

1º  
CONGRESSO NACIONAL DE  
**DOENÇAS RARAS**

*Passado Presente Futuro*

**ID RESUMO:** P1

**Modo:** Poster

**Título:** IMUNODEFICIÊNCIA COMUM VARIÁVEL | DIAGNÓSTICO INAUGURAL DE UM ADULTO

**Autores:** Débora Sousa, Natália Marto

**Instituição:** Hospital da Luz Lisboa

**Resumo:** INTRODUÇÃO: A imunodeficiência comum variável (IDCV) é uma imunodeficiência primária que se caracteriza por uma redução grave na concentração sérica de imunoglobulina (Ig) G, IgA e IgM e resposta fraca ou ausente às imunizações, após a exclusão de causas secundárias de imunodeficiência. CASO CLÍNICO: Homem de 33 anos, inicialmente observado no serviço de urgência por pneumonia. Apresentava mau estado geral e anemia microcítica, pelo que foi orientado para a consulta para estudo. Na anamnese referia episódios recorrentes e autolimitados de diarreia aquosa com muco e pus, associados a dor abdominal. Relatava também infeções respiratórias de repetição, úlceras orais recorrentes, perda ponderal e anorexia, com meses de evolução. Realizou endoscopia digestiva alta e colonoscopia, onde não foram observadas lesões, mas cuja histologia das biópsias duodenais obtidas revelou infiltrado inflamatório linfocitário na lâmina própria e trofozoítos de *Giardia lamblia*. As cropoculturas isolaram quistos de *Giardia lamblia*. Realizou tomografia computadorizada torácica e abdominal que mostrou bronquiectasias bilaterais e esplenomegalia. O estudo analítico mostrou ferropénia absoluta, o proteinograma um aplanamento da região gama e o doseamento de imunoglobulinas revelou défice grave de IgG (73mg/dL), IgA (indetectável) e IgM (15mg/dL). A serologia do vírus da imunodeficiência humana foi negativa e os testes de avaliação de resposta vacinal mostraram um defeito funcional na produção de anticorpos IgG. Face aos resultados, foi assumido o diagnóstico de IDCV, justificando o quadro de infeções respiratórias e bronquiectasias, esplenomegalia, giardíase e sintomas constitucionais. Para a giardíase fez tratamento com metronidazol, com melhoria clínica. Iniciou, regularmente, terapêutica de reposição com imunoglobulina endovenosa. CONCLUSÃO: A IDCV, apesar de rara, é a imunodeficiência primária mais comum. É um diagnóstico de exclusão, que implica um alto índice de suspeição clínica.

