, or that drugs fails to work properly. In fact, adverse drug reactions are responsible for 7% of hospitalizations and are the 5th cause of death. In addition, only 25-60% of drugs are optimally effective.

Part of this inter-individual variation in drug response can be predicted by a simple DNA analysis, i.e. pharmacogenetics. A prominent role is played by cytochrome P450 enzymes (e.g. 2D6, 2C19), which are involved in the metabolism of 80% of all drugs. Knowledge about the genetic make-up of a patient enables dose adjustment prior to starting therapy. Thereby decreasing adverse drug reactions and increasing therapy efficacy, benefitting patient, health care provider and society. Currently, the FDA has included pharmacogenetics information in the drug label of over 100 drugs.

In this presentation, a general introduction into pharmacogenetics will be given: What is pharmacogenetics and what is the impact of Adverse Drug Reactions? What are Cytochrome P450 genes and what is the clinical relevance of testing with two examples of diagnostic assays? Finally, the current status of clinical pharmacogenetics in the Netherlands will be outlined as well as the implementation of pharmacogenetics into routine care.

CC-09
A VISÃO DO CARDIOLOGISTA

Elisabete Martins
Departamento de Medicina, FMUP, Instituto de Investigação e Inovação em Saúde, Universidade do Porto, Porto
Serviço de Cardiologia, Centro Hospitalar São João, Porto
elisabetemartins09@gmail.com

Nos últimos anos, as doenças raras do metabolismo têm vindo a despertar um interesse crescente no seio da comunidade cardiológica.

Isto deve-se ao reconhecimento de que muitas doenças tidas como “idiopáticas” são afinal expressões fenotípicas de doenças genéticas, incluindo as do metabolismo, sendo que, para algumas delas, existem já opções terapêuticas especificas, nomeadamente de substituição enzimática. Estas mesmas terapêuticas têm permitido que um número igualmente crescente de doentes atinja a idade adulta.

Das inúmeras doenças conhecidas destacam-se, pela frequência relativa, as de armazenamento lisossómico (ex. Anderson-Fabry, mucopolissacaridoses), do metabolismo do glicogénio (ex., Pompe, Danon), do metabolismo energético (ex. MELAS, MERFF) e as de armazenamento lipídico (ex. def. carnitina).

As manifestações cardíacas são diversas, embora o envolvimento miocárdico seja particularmente frequente. A maior dificuldade diagnóstica prende-se com a inespecificidade das manifestações e com a exigência técnica de alguns dos procedimentos de diagnóstico.

Como ferramenta de apoio na complexa abordagem diagnóstica das doenças raras, foram propostas algumas recomendações clínicas, destacando-se a nomenclatura das miocardiopatias (MOGES) proposta pela World Heart Federation (J Am Coll Cardiol. 2013; 62 (22):2046-72).

CC-10

A PERSPETIVA DO LABORATÓRIO

Francisco Laranjeira
Unidade de Bioquímica Genética, Centro Genética Médica Doutor Jacinto Magalhães, Centro Hospitalar do Porto, Porto
francisco.laranjeira@chporto.min-saude.pt

Doenças hereditárias do metabolismo (DHM) é uma designação aplicável a algumas centenas de patologias, na sua maioria individualmente raras mas que, em conjunto, apresentam uma prevalência significativa.

As DHM podem ser classificadas em diversos grupos e segundo vários critérios: segundo o metabolito que se acumula (Ex: glicogenoses); segundo a função celular afectada (Ex: metabolismo energético); segundo o organelo celular em que essa função é habitualmente desempenhada (Ex: doenças mitocondriais, doenças lisossomais), ou outros.

O envolvimento de vários órgãos ou tecidos é uma característica bastante comum nas DHM, uma vez que a maioria das funções metabólicas está activa na generalidade das células do organismo. No entanto, o efeito das disfunções metabólicas não é igual em todos os órgãos e tecidos, nem entre doenças do mesmo grupo.

Clinicamente, as DHM raramente tem alguma característica patognomónica, observando-se com frequência espectros de apresentação e sobreposição com outras patologias, quer DHM quer doenças mais comuns, o que torna o seu diagnóstico difícil e muitas vezes moroso.

No entanto, muitas vezes estas patologias poderão ser diagnosticadas com metodologias adequadas pesquisando parâmetros resultantes (directa ou indirectamente) do defeito metabólico - pesquisa de metabolitos, determinação de actividades enzimáticas, estudos estruturais – ou causadores do mesmo, pelo estudo dos genes respectivos.

Também na vertente terapêutica já existem algumas possibilidades, embora para um número reduzido de DHM, o que tem motivado um maior empenho no diagnóstico mas também na identificação de marcadores que permitam a avaliação da eficácia terapêutica.

Serão abordadas algumas das principais DHM com envolvimento cardíaco, tanto na perspectiva do diagnóstico como da monitorização terapêutica.

NASCER E CRESCER
revista de pediatria do centro hospitalar do porto
26 de fevereiro de 2016, suplemento I

Oral communications
Comunicações orais

CO-01
SÍNDROME DA DELEÇÃO 22Q11.2, A PROPÓSITO DE UM CASO CLÍNICO

Marta Moreira[1], Patrícia Correia[2], Sofia Rodrigues[1], Gonçalo Inocêncio[1], Gabriela Soares[3], Sílvia Álvares[1], Maria do Céu Rodrigues[1]

[1] *Centro Materno-Infantil do Norte, CHP, Porto*

[2] *Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro, Vila Real*

[3] *Centro de Genética Médica Doutor Jacinto Magalhães, CHP, Porto*

martassalesmoreira@gmail.com

Introdução: O Síndrome da deleção 22q11.2 pode apresentar-se com um conjunto de manifestações, que incluem doença cardíaca congénita (principalmente defeitos cardíacos conotruncais), alterações do palato, hipoplasia do timo, hipocalcemia e dificuldades de aprendizagem. Resulta de uma microdeleção (3 milhões de pares de bases) na região cromossómica 22q11.2. Os defeitos cardíacos ocorrem em 74% destes doentes. O *truncus arteriosus* é um defeito cardíaco congénito cianótico (1/4 dos casos associados ao Síndrome da deleção 22q11.2), em que o sangue é bombeado do coração através de uma única válvula truncal para uma artéria truncal que vai suportar as circulações sistémica, pulmonar e coronária. Esta malformação tem uma prevalência de 6-10 por 100 000 nados-vivos e o seu diagnóstico pré-natal é muito desafiante. A maioria dos doentes apresenta cianose, dificuldade respiratória e insuficiência cardíaca nas primeiras semanas de vida.

Caso clínico: Apresentamos o caso de uma primigesta com antecedentes de fenda labio-palatina; o cônjuge apresentava polidactilia, tendo sido proposta consulta de aconselhamento genético. O rastreio combinado do 1º trimestre foi negativo. O estudo genético efetuado ao casal mostrou um cariótipo 46,XX na grávida; o cariótipo do cônjuge mostrou um mosaico 45,X[6]/47,XXY[1]/46,XY[65] e pesquisa da microdeleção 22q11.2 positiva. Assim, foi sugerida a realização de amniocentese. O cariótipo fetal foi normal, 46,XX, mas o estudo da região 22q11.2, confirmou a existência da microdeleção.

Na ecografia morfológica foi diagnosticado um *truncus arteriosus* tipo I, com insuficiência da válvula truncal e uma comunicação interventricular perimembranosa. Estes achados foram confirmados na ecocardiografia fetal. O diagnóstico genético e ecográfico e o prognóstico esperado foram expostos à grávida, que decidiu prosseguir a gravidez.

Às 31 semanas recorreu ao serviço de urgência por perda de líquido amniótico, objetivada ao exame físico. A grávida foi transferida para o Centro Hospitalar de S. João, após contacto com o Serviço de Cardiologia Pediátrica.

O parto ocorreu às 32 semanas (eutócico), de que resultou uma recém-nascida com 1955 g e índice de Apgar 8/9 ao 1º e 5º minutos, respetivamente. Ao 6º dia de vida foi submetida a *banding* da artéria pulmonar. Aos 5 meses de vida foi feito o encerramento da comunicação interventricular e correção do *truncus arteriosus*. Atualmente mantém vigilância na consulta de cardiologia pediátrica.

Conclusão: Este caso realça a importância da abordagem multidisciplinar em diagnóstico pré-natal. Apesar de a grávida ter antecedentes de fenda palatina, é o progenitor masculino que chama a atenção do geneticista para a possibilidade de um Síndrome da deleção 22q11.2 pela polidactilia, dismorfia facial e ligeiro défice intelectual. A diferente expressão em duas gerações corrobora a grande variabilidade na apresentação clínica deste Síndrome.

CO-02
BRUGADA SYNDROME: A 9 YEAR RETROSPECTIVE ANALYSIS

Maria Lopes-de-Almeida[1], Joaquim de Sá[1], Teresa Carminho[1], Joana Rosmaninho-Salgado[1], Ana L Carvalho[1,2], Pedro Louro[1], Ana Garabal[1], Cláudia F Reis[1], Renata Oliveira[4], Sofia Maia[1], Fabiana Ramos[1,2], Sérgio B Sousa[1,3], Margarida Venâncio[1,2], Lina Ramos[1,3], Jorge M Saraiva[1,2]

[1] *Medical Genetics Unit, Hospital Pediátrico, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra*

[2] *Faculty of Medicine, University of Coimbra, Coimbra*

[3] *Faculty of Medicine, University of Beira Interior, Covilhã*

[4] *Serviço de Genética Humana, Centro Hospitalar de São João, Porto*

marialopesdealmeida@chuc.min-saude.pt

Brugada syndrome (BrS) is a common familiar arrhythmia syndrome with an estimated prevalence of 1-5 per 10 000 persons. It is characterized by a right ventricular conduction delay, dynamic or persistent ST-segment elevations in the precordial leads V1–3, and an elevated risk of syncope and sudden cardiac death in young adults without structural heart disease.

