

## Genética en fibrosis quística

### TL 221. FIBROSE CÍSTICA: FREQUENCIA ALÉLICA DA MUTAÇÃO deltaF508 NOS AFROBRASILEIROS, BAHIA, BRASIL. M. Santana y cols. Bahia, Brasil.

M. Santana<sup>1</sup>, A. Lemos<sup>1</sup>, V. Nassari<sup>1</sup>, F. Jesuino<sup>1</sup>,

<sup>1</sup>Hospital Especializado Octavio Mangabeira, Lg Dos Tamarineiros.

**Introdução:** A mutação  $\Delta F508$  é a mais freqüente na Fibrose Cística (FC) na grande maioria da população mundial, porém com grandes variações entre as populações. No Brasil também é variada a freqüência da  $\Delta F508$ .

**Objetivo:** Determinar a freqüência da mutação  $\Delta F508$  nos pacientes afro-brasileiros afetados com FC.

**Métodos:** Dos 249 pacientes cadastrados no Centro de Referência para Fibrose Cística (CRFC) da Bahia durante o período de 1991 a 2005, 170 (68%) foram submetidos à análise molecular para a mutação  $\Delta F508$ .

Destes, excluídos os afetados da mesma família, um número total de 159 pacientes foram analisados. As variáveis estudadas foram cor/etnia e idade de diagnóstico. **Resultados:** Dos 159 pacientes, 118 (74,%) eram afro-brasileiros e 135 (85%) eram menores de 16 anos. Em 22 (13,8%), identificou-se a mutação  $\Delta F508$ . Em 10 pacientes a mutação  $\Delta F508$  foi em homozigose, sendo 09 brancos e 01 afro-brasileiro. Em 12, a mutação foi em heterozigose, sendo 03 brancos e 09 afro-brasileiros. Assim, a freqüência alélica total dos pacientes desse estudo foi de 32/318 (10,1%). Quando estratificados quanto à cor/etnia a freqüência alélica nos afro-brasileiros foi de 11/236 (4,7%) e de 21/82 (25,6%) nos brancos. A média da idade do diagnóstico desses pacientes afetados de FC afro-brasileiros e brancos foi de  $6,6 \pm 12,8$  (0,08-52) e a mediana de 1,25 anos. Através do uso da regressão logística univariada foi identificado que a cor/etnia afro-brasileira (OR = 0,2; IC95%: 0,1-0,6) e a idade maior de 16 anos no momento do diagnóstico (OR = 0,3; IC95%: 0,1-2,4) permanecem como variáveis preditoras independentes da associação com a mutação  $\Delta F508$ . **Conclusão:** A freqüência alélica da mutação  $\Delta F508$  nos afetados do CRFC da Bahia foi de 10,1%, sendo de 4,7% nos pacientes afro-brasileiros e de 25,6% nos pacientes brancos.

### TL 229. DADOS DEMOGRÁFICOS, CLÍNICOS E LABORATORIAIS DOS PACIENTES AFETADOS DE FIBROSE CÍSTICA COM E SEM A MUTAÇÃO deltaF508 DE UMA POPULAÇÃO COM ALTA MISCIGENAÇÃO. M. Santana y cols. Bahia, Brasil.

M. Santana<sup>1</sup>, A. Lemos<sup>1</sup>, C. Cruz<sup>1</sup>,

<sup>1</sup>Hospital Especializado Octavio Mangabeira, Lg Dos Tamarineiros.

**Introdução:** As manifestações clínicas da mutação  $\Delta F508$  é de grande variabilidade clínica entre as populações e até mesmo entre familiares dos pacientes com Fibrose Cística (FC). **Objetivo:** Comparar as manifestações clínicas, dados demográficos e laboratoriais dos afetados de FC com e sem a mutação  $\Delta F508$ .

