

P-07

ESTRATÉGIA UTILIZADA NO ESTUDO PILOTO PARA O RASTREIO NEONATAL DA FIBROSE QUÍSTICA

Lurdes Lopes¹, Ana Marcão¹, Ivone Carvalho¹, Carmen Sousa¹, Helena Fonseca¹, Hugo Rocha¹, Laura Vilarinho¹

¹ Unidade de Rastreio Neonatal, Metabolismo e Genética, Departamento de Genética Humana, Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, Porto, Portugal
lurdes.lope@insa.min-saude.pt

O Programa Nacional de Diagnóstico Precoce (PNDP) realiza-se em Portugal desde 1979, e atualmente inclui o rastreio neonatal de 24 Doenças Hereditárias do Metabolismo (DHM) e do Hipotiroidismo Congénito (HC). Em Outubro de 2013 iniciou-se, um estudo piloto para o rastreio neonatal da Fibrose Quística (FQ), que deverá ser efetuado em 80000 recém-nascidos (RN) portugueses ao longo de aproximadamente um ano. A Fibrose Quística (Mucoviscidose) é uma doença metabólica genética, com transmissão autossómica recessiva, e que tem uma prevalência média ao nascimento de 1:3000 RN, na população caucasiana. Bioquimicamente deve-se à deficiência na proteína CFTR, codificada pelo gene *CFTR*, localizado no cromossoma 7. Estão descritas cerca de 2000 variantes genéticas associadas à FQ. Clinicamente é uma doença grave com atingimento multissistémico, caracterizada pela disfunção das glândulas exócrinas, incluindo o pâncreas, as glândulas sudoríparas e as glândulas mucosas dos tratos respiratório, gastrointestinal e reprodutivo. O aumento dos valores de ião cloreto no suor é típico destes doentes, sendo o “teste do suor” a principal análise de confirmação da doença. Diagnosticar precocemente a doença é uma fator decisivo no prognóstico, não só pela maior sobrevivência, mas também para uma melhor qualidade de vida do doente. O aumento da concentração sanguínea da tripsina imunoreactiva (IRT) nos 10 dias de vida dos RN com FQ possibilita o rastreio neonatal desta doença. No entanto, apesar de uma boa sensibilidade, o IRT não é um marcador específico para a FQ, e um rastreio baseado unicamente neste marcador tem um número inaceitável de falsos positivos. Por esta razão, têm sido propostos vários algoritmos de rastreio, incluindo outros marcadores bioquímicos como a Proteína Associada à Pancreatite (PAP) ou o estudo molecular. Neste estudo piloto, o algoritmo de diagnóstico utilizado baseia-se na determinação do IRT e do PAP em sangue colhido em papel de filtro, sendo a amostra de sangue a mesma colhida para os restantes rastreios. No âmbito deste projeto já foram estudados cerca de 29 000 RN e identificados 6 casos positivos. No final deste estudo deverá ser avaliada a inclusão da FQ no PNDP e o algoritmo de rastreio a utilizar.

P-08

XL-EDMD - GENOTYPIC SPECTRUM AMONG PORTUGUESE PATIENTS

Emília Vieira¹, Ana Gonçalves¹, Elsa Bronze-da-Rocha^{2,3}, Rosário Santos^{1,2}

¹ Unidade de Genética Molecular, Centro de Genética Médica Doutor Jacinto Magalhães, Centro Hospitalar do Porto E.P.E., Porto, Portugal;

² Departamento de Bioquímica, Faculdade de Farmácia, Universidade do Porto, Porto, Portugal;

³ Instituto de Biologia Molecular e Celular, Universidade do Porto, Porto, Portugal

emilia.vieira@chporto.min-saude.pt

Emery-Dreifuss muscular dystrophy (EDMD) is characterized by the clinical triad of joint contractures that begin in early childhood, slowly progressive muscle weakness and wasting initially in a humero-peroneal distribution that later extends to the scapular and pelvic girdle muscles, and cardiac involvement that may manifest as palpitations, presyncope and syncope, poor exercise tolerance, and congestive heart failure, that can result in sudden death. Age of onset, severity, and progression of muscle and cardiac involvement demonstrate both inter- and intrafamilial variability. Clinical variability ranges from early onset with severe presentation in childhood to late onset with slow progression in adulthood. In general, joint contractures appear during the first two decades, followed by muscle weakness and wasting. Cardiac involvement usually occurs after the second decade. The three genes in which mutations are known to cause EDMD are *EMD* (encoding emerin) and *FHL1* (encoding FHL1), which cause X-linked EDMD (XL-EDMD) and *LMNA* (encoding lamin A and C), which causes autosomal dominant and autosomal recessive EDMD (AD-EDMD and AR-EDMD). For all forms of EDMD the diagnosis is based on clinical findings and family history. The diagnosis of X-linked EDMD also relies on failure to detect emerin or FHL1 protein in various tissues and molecular genetic testing of *EMD* or *FHL1* whereas AD- and AR-EDMD diagnosis relies on molecular genetic testing of *LMNA*. We describe the molecular results for *EMD* gene screening, in a group of twenty-one Portuguese families, with clinical diagnosis of EDMD and presenting different clinical phenotypes, with or without cardiac involvement. Differential diagnosis of XL-EDMD was achieved in five families (eight patients). Four different mutations were identified, two of which have not been documented in the literature. In a female patient, a skewed X inactivation pattern was observed, explaining disease manifestation. In the remaining families, the *LMNA* gene was studied leading to confirmation of laminopathy in a four families. Molecular diagnosis is therefore very important for an early diagnosis, to prevent sudden deaths, and to distinguish X-linked EDMD from the autosomal forms, which is essential for a correct genetic counseling and subsequent prenatal diagnosis.