BrS is an important differential diagnosis for syncope and sudden cardiac death in young adults without structural heart disease.

It is a genetic disease with an autosomal dominant pattern of inheritance and incomplete penetrance. To date, changes in at least 16 genes have been linked with BrS. The Na+ channel gene *SCN5A* mutations are the most frequent, present in 20% to 30% of patients. The other associated genes represent rare sporadic patients or individual BrS families.

We present a nine year retrospective review (between the years 2006 and 2015) of BrS patients from our Medical Genetic Unit, at a tertiary hospital. The study included 41 families, a total of 63 patients, 41 males (65%). Twenty-two out of forty-one families have a clinical diagnose without molecular confirmation (54%) and four families (a total of 15 patients) had molecular confirmation (9,8%), all in *SCN5A* gene. Eight patients were observed due to BrS family history and seven patients following diagnostic suspicion.

Confronting our results with the literature, our molecular confirmation rate is below the expected. We would like to discuss what could justify this findings and what could be done in order to improve the outcome.

CO-03
FABRY DISEASE IN PORTUGAL – INSIGHTS FROM THE MALE PATIENTS

Ana Rita Soares[1], Francisco Laranjeira[2], Carla Caseiro[2], Isaura Ribeiro[2], Elisabete Silva[2], Eugénia Pinto[2], Célia Ferreira[2], Sónia Rocha[2], Ana Fortuna[1], Dulce Quelhas[2], Lúcia Lacerda[2]

[1] *Medical Genetics Unit, Centro Genética Médica Doutor Jacinto Magalhães, Centro Hospitalar do Porto, Porto*

[2] *Biochemical Genetics Unit, Centro Genética Médica Doutor Jacinto Magalhães, Centro Hospitalar do Porto, Porto*

anaritamsoares@gmail.com

Introduction: Fabry disease (FD, MIM #301500) is a rare X-linked metabolic disorder with progressive multisystemic clinical course, caused by partial or complete deficiency of α-galactosidase A (α-Gal A), a lysosomal enzyme encoded by *GLA* gene mapped at Xq22.1. The enzymatic defect leads to progressive lysosomal accumulation of the glycolipid globotriaosylceramide in most organs. Clinically, Fabry patients may be divided into two groups: classic and atypical, depending on the age, symptoms and organs involved at diagnosis. The diagnosis in males is based on a deficient α-Gal A enzymatic activity in plasma, leucocytes or dried blood spot, and/or identification of a pathogenic mutation. Reports tend to establish a correlation between the severity of the disease and the degree of α-Gal A deficiency. This work aims to characterize Portuguese FD male patients according to clinical, geographical, biochemical and genetic profile.

Methods: As national reference centre, our laboratory tests most Portuguese FD patients. We performed a retrospective analysis concerning the laboratory determinations, age at diagnosis, district of origin and the main clinical manifestation (according to medical speciality that requested the study).

Results/Discussion: Our cohort includes 80 male patients belonging to 50 different families, being Braga the district with a higher frequency.

Our results revealed a mean age of index cases at diagnosis of 46 years-old, the sixth decade of life the most representative age interval and p.F113L the most prevalent mutation. These facts seem to be correlated, as this mutation is associated with FD late-onset cardiac variant and most patients were studied upon Cardiology request. According to some authors, patients carrying p.F113L mutation are expected to have a high residual enzyme activity; nevertheless our results evidence a severe enzyme deficit (7.3% of the minimum of the control range).

Hereto, we describe three novel genetic variants – c.386T>G (p.L129R), c.607G>T (p.E203*), c.683A>G (p.N228S), besides other puzzling cases.

Conclusion: Due to the prevalence of p.F113L mutation in this FD patients cohort, the authors observed a bias, namely in the age of diagnosis and the clinical variant, when compared with other reports. Furthermore, this study provides an extremely useful tool to establish orientations for an earlier diagnosis, more efficient treatment management and appropriate genetic counselling of patients and their families.

CO-04
DOENÇAS RARAS DO METABOLISMO EM DOENTES COM NÃO COMPACTAÇÃO DO VENTRÍCULO ESQUERDO

Amanda Rocha[1], Alexandra Sousa[1], Teresa Pinho[2], António Madureira[3], Francisco Rocha Gonçalves[1], João Paulo Oliveira[4], Elisabete Martins[1,2]

[1] Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Porto

[2] Serviço de Cardiologia, CHSJ, Porto

[3] Serviço de Radiologia, CHSJ, Porto

[4] Serviço de Genética Médica, CHSJ, Porto

amandalves_1@hotmail.com

Introdução: A não compactação do ventrículo esquerdo (NCVE) é uma entidade cada vez mais reconhecida mas de fisiopatologia mal compreendida. Sabe-se que pode associar-se a outros fenótipos cardíacos e frequentemente a doenças neuromusculares. A etiopatogenia da NCVE no contexto de doenças raras do metabolismo ainda é desconhecida. Neste trabalho descrevemos as características clínicas de 3 doentes com doenças metabólicas (lisossómica, do metabolismo lipídico e energético) e com critérios de NCVE.

Métodos: Foram selecionados retrospetivamente doentes adultos com critérios de NCVE, que realizaram ressonância magnética cardíaca (RMC) com um scanner 3-T (Siemens Magneton TRIO®, Washington DC, EUA) e analisados os dados clínicos daqueles com o diagnóstico de doenças metabólicas.

Resultados: Dos trinta doentes identificados com NCVE, idade média de 50 ± 15 anos, 20 (66,7%) homens, 4 (13%) apresentavam alguma manifestação de doença neuromuscular e 9 (30%) tinham história familiar de miocardiopatia sendo 2 portadores de mutações no gene *MYH7*. Três doentes (10%) tinham o diagnóstico de uma doença rara do metabolismo: uma doente com miocardiopatia (dados histológicos) de Fabry (mulher, 30 anos), um doente com deficiência de LCHAD (homem, 22 anos) e um caso de miopatia mitocondrial CPOE plus (homem, 35 anos). A doente portadora da mutação p.R220X da alfa-galactosidade apresentava córnea verticilata e encontrava-se assintomática do foro cardíaco, com ECG e Holter de 24 horas sem alterações. O doente portador da deficiência de LCHAD manifestou clínica de insuficiência cardíaca, classe II de NYHA. No ECG apresentava ritmo sinusal, anomalia auricular esquerda e hemibloqueio anterior esquerdo. Dada a gravidade da disfunção ventricular (fração de ejeção de 25%) foi posteriormente implantado um cardiodesfibrilhador para prevenção primária de morte súbita. O doente com a deleção simples do DNA mitocondrial e manifestações oftalmológicas, encontrava-se também assintomático do foro cardíaco e o ECG era normal. A presença fibrose intramiocárdica (realce tardio) objetivou-se apenas no doente com deficiência de LCHAD e disfunção ventricular, como padrão de estria intermédia no septo médio-basal.

Conclusões: Apesar desta amostra restrita de casos de doentes com NCVE, a frequência relativa de doenças metabólicas coloca em perspetiva a necessidade de excluir este grupo de patologias quando a etiologia da NCVE é desconhecida, nomeadamente quando coexiste envolvimento muscular esquelético. A melhor compreensão da associação NCVE a outras manifestações extra-cardíacas exige a análise detalhada de séries de doentes com estas características (NCVE e doença metabólica).

CO-05

A NOVEL MISSENSE MUTATION IN THE ALPHA-TROPOMYOSIN (*TPM1*) GENE IN A FAMILY AFFECTED WITH HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY

Emília Vieira[1,2], Márcia E Oliveira[1,2], Nataliya Tkachenko[3], Sílvia Alvares[2,4], José Carlos Machado[5,6], Ana Maria Fortuna [2,3], Rosário Santos[1,2,7]

[1] *Unidade de Genética Molecular, Centro de Genética Médica Doutor Jacinto Magalhães, CHP, Porto*

[2] *Unidade Multidisciplinar de Investigação Biomédica (UMIB), Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar (ICBAS), Universidade do Porto, Porto*

[3] *Unidade de Genética Médica, Centro de Genética Médica Doutor Jacinto Magalhães, CHP, Porto*

[4] *Serviço de Cardiologia Pediátrica, CHP, Porto*

[5] *Instituto de Patologia e Imunologia Molecular, Universidade do Porto, Porto*

[6] *Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto*

[7] *UCIBIO/REQUIMTE, Departamento de Ciências Biológicas, Faculdade de Farmácia, Universidade do Porto, Porto*

emilia.vieira@chporto.min-saude.pt

Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is an autosomal dominant disorder that affects 1/500 individuals. The clinical and pathological manifestations are diverse and range from asymptomatic to severe clinical courses with heart failure and sudden cardiac death. To date, a large number of genetic studies have established that HCM is caused by mutations in over 11 genes encoding thick and thin contractile myofilament components of the sarcomere, or adjacent Z-disc, which are expressed primarily or exclusively in the heart. The 2 most commonly involved genes - β-myosin heavy chain (*MYH7*) and myosin binding protein-C (*MYBPC3)* – account for 50-70% of the cases, whereas several other genes are much less common, together accounting for fewer than 5% of the patients. The frequency of α-tropomyosin (*TPM1*) mutations causing HCM is no higher than 1 %.