**Métodos:** Dados dos 170 pacientes com diagnóstico de FC e com estudo molecular para a mutação  $\Delta F508$  do Centro de Referência da Bahia foram analisados. Excluídos os da mesma família, 159 pacientes foram considerados.

**Resultados:** Dos 159 pacientes, apenas em 22/159 (14%) a mutação  $\Delta F508$ , desses, 12/22 (54,5%) eram homozigotos e 10/22 (45,5%) heterozigotos, 54,5% brancos e 57,7% do gênero feminino e nos não  $\Delta F508$  78,8% eram afro brasileiros ( $p=0,001$ ), sendo 57,7% do gênero masculino. A média de idade de início de sintomas e a média de idade de diagnóstico nos afetados  $\Delta F508$  foi de  $1,05 \pm 2,3$  e  $6,58 \pm 12,8$  e nos não  $\Delta F508$  de  $1,42 \pm 2,2$  e  $11,2 \pm 16,8$  anos. A insuficiência pancreática foi presente em 86,4% dos afetados  $\Delta F508$  e 59,9% nos não  $\Delta F508$  ( $p=0,02$ ). A *Paeruginosa* foi encontrada em 68,8% dos afetados  $\Delta F508$  e em 25,5% dos não  $\Delta F508$  ( $p<0$ ). Os níveis de Cloro no suor dos pacientes afetados  $\Delta F508$  tiveram média de  $88,7 \pm 27,3$  e  $90,3 \pm 23,1$  mmol/l nas duas amostras coletadas e nos não afetados  $\Delta F508$  as médias foram de  $67 \pm 19,1$  e  $66,5 \pm 18,6$  mmol/l ( $p<0$ ). **Conclusão:** Os pacientes afetados de Fibrose Cística não  $\Delta F508$  do Centro de Referência da Bahia são predominante afro brasileiros, tem menos insuficiência pancreática, no diagnóstico tinham menos infecção por *Paeruginosa* e níveis de Cloro no suor mais baixos.

### TL 236. FRECUENCIA DE LA MUTACIÓN DELTA F 508 EN PACIENTES FIBROQUÍSTICOS Y CON TEST DEL SUDOR "BORDERLINE" EN LA PROVINCIA DE MISIONES. M. Guastavino y cols. Posadas, Argentina.

M. Guastavino<sup>1</sup>, G. Malvasi<sup>1</sup>, S. Steffens<sup>1</sup>, C. Zacharzewski<sup>1</sup>, C. Baez<sup>1</sup>,

<sup>1</sup>Departamento De Bioquímica Clínica- Fceqyn- Universidad Nacional De Misiones, Posadas,

**Introducción:** La Fibrosis Quística (FQ) es la enfermedad autosómica recesiva severa mas frecuente en la población caucásica, con una incidencia aproximada 1: 2500. Refleja las mutaciones del gen CFTR (Cystic Fibrosis Conductance Transmembrane), siendo la mas frecuente la DF 508. **Objetivo:** estudiar la frecuencia de la mutación DF 508 en pacientes con test del sudor borderline y patológico. **Materiales y métodos:** En la ciudad de Posadas, entre los años 2001 y 2006, se estudiaron un total de 729 pacientes con cuadros clínicos compatibles con FQ, derivados de diversos centros públicos y privados de la Provincia de Misiones, a los cuales se les realizo el test del sudor (método de Gibson y Cooke). A los pacientes con valores de cloruros borderline (> 35 meq/l) y/o patológicos (> 60 meq/l) se les estudio la mutación DF508 por ASO-PCR. **Resultados:** Del total de pacientes evaluados, con edades comprendidos entre 1 mes y 16 años, se encontraron 16 fibroquísticos, 12 de ellos presentaron la mutación DF508 (10 homocigotas y 2 heterocigotas). De un total de 15 pacientes "borderline", 1 resultado homocigota y dos portadores de la mutación. **Discusión:** De los 16 pacientes fibroquísticos, 12 presentaron la mutación DF508 (75%), porcentaje similar al encontrado en otros centros del país. Sin embargo 10 (62,5 %) eran homocigotos, siendo este valor muy superior al hallado en los mismos centros. Los resultados sugieren que la población estudiada seria genéticamente mas homogénea que en otras regiones del país, aunque es imprescindible considerar el importante subdiagnostico que existiría en nuestra provincia.