1º  
CONGRESSO NACIONAL DE  
**DOENÇAS RARAS**

*Passado Presente Futuro*

**ID RESUMO:** P2

**Modo:** Poster

**Título:** DOENÇA DE FABRY | DIAGNÓSTICO INAUGURAL DE UMA FAMÍLIA

**Autores:** Débora Sousa, Bebiana Gonçalves

**Instituição:** Hospital da Luz Lisboa

**Resumo:** **INTRODUÇÃO:** A doença de Fabry (DF) é uma doença hereditária ligada ao cromossoma X, causada por mutações no gene da galactosidase alfa (GLA). É um distúrbio de sobrecarga lisossomal, cujo defeito metabólico decorre da diminuição da atividade da alfa-galactosidase A. Tem um amplo espectro clínico, mas a maioria dos homens apresenta alterações neurológicas, renais e cardíacas antes da 5ª década de vida. **CASO CLÍNICO:** Homem de 59 anos, avaliado por duas vezes no serviço de urgência por quedas, tendo em ambas as vezes troponina I acima do valor de referência. Foi excluído síndrome coronário agudo mas o doente foi enviado para a consulta para estudo. Na anamnese destacava-se acidente vascular cerebral (AVC) isquémico aos 50 anos, sem etiologia identificada; e angina instável aos 52 anos, na altura com ecocardiograma transtorácico (ETT) normal e cateterismo sem lesões nas artérias coronárias, mas com evidência de vasospasmo. Da restante anamnese destacava-se quadro de acroparestesias nos membros inferiores com meses de evolução, baixa tolerância ao esforço e história familiar de AVC em idade jovem. Realizou ETT que mostrou hipertrofia ventricular esquerda concêntrica exuberante, e posteriormente ressonância magnética cardíaca que mostrou fibrose intramiocárdica. Apresentava também proteinúria de 2.15g/24horas, sem alterações da função renal. Reunindo estes achados, foi colocada a hipótese de DF, pelo que se doseou a alfa-galactosidase A, que mostrou redução grave da atividade enzimática (2nmol/h/mg), confirmando o diagnóstico. O estudo genético identificou a mutação p.G35E no gene GLA e o estudo da família mostrou a mesma mutação nas 3 filhas do doente e em uma neta. O doente foi orientado para início de terapêutica de reposição enzimática. **CONCLUSÃO:** O diagnóstico da DF requer um elevado índice de suspeição clínica. O reconhecimento precoce é essencial para o prognóstico, qualidade de vida e para o aconselhamento genético da família.



1º  
CONGRESSO NACIONAL DE  
**DOENÇAS RARAS**

*Passado Presente Futuro*

**ID RESUMO:** P3

**Modo:** Poster

**Título:** A SÍNDROME DE PRADER WILLI E O EXERCÍCIO FÍSICO

**Autores:** Luana de Miranda, Elba Neri Moreira de Miranda

**Instituição:** Universidade Federal de Roraima

**Resumo:** 1. INTRODUÇÃO A Síndrome de Prader Willi é uma doença genética rara causada a maioria das vezes por perda do imprinting gênico expresso no cromossomo paterno 15q11-q13, caracterizada por ausência de satisfação pós-prandial devido a anormalidades hipotalâmico-pituitária, sendo a anomalia genética mais associada a obesidade e síndrome metabólica. Todas essas características juntas levam a uma dificuldade de realização de atividades complexas e de conseguir suportar estresse físico. Um dos principais elementos da abordagem de pacientes com a Síndrome Prader Willi é a administração de Hormônio de Crescimento. Para controle do peso, a cirurgia bariátrica está contra-indicada, nesses casos recomendação instituir dietas hipocalóricas ( com 900 cal/dia), com restrição alimentar associada a realização de exercício físico diário, principalmente aeróbios. 2. METODOLOGIA Realizou-se uma pesquisa em pares combinados com os seguintes termos " Prader Willi" e "exercise". Incluindo todos os textos de acesso livre e publicados de 2009 até 2019. Ao todo chegou-se a 23 resultados, sendo selecionado 10 artigos. 3. RESULTADO E DISCUSSÃO Dos 10 artigos selecionados, 2 artigos envolviam crianças. Além disso 3 deles pesquisavam o benefício do exercício físico na capacidade física. Todos as pesquisas chegaram a conclusão que o exercício físico pode ser benéfico no tratamento de portadores da síndrome de Prader Willi. Um dos artigos, percebeu que o apoio familiar é fundamental para o sucesso da terapêutica. Um outro, demonstrou que um diálogo efetivo pode ser utilizado para combater a resistência de exercícios, característica marcantes desses indivíduos. Uma pesquisa percebeu que o exercício físico pode ser utilizado para diminuir outras sintomatologias, como a enurese. 4. CONCLUSÃO Percebe-se que as atividades físicas tem muitos benefícios para a Síndrome de Prader Willi juntamente com o apoio familiar em relação a dieta alimentar.