We describe a family with five affected members, one of whom suffered sudden cardiac death at the age of 12. In the index case, a nine year old girl with symptomatic HCM, systematic screening for mutations was performed by Next Generation Sequencing (NGS) in all coding regions of the following genes: *MYH7*, *MYBPC3*, *TPM1*, troponin T2 *(TNNT2)*, troponin I (*TNNI3*), myosin light chain 2 (*MYL2*), myosin light chain 3 (*MYL3)*, α actin (*ACTC1*), cysteine and glycine rich protein 3 (*CSRP3*), and telethonin (*TCAP*).

A new nucleotide substitution c.388A>C was identified in the *TPM1* gene, predictably resulting in an amino acid change (p.Ile130Leu). The mutation was present in all clinically affected family members, as well as in the proband's sister who was clinically characterized as unaffected. No DNA sample was available of the individual who had suffered sudden death, but his father presented a mild HCM and also carried the familial mutation.

In silico analysis yielded somewhat contradictory results as to the pathogenicity of the c.388A>C mutation in *TPM1,* predicted as probably deleterious by Mutation Taster and Polyphen-2's HumanVar model, yet tolerated by SIFT. However, our analysis suggests that this mutation causes HCM, because firstly it co-segregated with the disease and secondly the substituted amino acid is seen to be conserved among vertebrate species and among all alpha-tropomyosin isoforms. The clinical data suggest a variable clinical manifestation and variable penetrance caused by this mutation in this family.

Although it may be argued that genetic testing in HCM is of limited clinical and prognostic value, elucidation of the underlying pathogenic mutation not only confirms the diagnosis (of particular relevance in ambiguous cases) but, most importantly, it enables the identification of high risk patients, even before the occurrence of overt hypertrophy, thereby improving healthcare provision with adequate and timely intervention.

CO-06

ARRHYTHMIC RISK AND GENETIC VARIATIONS IN DILATED CARDIOMYOPATHY PATIENTS

Elisabete Martins[1], Alexandra Sousa[1], Paulo Canedo[2], Manuel Campelo[3], Brenda Moura[4], Sérgio Leite[3], Adriana Belo[5], Francisco Rocha Gonçalves[1], José Carlos Machado[2], José Silva-Cardoso[3]

[1] *Faculty of Medicine, University of Porto, Porto*

[2] *Institute of Molecular Pathology and Immunology, University of Porto, Porto*

[3] *São João Hospital, Porto*

[4] *Regional Military Hospital nº1, Porto*

[5] *Portuguese Society of Cardiology, Lisboa*

elisabetemartins09@gmail.com

Introduction: Dilated cardiomyopathy (DCM), characterized by left ventricle (LV) enlargement and contractile dysfunction, is associated with high risk of arrhythmic sudden cardiac death (SCD) in a subgroup of patients. Until now, risk stratification has been based on the individual arrhythmic profile and LV ejection fraction (EF), even though SD may occur with EF>35%. Family history of unexplained SD, especially in the young, is a raising concern, taking into account potential inheritable risk factors. Currently, with rare exceptions of lamina A/C mutations carriers, it remains unknown how genetic factors and respective tests can be used in clinical practice for SD prediction. We intend to assess the relation between the arrhythmic risk and genetic variations in dilated cardiomyopathy patients, to evaluate the potential role of genetic tests in clinical practice.

Methods: In this work we included idiopathic DCM patients (age ≤ 50 years) and familial DCM patients (irrespective of the age), and compared the presence of genetic variants between two subgroups with a priori distinct SD risk: those with family history of SD and/or previous implantable cardioverter-defibrillator (ICD) for primary or secondary prevention, versus those without any of the conditions. Molecular analysis included the search of mutations in *LMNA/C*, *MYH7*, *MYBPC3*, *TNNT2*, *ACTC1*, *TPM1*, *CSRP3*, *TCAP*, *SGCD*, *PLN*, *MYL2*, *MYL3*, *TNNI3*, *TAZ* and *LBD3* genes using PCR technique with direct-sequencing (next-generation sequencing with at least a 30- fold coverage combined with Sanger sequencing). Pathogenicity was assessed by comparisons with mutations previously described, functional tests and segregations studies.

Results : We studied 112 patients, 46.4% with familial DCM; 58.3% males, mean age 47±12 years, with mean age at diagnosis of 38±13 years. Mean left ventricle ejection fraction was 32±12% and LV end-diastolic diameter 64±9 mm, and 37.4% of them presented left bundle branch block. Twelve (10.7%) patients had family history of unexplained SCD, 21 (18.8%) patients had implanted an ICD device and 3 patients (2.7%) presented both conditions.

A total of 35 genetic variants were found in 29 (25.6%) patients. These mutations occurred in different genes: 10 in *MYBPC3*, 6 in *TNNT2* and in *LMNA*, 3 in *MYH7*, in *PLN*, in *TCAP* and in *LBD3*, and one in *TPM1* gene, with their relative distributions being similar between both groups (30.6% versus 23.7% in patients with and without family history of SCD/ICD, respectively; p=0.438).

Conclusion: In our DCM patients, family history and previous ICD implantation decision could not predict the genetic results. Follow-up of DCM patients with distinct genetic mutations is necessary to clarify how the genetic profile can be integrated in algorithms for SCD primary prevention.

Poster abstracts
Resumos de posters

P-01

DOENÇA DE FABRY

Mónica Bagueixa[1], Manuel Cruz[2]
[1] Unidade de Cuidados de Saúde Personalizados de Sernancelhe – Agrupamento de Centros de Saúde Douro Sul II – Douro Sul, Sernancelhe
[2] Escola Superior de Saúde – Instituto Politécnico de Bragança, Bragança
monicabagueixa@gmail.com

A doença de Fabry (DF) é mais frequente na raça branca e ocorre devido à acumulação progressiva de globotriaosilceramida por deficiência da hidrólase lisossómica alfa-galactosidase A conduzindo à disfunção progressiva dos vários órgãos.

O objetivo deste trabalho é rever a literatura relacionada com esta afeção.

O defeito genético que conduz à doença é extremamente heterogéneo,

Carateriza-se pela presença de sintomas neurológicos, cutâneos (angioqueratomas), renais, cardiovasculares (hipertrofia ventricular esquerda, alterações do ritmo e espessamento valvular), cocleovestibulares e cerebrovasculares.

A pesquisa da história familiar é fundamental quando se suspeita do diagnóstico de DF, já que a maioria dos casos ocorre de forma hereditária. No entanto a ausência de dados familiares positivos não invalidam o diagnóstico, uma vez que mutações têm sido documentadas.

O tratamento desta complexa doença requer equipa multidisciplinar constituída por dermatologistas, neurologistas, cardiologistas, nefrologistas e geneticistas experientes no assunto.

Na ausência de tratamento ocorre dano progressivo de órgãos vitais: doença renal terminal e complicações cardiovasculares e cerebrovasculares potencialmente fatais, implicando redução da qualidade e esperança de vida.

P-02

PROGRESSÃO DA MIOCARDIOPATIA DE FABRY EM DOENTES SOB TERAPÊUTICA DE SUBSTITUIÇÃO ENZIMÁTICA: COMO PREVER A RESPOSTA AO TRATAMENTO?

Sérgio Leite[1], Teresa Pinho[1], Francisco Rocha Gonçalves[2], João Paulo Oliveira[2, 3], Elisabete Martins[1,2]
[1] Serviço de Cardiologia, CHSJ, Porto
[2] Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Porto
[3] Serviço de Genética, CHSJ, Porto
elisabetemartins09@gmail.com

A deficiência de alfa-galactosidade característica da doença de Anderson-Fabry condiciona o aparecimento de depósitos de glicoesfingolipideos em diferentes componentes celulares cardíacos, sendo a distribuição dos depósitos muito heterogénea. Em mulheres, a inativação diferencial do cromossoma X também parece ter impacto no fenótipo e na progressão da doença. As manifestações cardíacas da doença de Fabry são diversas, incluindo a hipertrofia ventricular esquerda, valvulopatia, alterações da perfusão miocárdica com angina de peito ou alterações da condução e do ritmo cardíacos. Conhece-se já a relativa ineficácia da terapêutica de substituição enzimática (TSE) quando existe fibrose miocárdica (avaliada por ressonância magnética cardíaca), preferencialmente localizada nos segmentos basais ínfero-laterais do ventrículo esquerdo. Neste trabalho descrevemos três casos de doentes do sexo feminino com doença de Fabry, clinicamente estáveis do foro cardiológico, as quais, apesar de se encontrarem sob TSE, evidenciam clara progressão da doença cardíaca nas avaliações imagiológicas seriadas. Discute-se a necessidade de melhorar a caracterização inicial da cardiopatia de Fabry no início da terapêutica, o papel da ressonância magnética a as possíveis opções terapêuticas perante a evidência de progressão da doença cardíaca.

P-03

CLINICAL AND PROGNOSTIC PROFILE OF PATIENTS WITH DILATED CARDIOMYOPATHY CAUSED BY MUTATIONS IN *MYBPC3* GENE

Alexandra Sousa[1], Paulo Canedo[2], Brenda Moura[3], Luís Lopes[4], Olga Azevedo[5], Sandra Amorim[6], Francisco Rocha Gonçalves[1], José Carlos Machado[2], José Silva-Cardoso[6], Elisabete Martins[1]
[1] *Faculty of Medicine, University of Porto, Porto*
[2] *Institute of Molecular Pathology and Immunology, University of Porto, Porto*
[3] *Regional Military Hospital nº1, Porto*
[4] *Garcia de Orta Hospital, Lisboa*
[5] *Alto Ave Hospital Center, Guimarães*
[6] *São João Hospital, Porto*
xanasousa81@gmail.com

Background: *MYBPC3* mutations are frequent in patients (pts) with hypertrophic cardiomyopathy (HCM), representing 40–50% of all mutations. Mutations in this gene are also found in pts with dilated cardiomyopathy (DCM), accounting for approximately 2% of the cases, where knowledge of genotype-phenotype correlations remains sparse. We aimed to describe the clinical course of pts with DCM carrying mutations in *MYBPC3* gene.