### TL 179. INFLUENCIA DE LOS POLIMORFISMOS DE LECTINA UNIDA A LA MANOSA (MBL) EN LA SEVERIDAD Y LA SOBREVIDA EN PACIENTES CON FIBROSIS QUÍSTICA (FQ). C. Castaños y cols. Buenos Aires, Argentina.

C. Castaños<sup>1</sup>, A. Mangano<sup>1</sup>, L. Chertkoff<sup>1</sup>, P. Gravina<sup>1</sup>, V. Giubergia<sup>1</sup>, M. Grenoville<sup>1</sup>, L. Zen<sup>1</sup>, H. Gonzalez Pena<sup>1</sup>,

<sup>1</sup>Hospital De Pediatría "Juan P. Garrahan", Ciudad Autónoma De Buenos Aires.

La MBL es una proteína plasmática importante cuando la respuesta inmune específica no se ha desarrollado completamente. La insuficiencia de MBL, producida por polimorfismos del gen mbl2 ha sido propuesto como moduladores de la severidad de la enfermedad en FQ. **Objetivo:** Comparar las frecuencias de los genotipos de MBL entre pacientes FQ y controles e investigar si las variantes genéticas de la MBL están asociadas con la severidad y la supervivencia en FQ. **Material y métodos:** Se estudiaron 38 pacientes con diagnóstico de FQ con 2 mutaciones severas y 132 controles sanos. Se definió el compromiso pulmonar de acuerdo a parámetros clínicos y pruebas de función pulmonar. Los polimorfismos del MBL fueron realizados por PCR-RFLP. En base a la presencia del alelo promotor se designó al alelo como: normal A y O (B y C) al mutado. Se describieron tres genotipos estructurales: A/A (valores normales, A/O y O/O (valores disminuidos o indetectables). De acuerdo a esto se definieron dos grupos: MBL insuficientes (I) y MBL suficientes (S). **Resultados:** No hubo diferencias significativas en las frecuencias de los genotipos de MBL entre los dos grupos. En la población con FQ, 27 pacientes fueron MBL (S) y 11 fueron (I). Nueve de los 11 pacientes (I) desarrollaron compromiso pulmonar severo (P=0.07 OR 5.625 95% IC 1.01-31.1) y 7/11 habían fallecido al momento del estudio. **Conclusión:** La insuficiencia del MBL podría jugar un rol importante en la severidad del compromiso pulmonar y en la supervivencia en los pacientes con FQ.

**TL 205. ASOCIACIÓN FENOTIPO-GENOTIPO EN PACIENTES CON FIBROSIS QUÍSTICA.****F. Rentería y cols. La Plata, Argentina.**F. Rentería<sup>1</sup>, L. Orellano<sup>1</sup>, M. Palumbo<sup>1</sup>, E. Segal<sup>1</sup>,<sup>1</sup>Centro Provincial De Referencia De Fibrosis Quistica Hospital Sor Maria Ludovica, La Plata,