Methods: We evaluated 107 pts with idiopathic DCM (age ≤ 50 years) or familial DCM (irrespective of age). Detailed clinical data were obtained. Echocardiographic, ECG, Holter and CMR parameters were collected. Molecular analysis included *LMNA/C*, *MYH7*, *MYBPC3*, *TNNT2*, *ACTC1*, *TPM1*, *CSRP3*, *TCAP*, *SGCD*, *PLN*, *MYL3*, *TNNI3*, *TAZ* and *LBD3* genes. Pts with mutations in MYBPC3 gene were comprehensively analyzed.

Results: Ten variants in *MYBPC3* gene were found in nine (8.4%) pts (four men, mean age 52±12 years, six cases of familial DCM). None of the variants had been previously described in association with DCM, but six were associated with HCM (Asp75Asn, Gly278Glu, Gly279Ala, Glu441Lys, Arg495Gln and Glu619Lys). Mean age at diagnosis was 44±10 years and symptoms of heart failure (HF) were the initial manifestation in 7 pts. Five pts had previous hospitalization (two from HF and three from arrhythmic causes), two received an ICD and one a CRT device. In 3 pts there was history of heart transplant in a family member and in 2 there was family history of sudden death. Mean LVEDD was 67±3 mm, LVEF 32±10% and in 3 pts there was right ventricular function impairment. Three pts had AF, 5 LBBB and episodes of nonsustained VT (NSVT) were documented in 2. LGE was present also in 2 pts.

Three pts exhibited a particular dismal clinical course: a woman with c.1226+6T>C mutation, LVEDD 71 mm and LVEF 18%, AF, LBBB and NSVT, presented 3 HF-hospitalizations, had ICD implantation and eventually died of HF; a men with Arg495Gln mutation, had LVEED 67 mm and LVEF 32%, extensive LGE, a previous hospitalization from arrhythmic cause, presented aborted cardiac arrest and subsequent ICD implantation; a woman with Ala433Gly mutation presented in NYHA class III, LVEF 15%, LVEDV 212 mL/m2 and 10 previous HF-hospitalizations. On the other hand, one pts had two *MYBPC3* variants (Glu441Lys+Gly279Ala) and another an additional mutation in *TNNT2* gene (Ser275Phe) beyond *MYBPC3* mutation (Arg44His): both were in NYHA class I and had no congestion; LVEF/LVEDD were 49%/61mm and 45%/51mm and neither had right ventricle impairment; the latter had AF and a previous arrhythmia-related hospitalization.

Conclusions: In our population, mutations in *MYBPC3* gene appear to be more common than in previous series. Although most of the variants found were previously associated with HCM, a causative role also in DCM seems plausible. Carriers of mutations in *MYBPC3* gene present a variable, but in general dismal, clinical course, with very severe outcome in some instances.

P-04

CONHECIMENTO SOBRE O SÍNDROME DE MARFAN

Pedro Ferreira[1], Rui Silva[2], Sílvia Álvares[3]
[1] Centro de Estudos e Investigação em Saúde, Faculdade de Economia, Universidade de Coimbra
[2] Serviço de Cardiologia AA, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra
[3] Serviço de Cardiologia Pediátrica, Centro Hospitalar do Porto, Porto
ruianadia@gmail.com

Introdução: O Síndrome de Marfan é uma doença hereditária do tecido conjuntivo, com manifestações major nos sistemas ocular, esquelético e cardiovascular, sendo as alterações cardíacas as principais causas de morbi-mortalidade.

É atualmente preconizado o tratamento com beta bloqueantes e antagonistas da angiotensina no sentido de prevenir a evolução da doença. Dado o atingimento sistémico, o seguimento dos doentes envolve uma equipe multidisciplinar com intervenção da Cardiologia, Ortopedia, Oftalmologia e Genética.

A informação e o conhecimento constituem requisitos facilitadores da aceitação e integração da doença, bem como da capacitação e autonomia na tomada de decisão, da mudança de comportamentos e maximização dos ganhos em saúde.

Apesar destas assunções, a literatura científica é escassa em estudos de investigação que descrevam objetivamente o conhecimento dos doentes com Síndrome de Marfan, não sendo possível subsidiar a prática clínica com indicadores de efetividade dos programas educacionais veiculados pelos profissionais de saúde.

Objetivos: Criar e validar empiricamente um instrumento de medida do conhecimento sobre o Síndrome de Marfan, que permita avaliar os conhecimentos dos doentes sobre as manifestações e complicações da doença, tratamento e recomendações clínicas e analisar a sua relação com variáveis clínicas e sociodemográficas.

Material e Métodos: Serão desenvolvidas cinco etapas metodológicas: revisão da literatura, seleção das variáveis, avaliação por peritos, pré-teste e avaliação das propriedades psicométricas.

Projeta-se o desenvolvimento de um estudo exploratório-descritivo dirigido aos doentes seguidos em regime de consulta externa em duas unidades hospitalares portuguesas. A participação dos doentes será voluntária, confidencial e anónima, prevendo-se recolher os dados entre 01 de Março e 30 de Junho de 2016.

Desenvolvimento: Elaborou-se até ao momento um questionário de autopreenchimento provisório, redigido em língua Portuguesa e constituído por três grupos de questões: Grupo I – História Clínica; Grupo II – Conhecimento sobre o Síndrome de Marfan; Grupo III – Dados Sociodemográficos. Num total de 46 itens, são incluídos formatos de resposta aberta, escolha múltipla e de Verdadeiro/Falso/Não Sei.

Aguarda-se autorização do Conselho Diretivo e da Comissão de Ética das instituições hospitalares selecionadas.

Comentários: O questionário poderá afigurar-se como uma ferramenta de elevada fiabilidade, consistência interna e reprodutibilidade e constituir um importante suporte concetual para a elaboração de programas de educação para a saúde, bem como para a condução de investigação científica futura.

P-05

THE CLINICAL AND NEUROCOGNITIVE FEATURES OF DIGEORGE SYNDROME PATIENTS OF CENTRO DE GENÉTICA MÉDICA DOUTOR JACINTO MAGALHÃES

Carla Carmona[1,2], Mariana R Pereira[1,2], Gabriela Soares[1], Maria João Nabais[1,2], Natalyia Tkachenko[1], Ana Maria Fortuna[1,2]

[1] *Centro de Genética Médica Doutor Jacinto Magalhães, Centro Hospitalar do Porto, Porto*

[2] *Unidade Multidisciplinar de Investigação Biomédica (UMIB), Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar (ICBAS), Universidade do Porto, Porto*

carla.carmona@chporto.min-saude.pt

Introduction: The 22q11 deletion occurs in the presence of monosomic deletions of the long arm of chromosome 22, which can vary and alter the phenotype of the disease, and affects 1 in 2,000 – 4,000 live births. DiGeorge's syndrome (DGS)/velocardiofacial syndrome is one of these possible phenotypes under 22q11DS umbrella term. In order to classify the phenotypical features of DiGeorge's syndrome (DGS), also refered as velocardiofacial or 22q11.2, it was created the CATCH22, an acronym that sums all the major clinical features of the deletion (Cardiac abnormality, Abnormal facies, Thymic aplasia, Cleft palate and Hypocalcemia/Hypoparathyroidism). Additionally, features like immunodeficiency, feed-swallow abnormality, skeletal problems and developmental delay are also described as major clinical symptoms of this deletion. Regarding cardiac malfunctioning, the most common abnormalities are tetralogy of Fallot, interrupted aortic arch, ventricular septal defect and truncus arteriosus.

Methods: Twenty four clinical cases of DGS were consulted in order to create a data base of all clinical and neuropsychological information.

Results: In our sample of 24 subjects diagnosed with DGS with ages between 12 and 52 years, we can in fact consider the congenital heart defect as the major symptom (82%, 20/24), with ventricular septal defect and tetralogy of Fallot as the most prevalent ones. Although they are absent from the most common heart defects, 18% (4/24) of our sample have other cardiac symptoms. In our sample, 13 subjects were evaluated cognitively reporting highly variable values, since moderate (38%, 5/13) with IQ's between 51 and 69; 31% (4/13) has a borderline IQ value, between 71 and 79; and 31% (4/13) of patients have normal IQ values, which is demonstrative of the high variability of the neurocognitive profile of this sample. In adults and adolescents, we can also register the development of psychiatric profiles related with schizophrenia, hyperactivity and other schizoaffective and behavioural disorder.

Conclusions: Clinically the pattern of cardiac abnormality prevalence is preponderant over all the other typical features of the disease and therefore these cardiac features are clinically subject to follow-up studies. Beside these physiological malfunctions, this deletion has also associated a neurocognitive phenotype, characterized by developmental delay in early stages and evolution to psychiatric dysfunction. However, the clinical registers show that there is a great need but poor clinical following of these patients by a multidisciplinary team, especially in the cognitive and behavioural deterioration that can occur during the lifespan, which would prevent psychiatric manifestations and improve quality of life.

P-06

HOMOCISTINÚRIA CLÁSSICA – DOENÇA MUITO RARA EM PORTUGAL COM RISCO TROMBÓTICO ASSOCIADO

Filipa Ferreira[1], Célia Carmona[1]; Sónia Ramos[1]; Helena Fonseca[1], Cármen Sousa[1], Hugo Rocha[1], Ana Marcão[1], Laura Vilarinho[1,2]

[1] *Unidade de Rastreio Neonatal Metabolismo e Genética, Departamento de Genética Humana, Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, Porto*

[2] *Unidade de Desenvolvimento e Investigação, Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, Porto*

filipa.ferreira@insa.min-saude.pt

A Homocistinúria Clássica (Hcu, OMIM #236200) resulta do défice na enzima cistationina beta-sintase (CBS; EC 4.2.1.22), e é uma doença autossómica recessiva rara, do metabolismo da metionina. A CBS é a primeira enzima da via da trans-sulfuração do ciclo da metionina, e utiliza a piridoxal 5-fosfato como cofator.

A prevalência da Homocistinúria na Europa é de 1:100,000 nados-vivos, sendo que a nível mundial, essa prevalência está estimada em 1:344,000 (Mudd *et al.* 2001).

É uma doença multissistémica, caracterizada pela acumulação de metionina e homocisteína no plasma e homocistina na urina, e que quando não tratada origina perturbações ao nível dos sistemas ocular, ósseo, nervoso central e vascular (Mudd *et al.* 2001). Sem tratamento, 50% dos doentes morre antes da idade dos 30 anos, regra geral em resultado de trombo-embolismos arteriais (Testai & Gorelick 2010).

A compreensão da patogénese dos eventos trombo-embólicos associados à homocistinúria poderá ajudar na definição dos riscos em doentes não portadores de homocistinúria, mas com níveis aumentados de homocisteína plasmática.

Presentemente conhecem-se mais de 170 mutações no gene *CBS* (http//cbs.lfl.cuni.cz). A correlação genótipo-fenótipo é importante para definir o prognóstico desta patologia, pois permite estabelecer a correlação entre os dois fenótipos bioquímicos distintos e/ou as formas moderadas ou graves associadas com a inativação parcial ou total da atividade desta enzima (Mudd et al. 2001).

Desde a implementação do Rastreio Metabólico Alargado, em 2004, nos 850,000 recém-nascidos rastreados, foram identificados dois casos de Homocistinúria Clássica (prevalência 1:425,000) (Marcão *et al*. 2015). Num total, foram caracterizados molecularmente na Unidade de Rastreio Neonatal, 15 doentes (confirmados bioquimicamente) com Homocistinúria Clássica, tendo-se verificado que a mutação prevalente é p.T191M (c.572C>T, 23,3%), o que está de acordo com a bibliografia (Urreizti *et al*. 2003; Urreitzi *et al*. 2006), seguindo-se a mutação p.L338P, com uma prevalência de 16,7%. As restantes mutações apresentam prevalências de 10% (p.G351R, p.I278T), 6,7% (p.R336C, p.Asp86Thrfs*16, p.V178GfsX23) e 3,3% (p.P49L, p.A159Q, p.K523SfsX18). Foram identificadas duas mutações novas, p.G351R e p.A159Q. O polimorfismo p.Y233Y (c.699C>T) foi encontrado em 50% dos alelos, mesmo nos indivíduos negativos para mutações patogénicas no gene *CBS*.

O conhecimento do espectro mutacional da Homocistinúria Clássica em Portugal é importante, não só para conhecer a epidemiologia molecular desta doença no nosso país, mas porque a correlação genótipo-fenótipo descrita nesta patologia permite, a partir das mutações identificadas em cada doente, fazer o prognóstico da evolução clínica e da resposta à piridoxina.

P-07

PREVALÊNCIA DA FIBROSE QUÍSTICA EM PORTUGAL: COMPARAÇÃO COM OUTROS PAÍSES DA EUROPA

Lurdes Lopes, Ana Marcão, Ivone Carvalho, Cármen Sousa, Helena Fonseca, Hugo Rocha, Laura Vilarinho
Unidade de Rastreio Neonatal, Metabolismo e Genética, Departamento Genética Humana, Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, Porto
lurdes.lopes@insa.min-saude.pt

A Fibrose Quística (FQ, MIM 219700) é uma doença genética, com transmissão autossómica recessiva. Bioquimicamente deve-se à deficiência na proteína Cystic Fibrosis Transmembrane Condutance Regulator (CFTR), que é codificada pelo gene *CFTR*, localizado no cromossoma 7. Estão descritas cerca de 2.000 variantes genéticas associadas a esta doença.

Em Portugal foram publicados alguns resultados de estudos epidemiológicos, realizados maioritariamente no norte e centro do país, que reportam para a FQ uma prevalência entre 1:10.000 e 1:14.000 RN (Vaz Osório *et al.* 1999; Lemos *et al.* 2010). Num estudo comparativo, realizado a nível europeu (Farrell *et al.* 2008) está, por outro lado, descrita para Portugal, uma prevalência bastante superior (1:6.000).

O aumento da concentração sanguínea da tripsina imunoreactiva (IRT), nos primeiros dias de vida dos RN com FQ, possibilita o rastreio neonatal desta doença. No entanto, apesar de uma boa sensibilidade (95%), o IRT não é um marcador específico (34-75%) para a FQ, e um rastreio baseado unicamente neste marcador tem um número elevado de falsos positivos. Por esta razão, têm sido propostos vários algoritmos de rastreio, incluindo outros marcadores bioquímicos como a Proteína Associada à Pancreatite (PAP) e o estudo genético.

A Unidade de Rastreio Neonatal, Metabolismo e Genética (URN) do INSA, iniciou no final de 2013 um estudo piloto para o rastreio neonatal da FQ, integrado no Programa Nacional de Diagnóstico Precoce (PNDP). As amostras analisadas foram as mesmas dos restantes rastreios integrados no PNDP, e foi utilizado um algoritmo IRT-PAP-IRT. O IRT foi determinado por imunofluorescência utilizando o kit DELFIA® Neonatal IRT, da Perkin Elmer, e analisado num equipamento Autodelfia. O PAP foi determinado por imunofluorescência, utilizando o Kit Muco-PAP-F da Dynabio, numa adaptação para sistema DELFIA® da Perkin Elmer.

Neste trabalho pretende-se comparar a prevalência ao nascimento da FQ obtida neste estudo piloto, nas várias regiões do nosso país com a de outros países europeus.

Foram estudados 183.172 recém-nascidos (RN) e confirmados 26 doentes com FQ, o que implica uma prevalência ao nascimento de aproximadamente 1:7.045 RN na população Portuguesa. A nível regional, a prevalência encontrada foi: 1:8.677 no norte, 1:8.105 no centro, 1:6.226 no sul e 1:1.925 na região autónoma da Madeira. Nos Açores ainda não foi identificado nenhum doente.

A prevalência ao nascimento desta patologia no nosso país poderá assim estar de acordo com os dados publicados por Farrell *et al.* (2008), e ser significativamente superior à prevalência encontrada noutros estudos. Este facto, aliado aos claros benefícios do tratamento precoce, particularmente no que diz respeito a uma melhor nutrição e função pulmonar, que conduzem ao aumento da esperança média de vida, à diminuição do número de internamentos e a uma melhor qualidade de vida, justificam a integração deste rastreio no PNDP.

P-08

RASTREIO NEONATAL DE HEMOGLOBINOPATIAS: IMPLEMENTAÇÃO E RESULTADOS PRELIMINARES

Ana Marcão, Lurdes Lopes, Cármen Sousa, Helena Fonseca, Hugo Rocha, Ivone Carvalho, Laura Vilarinho
Unidade de Rastreio Neonatal, Metabolismo e Genética, Departamento de Genética Humana, Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge, Porto
ana.marcao@insa.min-saude.pt

As hemoglobinopatias são doenças hereditárias devidas a mutações nos genes das globinas humanas. São as doenças genéticas mais comuns na espécie humana, estimando-se que atinjam cerca de 7% da população mundial, e constituindo um importante problema de saúde pública em alguns países. Neste grupo de doenças inclui-se a drepanocitose, relevante pela sua frequência e gravidade, mas também pelas vantagens associadas ao seu diagnóstico precoce.

Os primeiros sintomas clínicos da drepanocitose surgem por volta dos três meses de idade e incluem esplenomegalia, anemia, dactilite e complicações graves causadas por infeções bacterianas ou sequestração esplénica aguda. Os fenómenos de oclusão micro-vascular desempenham um papel importante nesta doença, e contribuem para o envolvimento cardíaco que é cada vez mais reconhecido, especialmente com o aumento da sobrevida dos doentes. O diagnóstico tardio, resultante da inespecificidade dos sintomas clínicos, traduz-se com frequência num mau prognóstico para o doente, o que reforça a importância do diagnóstico precoce.

O rastreio neonatal das hemoglobinopatias faz parte de um grande número de programas de rastreio neonatal e tem como objetivo principal a identificação precoce de crianças com drepanocitose (SS) e outros síndromes depranocíticos (SC, SD, S0tal) associados a elevadas taxas de morbilidade e mortalidade nos primeiros anos de vida.

Estudos anteriores realizados em Portugal referem uma prevalência global de portadores de drepanocitose e beta-talassémia inferior a 1,5%, observando-se uma tendência de aumento de norte para sul do país, e tendo sido identificados valores entre 5% e 10% em regiões com histórico de imigração (Monteiro, 1989; Martins, 1993). Com os movimentos migratórios globais que atualmente se observam, e nomeadamente com o aumento da imigração originária de países Africanos de língua oficial Portuguesa, a importância da drepanocitose no nosso país poderá ainda ter aumentado nos últimos anos.

Em outubro de 2015, a Unidade de Rastreio Neonatal (URN) implementou o rastreio da drepanocitose e outros síndromes drepanocíticos, por eletroforese capilar. Para este efeito foram estudadas 120 amostras de RN de origem Africana. Foram detetados um doente HbSS, nove portadores HbS e um portador HbC.