**Introducción:** Es conocida la correlación estrecha entre la funcionalidad pancreática y determinadas mutaciones del gen CFTR en pacientes con Fibrosis Quística (FQ), no siendo así para otras características clínicas y funcionales. **Objetivo:** Evaluar la asociación entre fenotipo y genotipo en pacientes con FQ. **Materiales y Métodos:** Diseño: Corte transversal. Población: pacientes con diagnóstico de FQ confirmado por prueba de sudor y/o estudio genético molecular, asistidos en el Centro de FQ de La Plata, a partir del año 1990. Variables: genotipo (Grupo 1: p.Phe508del homocigota, Grupo 2: p.Phe508del heterocigota y Grupo 3: otras mutaciones no p.Phe508del o indeterminadas); estado nutricional (puntaje z de peso y talla para edad) y función pulmonar (CVF y VEF1 en %) a los 6 y 9 años, % de pacientes con íleo meconial (IM), diabetes mellitus relacionada a la FQ (DMRFQ), enfermedad hepática severa, suficiencia pancreática (SP) e infección por *Pseudomonas aeruginosa* (Pa), edad en el diagnóstico y en el 1° aislamiento de Pa. Análisis estadístico: ANOVA y  $\chi^2$ . SPSS 11.5. Resultados: Se incluyeron 291 pacientes (49% mujeres). El número de alelos p.Phe508del fue de 336 (57,7%) siendo p.Gly542X el segundo más frecuente (4,8%). Los pacientes se distribuyeron en Grupo 1: 106 (36%), Grupo 2: 149 (51%) y Grupo 3: 36 (12%). La edad al diagnóstico y de la 1° infección fue mayor y los valores de cloro en sudor menores en el grupo 3 con respecto a los grupos 1 y 2.

	G1 p.Phe508del homocigota	G2 p.Phe508del heterocigota	G3 No p.Phe508del o indeterminada
Edad diagnostico (años) *	1,68	2,09	4,5
Cloro en sudor *	95	94	74
z peso 9 años	-0,9	-1,5	-0,01
z talla 9 años	-0,5	-0,02	0,2
CVF (%) *	75	76	94
VEF1 (%) *	67	71	86
DMRFQ (%)	1,8	4,6	0
Enfermedad hepatica (%)	2,8	3,3	0
SP (%) *	1,8	9,3	22
IM (%)	11	11	2
Pa (%) *	70	70	27
Edad 1° Pa (años)	3,6	5,2	4,2

\* p &lt; 0,05.

Los genotipos asociados a SP fueron p.Phe508del/p.Arg334Trp, p.Phe508del/c.3718-2477C&gt;T, p.Gly542X/c.1210-12T(5).

**Conclusiones:** se encontró asociación entre genotipo no p.Phe508del o indeterminado y mayor edad al diagnóstico y en la infección inicial por Pa, menores valores de cloro en sudor y mejor función pulmonar al final de la primera década.

## TL 153. FIBROSIS QUÍSTICA: EXPRESIÓN FENOTÍPICA DE LA MUTACIÓN P.R334W EN PACIENTES ARGENTINOS. M. Fernández y cols. Buenos Aires, Argentina.

M. Fernández<sup>1</sup>, C. Ibañez<sup>1</sup>, P. Granados<sup>1</sup>, M. Medina<sup>1</sup>, O. Pivetta<sup>1</sup>, M. Luna<sup>1</sup>,

<sup>1</sup>Departamento De Genética Experimental Centro Nacional De Genética Médica. Anlis, Caba,

La Enfermedad Fibroquística del Páncreas es causada por mutaciones ocurridas en el gen CFTR. Este gen codifica para una glicoproteína de membrana cuya función principal es la de ser un canal de cloruros. Se han descrito más de 1500 mutaciones que se presentan en las distintas poblaciones con diferentes frecuencias siendo la mayoritaria la p.F508del (67%), mientras el resto aparece con frecuencias mucho más bajas. La mutación p.R334W, una sustitución de Arg por Trp, debida al cambio C→T en la posición nucleotídica 1132, presenta una frecuencia mundial del 0.12%, en Latinoamérica del 0.93% y en nuestra población del 2.3% (8/384). Se comparan las características clínicas de 8 compuestos heterocigotas y 1 homocigota para la mutación (padres consanguíneos), con un grupo de 33 pacientes homocigotas p.DF508.