A URN disponibilizou este rastreio, como prestação de serviço, para várias clínicas Angolanas, prevendo-se a médio prazo o início de um estudo piloto para o rastreio neonatal das hemoglobinopatias em Portugal.

P-09

SÍNDROME DE POTOCKI-LUPSKI: MICRODUPLICAÇÃO 17P11.2 E ANOMALIAS CARDÍACAS

Elisa Lopes[1], Sílvia Pires[1], Cristina Candeias[1], Natália Oliva-Teles[1,2], Manuela Mota Freitas[1,2], Nataliya Tkachenko[3], Gabriela Soares[3], Marília Loureiro[4], M Fonseca Silva[1]
[1] Unidade de Citogenética, Centro Genética Médica Doutor Jacinto Magalhães, Centro Hospitalar do Porto, Porto
[2] Unidade Multidisciplinar de Investigação Biomédica (UMIB), Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar (ICBAS), Universidade do Porto, Porto
[3] Unidade Genética Médica, Centro Genética Médica Doutor Jacinto Magalhães, Centro Hospitalar do Porto, Porto
[4] Serviço de Cardiologia Pediátrica, Centro Hospitalar do Porto, Porto
elisa.lopes@chporto.min-saude.pt

O Síndrome de Potocki-Lupski (SPL), descrito pela primeira vez em 2007 por Lorraine Potocki e James Lupski, consiste numa alteração genética rara caracterizada pela presença de uma microduplicação na região 17p11.2. A maioria das duplicações apresenta um tamanho inferior a 3.7 Mb, pelo que têm sido maioritariamente identificadas apenas por técnicas de citogenética molecular (MLPA e aCGH).

Este síndrome compreende características clínicas específicas, como anomalias congénitas, défice intelectual, hipotonia infantil, distúrbio da linguagem e dismorfias. Outras alterações frequentes incluem atraso de desenvolvimento, disfagia orofaríngea, autismo, apneia central do sono e hipermetropia. Em cerca de 40% dos portadores de SPL foram identificadas anomalias estruturais cardiovasculares.

Os autores apresentam um caso de uma jovem de 19 anos, com uma duplicação de 17p11.2 de novo, referenciada para estudos citogenéticos no sentido de confirmar uma alteração cromossómica submicroscópica detetada por aCGH. Fenotipicamente apresenta dismorfias craniofaciais ligeiras, défice cognitivo ligeiro a moderado, hipermetropia, hipoacusia e antecedentes de pericardite com derrame cardíaco.

Apesar das patologias cardiovasculares não terem sido inicialmente associadas a este síndrome, a avaliação sistemática de novos pacientes permitiu estabelecer essa correlação. Atualmente, perante um diagnóstico de SPL, o paciente deve ser referenciado para avaliação e acompanhamento em consulta de cardiologia e, posteriormente, aconselhamento genético adequado, recomendado a partir da idade reprodutiva.

P-10
3P DELETION SYNDROME AND CONGENITAL HEART DISEASE: CASE REPORT

Sílvia Pires[1], Natália Oliva-Teles[1,2], Manuela Mota Freitas[1,2], Dulce Oliveira[3], Maria do Céu Rodrigues[4], Sílvia Álvares[5], M Fonseca Silva[1]

[1] *Unidade de Citogenética, Centro Genética Médica Doutor Jacinto Magalhães, Centro Hospitalar do Porto, Porto*
[2] *Unidade Multidisciplinar de Investigação Biomédica (UMIB)/ Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar (ICBAS), Universidade do Porto*
[3] *Consulta de Neonatologia, Centro Materno-Infantil do Norte, Centro Hospitalar do Porto, Porto*
[4] *Centro de Diagnóstico Pré-Natal, Centro Materno-Infantil do Norte, Centro Hospitalar do Porto, Porto*
[5] *Serviço de Cardiologia Pediátrica, Centro Hospitalar do Porto, Porto*
silvia.pires@chporto.min-saude.pt

Congenital heart defects (CHD) are an important cause of morbidity and mortality affecting approximately 8 in every 1000 children. Distal deletions of the short arm of chromosome 3 (3p25->3pter) produce a rare distinct clinical syndrome (3p-syndrome, OMIM #613792) characterised by developmental delay, low birth weight, microcephaly and growth retardation, as well as a characteristic dysmorphology. Variable features include postaxial polydactyly, cleft palate, renal and intestinal anomalies. Congenital heart defects, typically atrioventricular septal defect (AVSD), occur in about a third of all cases; few patients with normal intelligence or only mild abnormalities have been described.

The authors present a newborn infant with a 46,XY,del(3)(p25.2)dn karyotype with typical findings of "3p Deletion Syndrome", including characteristic facial features, low birth weight and postaxial polydactyly, as well as AVSD; he died at three weeks, the newborn period having been complicated by pneumonia.

Previous publications defined a minimum candidate region conferring the common features of the syndrome, refined a region for CHD susceptibility and identified a possible locus for AVSD in 3p25.

The authors will discuss the location of significant genes and establish the genotype/phenotype correlation between the patient and the previous cases described in the literature.

P-11
SÍNDROME DE DIGEORGE/VELOCARDIOFACIAL: RESULTADOS DO LABORATÓRIO DE CITOGENÉTICA DO CGMJM POR TÉCNICAS DE FISH E MLPA

Manuela Mota Freitas[1,2], Cristina Candeias[1,2], Elisa Lopes[1], M Céu Ribeiro[1], F Paula Oliveira[1], Sílvia Pires[1], Natália Oliva-Teles[1,2], M Luz Fonseca Silva[1]

[1] *Unidade de Citogenética, Centro Genética Médica Doutor Jacinto Magalhães, Centro Hospitalar do Porto, Porto*
[2] *Unidade Multidisciplinar de Investigação Biomédica (UMIB), Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar (ICBAS), Universidade do Porto, Porto*
manuela.freitas@chporto.min-saude.pt

A deleção intersticial no braço longo do cromossoma 22, na banda 22q11.2, é a microdeleção mais comum nos humanos, com uma prevalência de 1:4000 recém-nascidos e está associada a determinados síndromes, nomeadamente de DiGeorge (OMIM #188400) e Velocardiofacial (VCFS, OMIM #192430). As manifestações fenotípicas associadas a estes síndromes apresentam uma grande variabilidade e incluem anomalias cardíacas do tipo conotruncal, dismorfia facial, hipoplasia/aplasia do timo, fenda do palato/disfunção velofaríngea e hipocalcemia.

Entre 2002 e 2015, na Unidade de Citogenética do Centro de Genética Médica Jacinto de Magalhães, foram processadas 1389 amostras provenientes de indivíduos com fenótipo sugestivo de Síndrome DiGeorge/VCFS, em que se realizou a pesquisa da microdeleção em 22q11.2 pela técnica de Fluorescence in situ hybridization (FISH) com sonda para o gene TUPLE1.

A partir do segundo semestre de 2014, introduziu-se a técnica de "Multiplex Ligation dependent Probe Amplification" (MLPA) utilizando o kit P250 (MRC-Holland) que permite a deteção de microdeleções e microduplicações na região 22q11.2, tendo-se analisado um total de 18 amostras.

Nestes estudos, identificaram-se 46 microdeleções na região 22q11.2 pela técnica de FISH e três alterações pela técnica de MLPA – duas microduplicações e uma microdeleção.

Os autores esquematizam os diversos fenótipos e idades na altura do diagnóstico, e realçam a complementaridade das duas técnicas utilizadas.

P-12

FRAGILE X SYNDROME MOSAIC CASES PRESENTING NORMAL-SIZED ALLELES: HOW MANY ARE WE MISSING?

Nuno Maia[*1,2], Isabel Marques*[*1,2], Rosário Santos[1,2,3], Paula Jorge[1,2]*

* *Equal contribution*

[1] *Unidade de Genética Molecular, Centro de Genética Médica Doutor Jacinto Magalhães, Centro Hospitalar do Porto, Porto*

[2] *Unidade Multidisciplinar de Investigação Biomédica (UMIB), Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar (ICBAS), Universidade do Porto, Porto*

[3] *UCIBIO/REQUIMTE, Departamento de Ciências Biológicas, Faculdade de Farmácia, Universidade do Porto, Porto*

isabel.marques@chporto.min-saude.pt

Fragile X syndrome (FXS) is the most common form of inherited intellectual disability. It is caused by an expansion of a CGG repeat in the 5'UTR region of the *FMR1* gene that expands to over 200 triplets. In typical FXS cases, silencing of the *FMR1* gene due to methylation of its promoter precludes protein expression. Loss of the FMR1 protein leads to the physical, neurocognitive and behavioural FXS features. Somatic mosaics in the FMR1 locus are uncommon and can be due either to the presence of alleles with various CGG repeat sizes or epigenetic differences in the extent of methylation. Mosaicism for more than two alleles is a particularly rare finding, although it has been previously described. These phenomena hamper prediction of the disease prognosis.

Herein, we report four cases of unrelated males with a phenotype compatible with FXS who show atypical mosaic patterns for CGG repeat number; three are mosaic for a full mutation/normal allele and the fourth for a full mutation/ premutation/normal allele. In all cases, the mothers were carriers of a premutation. A methylation-based PCR methodology enabled the characterization of these four cases and respective maternal alleles that led us to propose a hypothesis for the origin of these normal sized alleles in mosaic cases. According to our experience methylation mosaics in the *FMR1* locus are not uncommon, particularly premutation/full mutation. On the other hand, normal/mutated size-mosaics are either very rare or are missed in routine PCR based methodologies. In light of the implications for FXS diagnosis, we propose that complementary technical approaches be used in cases with a highly suggestive phenotype.