Genotipo	p.F508del/p.F508del	p.R334W/otra	p.R334W/p.R334W
n	33	8 (7 p.F508del)	1
Edad diagnóstico	2.3 años	7.6 años	19 años
Insuf. pancreática	100%	33.3%	0%
Íleo meconial	19%	0	0
Cloruro en sudor	111.7mEq./l	99.1mEq./l	83.5mEq./l
Sodio en sudor	95.5mEq./l	93mEq./l	67.7mEq./l

Los cultivos de esputo dentro del grupo homocigota p.F508del arrojaron 15 pacientes con *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*), 4 con *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) y 1 con *P. aeruginosa* y *S. aureus*. El grupo p.R334W/otra presentó 1 paciente con *P. aeruginosa*, y 2 casos *P. aeruginosa*, y *S. aureus*. El paciente homocigota p.R334W presentó 2 infecciones por *S. aureus*.

Efecto de la mutación p.R334W en la expresión clínica de la Fibrosis Quística

- La aparición de sintomatología fue más tardía retrasando la edad diagnóstica.
- Se observó un mejor estado pancreático.
- El test del sudor fue claramente patológico en los 3 grupos.
- Los patógenos observados en los cultivos de esputo fueron los habituales para la patología.

**Conclusión:** La frecuencia de aparición de la mutación p.R334W en nuestra población fue mayor a la esperada tanto a nivel mundial como en Latinoamérica. La presencia de p.R334W parece estar asociada a un fenotipo menos severo y de expresión tardía, por lo tanto el estudio de la misma debería incluirse en el panel básico de cualquier laboratorio que realice el estudio molecular para Fibrosis Quística.

## TL 113. DIAGNÓSTICO TARDÍO Y FENOTIPOS ATÍPICOS EN FIBROSIS QUÍSTICA. PRUEBA DEL SUDOR Y MUTACIONES LEVES. A Oller de Ramírez y cols. Córdoba, Argentina.

A. Oller De Ramírez<sup>1</sup>, A. Ghio<sup>1</sup>, M. Melano De Botelli<sup>2</sup>, R. Piñero<sup>3</sup>, R. Dodelson De Kremer<sup>1</sup>,

<sup>1</sup>Cemeco, Cát. Clínica Pediátrica, Facultad Cs. Médicas, Unc, Hospital De Niños, Córdoba,

<sup>2</sup>Fundación Para El Bienestar Del Niño, Córdoba, - <sup>3</sup>Clínica Universitaria Privada Reina Fabiola, Córdoba.

**Introducción:** La Fibrosis Quística (FQ) es una enfermedad autosómica recesiva causada por más de 1400 mutaciones y variaciones genómicas en el gen Regulador de la Conductancia Transmembrana (CFTR). Determinadas mutaciones en el gen CFTR fueron caracterizadas como severas y otras como leves. Actualmente, un número significativo de jóvenes y adultos han sido diagnosticados en forma tardía con expresión atípica de FQ. **Objetivos:** 1- Investigar las 29 mutaciones más frecuentes en el gen CFTR en personas con diagnóstico tardío y presentación atípica. 2- Comparar los hallazgos clínicos, bioquímicos y moleculares. **Pacientes:** Se clasificó a las 22 personas en 3 grupos según los valores de cloruros en sudor: 1-Positivos (>60 mmol/L), 2-Intermedios (40-