P-13

15Q13.3 DELETION SYNDROME: A CASE REPORT

Marta Souto[1], Márcia Martins[2], Pedro Botelho[1], Osvaldo Moutinho[3], Rosário Pinto Leite[1]

[1] *Laboratório de Genética, Centro Hospitalar Trás-os-Montes e Alto Douro, Vila Real*

[2] *Consulta de Genética, Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro, Vila Real*

[3] *Serviço de Ginecologia/Obstetrícia, Centro Hospitalar Trás-os-Montes e Alto Douro, Vila Real*

marta_dantas_souto@hotmail.com

The 15q13.3 deletion syndrome was first described in 2008 and is characterized by intellectual disability, seizures, autism spectrum disorders and behavioural problems, among others. The microdeletions typically involve loss of 1.5 to 2 Mb in the region 15q13.2q13.3, which contain seven genes. Although recent studies indicate that the *CHRNA7* gene is responsible for the neurodevelopmental phenotype, it is not yet entirely clear what or which genes are responsible for the characteristic features of the syndrome.

We report a case of a child with a microdeletion on 15q13.3 chromosome region detected by array Comparative Genomic Hybridization (aCGH). A deletion of 494Kbp segment was found, involving the *CHRNA7* gene. The child has moderate cognitive impairment, hyperactivity, impulsive behaviour and minor dysmorphic features (down-slating palpebral fissures, prominent nasal tip, large ears, short neck and pigmented naevi in the nuchae).

In the present case, the features described are consistent with phenotypic 15q13.3 deletion syndrome, like moderate cognitive disability, hyperactivity and impulsive behaviour, corroborate the recently proposed for *CHRNA7* gene.

Every new case of a rare chromosomal alteration should be reported in order to obtain a more precise genotype/ phenotype correlation, improving risk evaluation and genetic counselling.

P-14

PORTUGUESE CASUISTIC OF MUCOPOLYSACCHARIDOSES WITH CARDIAC MANIFESTATIONS

Carla Caseiro[1], Isaura Ribeiro[1,2]*, Fernanda Pinto[1], Eugénia Pinto[1], Elisabete Silva[1], Sónia Rocha[1], Célia Ferreira[1], Domingos Sousa[1], Helena Ribeiro[1], Dulce Quelhas[1,2], Francisco Laranjeira[1], Lúcia Lacerda[1, 2]*

** These authors contributed equally to this work*

[1] Unidade de Bioquímica Genética, Centro de Genética Médica Doutor Jacinto Magalhães, Centro Hospitalar do Porto, Porto

[2] Unidade Multidisciplinar de Investigação Biomédica (UMIB), Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar (ICBAS), Universidade do Porto, Porto

carla.caseiro@chporto.min-saude.pt

Background: Mucopolysaccharidoses (MPS) are a group of lysosomal storage diseases (LSD) caused by deficiency of enzymes required for the stepwise breakdown of glycosaminoglycans (GAGs). Deficiency in each of these enzymes originates GAG accumulation in the lysosome in various organs, leading to cellular dysfunction and clinical abnormalities.

The phenotype in these disorders covers a broad spectrum classified from mild to severe. Generally the severity depends upon the residual enzyme activity, which usually is related to the genotype of the affected individuals. Seven main forms and several subtypes can be distinguished in MPS disorders. These LSD are rare with an estimated overall incidence of approximately 1 in 20.000 live births. All MPS have an autosomal recessive transmission mode, with the exception of MPSII (X-linked). Cardiac involvement has been reported in all MPS, especially in MPS I, MPS II, MPS IVA and MPS VI, since GAGs are a relevant part of the histopathological structure of the heart. Regurgitation, stenosis, cardiac hypertrophy and valve morphologic changes are the most documented abnormalities. **Objective**: A retrospective analysis of patients with MPS I, MPS II, MPS IVA and MPS VI, diagnosed in the Biochemical Genetics Laboratory/Centro de Genética Médica Doutor Jacinto Magalhães since 1984, will be presented regarding biochemical and molecular characteristics.

Methods: Biochemical evaluation of these patients includes determination of urinary GAG concentration and fractionation by electrophoresis and subsequent enzyme activity determination, usually in peripheral blood leukocytes and/or plasma. Mutation analysis of the involved gene was also performed.

Results: A total of 112 patients were included in this study: 35 patients with MPS I, 33 with MPS II, 17 with MPS IVA and 23 with MPS VI, representing these subtypes 70 % of all MPS diagnosed in our laboratory.

Conclusions: This casuistic analysis may be considered representative of the MPS spectrum in Portugal, since our centre is the Portuguese reference Laboratory for LSD and therefore most patients are referred to us.

Early diagnosis of MPSs, before forthcoming of irreversible and devastating lesions, may be particularly relevant, since it may minimize the risk of deaths associated with heart complications – enzyme replacement therapy is available for most forms, which will improve the quality of life.

Although most of the clinical requests of MPS patients studied in our centre have only referred sparse cardiac clinical information, the authors highlight the importance that a more detailed information regarding cardiac involvement may have in the future, so that a good correlation between clinical findings and mutations associated with these pathologies may be established.

P-15

THE INFLUENCE OF CRYOPRESERVATION IN SPERM DNA DAMAGE

Joana Matos[1,2], Mariana Magalhães[1,3], Isabel Gaivão[4], Zélia Gomes[1], Miguel Brito[1], Osvaldo Moutinho[1], Rosário Pinto Leite[1]

[1] *Department of Obstetrics and Gynaecology, Hospital Center of Trás-os-Montes and Alto Douro, Vila Real*

[2] *Center of Molecular and Environmental Biology, Minho University, Braga*

[3] *Department of Genetics and Biotechnology, University of Trás-os-Montes and Alto Douro, Vila Real*

[4] *Animal and Veterinary Research Centre (CECAV) and Department of Genetics and Biotechnology, University of Trás-os-Montes and Alto Douro, Vila Real*

joanahmatos@hotmail.com

Infertility is a worldwide problem and affects 15% of all couples trying to conceive. In general, the cause of infertility involves the male in one-third of cases, the female in another one third, and in the remaining cases, both the male and female, or no cause can be identified. Sperm DNA damage has been related to male infertility and it is associated with reduced fertilization rates, embryo quality and pregnancy rates, higher rates of spontaneous miscarriage and childhood diseases.

Cryopreservation is a common technique used to preserve male sperm. This technique is routinely used in a variety of circumstances including assisted reproduction, pre-radiation or chemotherapy treatment, surgical treatments that may affect fertility and for storage of donor semen. However studies suggest that cryopreservation can cause DNA damage.

In this work it will be compared DNA damage of cryopreserved versus fresh sperm cells.

From December 2015 to February 2016 a comet assay was performed in 11 samples from men aged between 28 and 43 years old, followed in the Hospital Center of Trás-os-Montes and Alto Douro fertility consultation.

Semen was analyzed according to World Health Organization specifications. The comet assay was used to DNA damage analysis where Total Sperm DNA Damage Count (TDC) was assessed and compared in fresh and cryopreserved samples. From each sample, three aliquots were separated: one aliquot was immediately processed to comet assay and the other two aliquots were stored in liquid nitrogen and processed later. DNA damage was quantified by visual classification of nucleoids into five comet classes, according to the tail intensity and length, from 0 (no tail) to 4 (almost all DNA in tail). 50 comets per duplicate gel were analyzed, on a scale of 0-400 arbitrary units (AU).

We observed that all the cryopreserved samples presented higher DNA damage when compared with fresh samples. The average variation between fresh and cryopreserved samples was 190 U. The minimum value obtain was 50 AU and a maximum of 370 AU.

Despite the reduced number of samples, the study suggests that cryopreservation increases DNA damage, thus possibly being a rather counterproductive way to preserve male fertility as DNA damage is associated with reduced fertilization rates.

However more samples are necessary in order to fully comprehend the role of cryopreservation in DNA damage.

P-16

DNA DAMAGE AND REPAIR IN ABORTION PRODUCTS

Mariana Magalhães[1,2], Joana Matos[1,4], Isabel Gaivão[3], Osvaldo Moutinho[1], Rosário Pinto Leite[1]

[1] *Department of Obstetrics and Gynaecology, Hospital Center of Trás-os-Montes and Alto Douro, Vila Real*

[2] *Department of Genetics and Biotechnology, University of Trás-os-Montes and Alto Douro, Vila Real*

[3] *Animal and Veterinary Research Centre (CECAV) and Department of Genetics and Biotechnology, University of Trás-os-Montes and Alto Douro, Vila Real*

[4] *Center of Molecular and Environmental Biology, Minho University, Braga*

mflmagalhaes@gmail.com

Pregnancy loss is the most common obstetric complication and is estimated to affect, at least, one in every four women who tries to conceive. Multiple factors have been associated with recurrent pregnant loss, chromosome abnormalities such as autosomal trisomy, monosomy X and polyploidy, are the most important ones. Identification of the causes of pregnancy loss is very important since may indicate if there is the risk of repetition, in order to reduce recurrence in future pregnancies.

Increased levels of DNA damage and ineffective repair mechanisms are the underlying bio-molecular events in the pathogenesis of most of the life-threatening diseases like cancer and degenerative diseases. Sperm DNA damage has been closely associated with numerous indicators of reproductive health, including, fertilization, embryo quality, implantation and spontaneous abortion. That fact contributes to the interest in analyzing DNA damage in abortion products.

Among the various methods employed in the estimation of DNA damage, alkaline comet assay is proven to be a relatively simple and versatile tool and also in determining the efficacy of DNA repair mechanism.

In this work DNA damage was analyzed in three conception products (PA1, PA2 and PA3). The analysis was made in fresh products and products with 24, 48,72h of culture. The objective was quantified the DNA damage and verified if the cells have the capacity to repair. The quantification was performed by visual classification of nucleoids. Five comet classes were used, according to the tail intensity and length, from 0 (no tail) to 4 (almost all DNA in tail). 100 comets per gel were analyzed, on a scale of 0-400 arbitrary units.

In the fresh samples analysis it was possible to verify that damage differs in the three products. PA1 does not present damage, with only 53 UA; instead PA2 and PA3 present a high damage with 368 UA and 232 UA respectively. At the end of 48h in culture was possible to observe that the cells were capable to repair because the damage decreases to 49, 18 and 17 UA on PA1, PA2 and PA3 respectively. The damage variation at the 24h and at 72h of culture was not relevant.

Despite the small number of samples we could observe that DNA damage was dissimilar on the different products and the capacity to repair was obtained in all three samples. Because of that, this is an innovative approach to assess DNA damage in abortion products and the cell capacity to DNA repair as a line of investigation to know if there is a relationship between DNA damage and the occurrence of spontaneous abortions.

P-17

CITOGENÉTICA DE PRÓXIMA GERAÇÃO: IMPLEMENTAÇÃO E PRIMEIROS RESULTADOS EM PORTUGAL

Dezso David[1], Natália Oliva-Teles[2,3], J Freixo[4], Ana Fortuna[2,3], Natalyia Tkachenko[2], Isabel Carvalho[4], M Marques[1], M Cardoso[1], J Fino[1], Bárbara Marques[1], AC Alves[1], Sofia Dória[5], Carla Pinto de Moura[5], Isabel Marques Carreira[6], Hildeberto Correia[1], RM Gonçalves[4], João Lavinha[1], Teresa Kay[4], Michael E Talkowski[7], Cynthia Casson Morton[8]

[1] *Departamento de Genética Humana, Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, Lisboa*
[2] *Centro de Genética Médica Dr Jacinto Magalhães, Centro Hospitalar do Porto, Porto*
[3] *Unidade Multidisciplinar de Investigação Biomédica (UMIB), Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar (ICBAS), Universidade do Porto, Porto*
[4] *Serviço de Genética, Centro Hospitalar de Lisboa Central, Lisboa*
[5] *Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Porto*
[6] *Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Coimbra*
[7] *Center for Human Genetic Research, Massachusetts General Hospital, Boston, USA*
[8] *Department of Obstetrics and Gynaecology and Pathology, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, USA*
natalia.teles@chporto.min-saude.pt

Introdução: As alterações cromossómicas estruturais provocam doenças de severidade variável que acarretam sofrimento individual e familiar significativo. Para compreensão da sua etiologia e estabelecimento de um possível prognóstico, uma adequada correlação fenótipo-genótipo é fundamental. O presente estudo faz parte do projeto intitulado "Citogenética de Próxima Geração Irrompe nos Cuidados de Saúde e Contribui para Anotação do Genoma Humano", que visa a introdução da sequenciação de próxima geração (NGS) na citogenética clínica, tirando partido dessa inovação única na deteção de variantes estruturais, com uma resolução de um nucleótido para a criação de uma citogenética de alto rendimento, catalisadora de notáveis avanços no diagnóstico clínico e resulta da colaboração entre seis Instituições nacionais e a Harvard Medical School. Estima-se que exista um número considerável de indivíduos portadores de diversas patologias, incluindo algumas de início tardio associadas a rearranjos genómicos por identificar. Assim, é fundamental a identificação e a referência destes indivíduos com possíveis rearranjos cromossómicos associados a doenças.

Material e Métodos: Ate à data, cerca de 20 indivíduos ou famílias foram incluídos neste estudo. Estes cumpriam os requisitos de admissão estabelecidos, i.e., anomalias cromossómicas (translocações e inversões equilibradas) associadas a fenótipos (ex: malformações congénitas, ADPM, infertilidade recorrente específica, e doenças de início tardio, incluindo oncológicas). Destes, em 16 foi aplicada a sequenciação de próxima geração utilizando bibliotecas de sequenciação de grandes insertos.

Resultados: A análise comparativa de uma translocação dupla demonstrou que a abordagem baseada em NGS é capaz de identificar o espetro completo de alterações estruturais que não tinham sido previamente identificadas pelas metodologias clássicas e confirmou que, na grande maioria dos casos, estamos na presença de alterações estruturais simples, equilibradas ou não, embora em três casos tivessem sido identificados rearranjos cromossómicos complexos e, num quarto, *chromothripsis*. Duas das amostras analisadas tiveram origem pré-natal. No total foram identificados mais de 50 pontos de quebra e um conjunto de possíveis genes candidatos.

Conclusões: A aplicação desta metodologia permitirá, sem dúvida, a introdução da Citogenética de Próxima Geração nos cuidados de saúde e contribuirá significativamente para melhorar a predição das consequências clínicas dos rearranjos cromossómicos detetados em pré- e pós-natal. A análise de amostras de origem pré-natal demonstrou a viabilidade desta abordagem no estudo de anomalias cromossómicas detetadas no feto. Adicionalmente, o presente estudo dará importantes contribuições para a anotação do genoma humano.

Projeto cofinanciado pela Fundação para a Ciência e Tecnologia (HMSP-ICT/0016/2013).

Author index
Índice de autores

Álvares S, CO-01, CO-05, P-10, P-04.
Alves AC, P-17.
Amorim S, P-03.
Azevedo O, P-03.
Bagueixa M, P-01.
Belo A, CO-06.
Botelho P, P-13.
Brito M, P-15.
Campelo M, CO-06.
Candeias C, CC-04, P-11, P-09.
Canedo P, CO-06, P-03.
Cardoso M, P-17.
Carminho T, CO-02.
Carmona C, P-05.
Carmona C, P-06.
Carreira IM, P-17.
Carvalho AL, CO-02.
Carvalho I, P-17.
Carvalho I, P-07, P-08.
Caseiro C, CO-03, P-14.
Correia H, P-17.
Correia P, CO-01.
Cruz M, P-01.
David D, P-17.
Dória S, P-17.
Ferreira C, CO-03, P-14.
Ferreira F, P-06.
Ferreira P, P-04.
Fino J, P-17.
Fonseca H, P-06, P-07, P-08.
Fortuna AM, CO-03, CO-5, P-05, P-17.
Freitas MM, P-09, P-10, P-11.
Freixo J, P-17.
Gaivão I, P-15, P-16.
Garabal A, CO-02.
Gomes Z, P-15.
Gonçalves FR, CO-04, CO-06, P-02, P-03.
Gonçalves RM, P-17.
Inocêncio G, CO-01.
Jorge P, P-12.
Kay T, P-17.
Kerstjens-Frederikse WS, CC-01.
Lacerda L, CO-03, P-14.
Laranjeira F, CC-10, CO-03, P-14.
Lavinha J, P-17.
Leite S, CO-06, P-02.
Lopes E, P-09, P-11.
Lopes L, P-03.
Lopes L, P-07, P-08.
Lopes-de-Almeida M, CO-02.
Loureiro M, P-09.
Louro P, CO-02.
Machado JC, CC-06, CO-05, CO-06, P-03.
Madureira A, CO-04.
Magalhães M, P-15, P-16.
Maia N, P-12.
Maia S, CO-02.
Marcão A, P-06, P-07, P-08.
Marques B, P-17.
Marques I, P-12.
Marques M, P-17.
Martins E, CC-09, CO-04, CO-06, P-02, P-03.
Martins M, P-13.
Matos J, P-15, P-16.
Moldovan O, CC-07.
Moreira M, CO-01.
Morton CC, P-17.
Moura B, CO-06, P-03.
Moura CP, P-17.
Moutinho O, P-13, P-15, P-16.
Nabais MJ, P-05.
Oliva-Teles N, P-09, P-10, P-11, P-17.
Oliveira D, P-10.
Oliveira FP, P-11.
Oliveira JP, CO-04, P-02.
Oliveira ME, CO-05.
Oliveira R, CO-02.
Pereira MR, P-05.
Pinho T, CO-04, P-02.
Pinto E, CO-3, P-14.
Pinto F, P-14.
Pinto Leite R, P-13, P-15, P-16.
Pires S, P-09, P-10, P-11.
Quelhas D, CO-03, P-14.
Ramos F, CO-02.
Ramos L, CO-02.
Ramos S, P-06.
Reis CF, CO-02.
Ribeiro H, P-14.
Ribeiro I, CO-03, P-14.
Ribeiro MC, P-11.
Rocha A, CO-04.
Rocha H, P-06, P-07, P-08.
Rocha S, CO-03, P-14.
Rodrigues MC, CO-01, P-10.
Rodrigues P, CC-05.
Rodrigues S, CO-01.
Rosmaninho-Salgado J, CO-02.
Sá J, CO-02.
Santos R, CO-05, P-12.
Saraiva JM, CO-02.
Silva E, CO-03, P-14.
Silva MF, P-09, P-10, P-11.
Silva R, P-04.
Silva-Cardoso J, CO-06, P-03.
Soares AR, CO-03.
Soares G, CO-01, P-05, P-09.
Sousa A, CO-04, CO-06, P-03.
Sousa C, P-06, P-07, P-08.
Sousa D, P-14.
Sousa SB, CO-02.
Souto M, P-13.
Talkowski ME, P-17.
Tkachenko N, CO-05, P-09, CC-03, P-05, P-17.
Van Aarle P, CC-08.
Venâncio M, CC-02, CO-02.
Vieira E, CO-05.
Vilarinho L, P-06, P-07, P-08.

Sponsors and exhibitors
Apoios e expositores