60 mmol/L) y 3-Normales (<40 mmol/L). El rango de edad fue de 15-41 años (promedio: 26 años). **Métodos:** Se realizó determinación cuantitativa de cloruros (Gibson y Cooke) y PCR múltiple alelo específico. Resultados: El 86% con suficiencia pancreática. El 100% de mujeres con menarca tardía y el 100% de varones con azoospermia (A). Grupo Positivo: El 78% (11/14) presentó 3 ó más síntomas/signos: enfermedad pulmonar, bronquiectasias, insuficiencia pancreática, hipocratismo digital. Las mutaciones detectadas fueron: p.F508del (28.7%), c.2789+5G>A (10.7%), c.3272-26A>G (7.2%) y las siguientes p.R553X, p.R334W, c.3849+10Kb C>T y 5T con 3.6% c/u. El 39% de los alelos restantes quedaron sin definir. Grupo Intermedio (n=6), con 2 síntomas/signos: bronquiectasias e hipocratismo digital. Las mutaciones p.F508del y p.D1152H representan un 33.3% c/u; c.1898+1G>A y p.G542X un 8.33% c/u; permaneciendo un 16.7% de los alelos sin detectar. Grupo Normal conformado por dos varones monosintomáticos (A) diagnosticados por estudios moleculares, genotipos: p.F508del/5T y p.R117H/c.2184delA. **Conclusiones:** La identificación de mutaciones leves en los 3 grupos explicaría el diagnóstico de FQ tardío. La demostración de 2 mutaciones en personas con fenotipos atípicos y valores de cloruros en sudor intermedios ó normales permite reafirmar la necesidad de realizar análisis moleculares. Esta información es crucial para la confirmación diagnóstica, la aplicación de terapias específicas y el asesoramiento genético. **Subsidio:** Fundación para el Bienestar del Niño, Programa de Asistencia a la FQ. Córdoba

### TL 132. FIBROSE CÍSTICA: APRESENTAÇÃO GRAVE E PRECOCE EM CRIANÇA DE DESCENDÊNCIA ASIÁTICA. E. Souza y cols. Salvador y Curitiba, Brasil.

E. Souza<sup>1</sup>, M. Jesus Martins<sup>1</sup>, L. Oliveira Moreira<sup>1</sup>, P. Lyra<sup>1</sup>, S. Raskin<sup>2</sup>,

<sup>1</sup>Faculdade De Medicina Da Ufba, Salvador, - <sup>2</sup>Faculdade De Medicina Da Ufpe, Curitiba,

A fibrose cística é rara em asiáticos. Descrevemos o caso de uma criança brasileira, cujo os pais são consangüíneos (primos em 1º grau) e descendentes de japoneses (avôs paterno e materno e avó paterna). Paciente do sexo masculino, internado com 45 dias de vida na Unidade de Pequenos Lactentes do CPPHO da UFBA, devido a anemia. Teve IRT aumentada no teste de triagem neonatal. À admissão, encontrava-se, descorado +++/IV, acianótico e anictérico, apresentando lesões eritemato-descamativas em face e edema simétrico de membros inferiores, até tornozelos, com peso de 3645g. Os exames complementares revelaram: hemoglobina de 5,9 mg/dl, hematócrito de 19%, albumina sérica de 1,1g/dl, Teste do suor positivo (Cl=98 e 99 mEq/L), esteatócrito positivo. Raio X de tórax sem alterações. O paciente foi, hemotransfundido e recebeu suporte alimentar adequado com leite materno exclusivo e, posteriormente, associado à fórmula láctea, porém persistiu com edema, hipoalbuminemia, diarreia e dermatite perianal. Iniciado reposição de enzimas pancreáticas (08/03) e suplementação alimentar (17/03), com Cystilac (hidrolisado protéico específico para FC). A criança evoluiu com ganho ponderal adequado, boa aceitação da dieta, regressão da diarreia e do edema de MMII e normalização da albumina sérica. Não apresentou, na enfermaria, qualquer alteração semiológica do trato respiratório e a cultura da orofaringe foi negativa. Recebeu alta, um mês após admissão, em boas condições clínicas e nutricionais, pesando 5100g. Orientado a manter suplementação alimentar e enzimática. No acompanhamento ambulatorial, repetiu o teste do suor (Cl=121 e 117 mEq/L). Aos 5 meses de vida, passou a cursar com tosse, sendo detectado *P. aeruginosa* em orofaringe. A pesquisa da mutação DF 508 foi negativa na criança e em seus genitores.