1º  
CONGRESSO NACIONAL DE  
**DOENÇAS RARAS**

*Passado Presente Futuro*

**ID RESUMO:** P4

**Modo:** Poster

**Título:** IMPORTÂNCIA DO ESTUDO MULTIGÊNICO NO DIAGNÓSTICO MOLECULAR DE DOENÇAS RARAS POR SEQUENCIAÇÃO DE NOVA GERAÇÃO

**Autores:** João Gonçalves<sup>1,2</sup>, Pedro Rodrigues<sup>1</sup>, Beatriz Oliveira<sup>1</sup>, Iris Pereira Caetano<sup>1</sup>, Patrícia Theisen<sup>1</sup>,

**Instituição:** 1 - Unidade de Genética Molecular, Departamento de Genética Humana, Inst Nac Saúde Dr Ricardo Jorge. 2 - ToxOmics, Fac de Ciências Médicas, UNL

**Resumo:** Introdução: A sequenciação de nova geração (NGS) nomeadamente através do uso de painéis multigénicos (NGS-PMG) revolucionou o diagnóstico molecular das doenças raras (DR) proporcionando a análise de um maior número de genes, resultados mais rápidos e custos reduzidos. Objetivos: Aplicação de NGS-PMG no estudo de doenças raras específicas. Métodos: Preparação de bibliotecas de sequências-alvo a partir de DNA genómico, utilizando a captura com sondas (Trusight Cancer-Rapid Capture, Illumina) ou amplicões (painéis customizados - AmpliSeq, Illumina). Sequenciação no MiSeq (Illumina) e análise bioinformática usando software da Illumina e programas disponíveis on line. Validação de alterações pontuais por sequenciação de Sanger. Resultados: A utilização da metodologia Trusight-Cancer, que inclui a sequenciação de 94 genes de suscetibilidade para cancro hereditário (CH), permite-nos a análise seletiva de PMG, aplicados ao estudo de por ex., síndrome de Lynch, Polipose Adenomatose Familiar, cancro Hereditário da Mama e Ovário). A aplicação de PMG por AmpliSeq a um painel de genes desenhado in silico e específico de patologias do desenvolvimento sexual (PDS), permite-nos a análise molecular de 40 genes associados a hipogonadismo, Síndrome de Kallmann, insensibilidade aos androgénios, androgenização precoce, ciliopatias, falência ovárica prematura. Os resultados obtidos (sem falsos negativos), permitiram detetar diferentes tipos de alterações moleculares em doentes com diferentes DR, proporcionando em muitos um diagnóstico definitivo. Destaca-se que a estratégia de NGS implementada para o CH, integra também a avaliação de variações do número de cópias (deleções e duplicações) e a validação destes resultados por metodologia diferente-MLPA. Conclusões: A utilização de NGS-PMG possibilitando a identificação de novas variantes em novos genes, permite confirmar o diagnóstico clínico e contribuir para um melhor acompanhamento dos doentes e prevenção da doença genética hereditária.

1º  
CONGRESSO NACIONAL DE  
**DOENÇAS RARAS**

*Passado Presente Futuro*

**ID RESUMO:** P5

**Modo:** Poster

**Título:** DOENÇA DE ERDHEIM-CHESTER | A PROPÓSITO DE 2 CASOS CLÍNICOS

**Autores:** André Aparício Martins, Sónia Moreira, Elsa Gaspar, Lèlita Santos

**Instituição:** Serviço de Medicina Interna - Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

**Resumo:** **INTRODUÇÃO:** A doença de Erdheim-Chester (DEC) é uma histiocitose não-Langerhans com menos de 1000 casos descritos. A dor óssea nas metáfises e diáfises femuro-tibiais é o sintoma mais frequente. A ataxia cerebelosa, atingimento pericárdico, infiltração peri-aórtica e xantomatose são manifestações descritas. **OBJETIVOS:** Descrevemos dois casos de DEC com clínica, marcha diagnóstica e terapêutica distintas. **RESULTADOS:** 1) Doente do sexo feminino, 71 anos, recorreu ao Serviço de Urgência por precordialgia contínua, com agravamento com o esforço físico. Apresentava ECG com baixa voltagem por derrame pericárdico confirmado por ecocardiografia, onde era visível infiltração de tecidos periaórticos. A TC torácica demonstrou uma massa de tecidos moles envolvendo a aorta toraco-abdominal e espessamento ureteral, com atividade hipermetabólica confirmada por PET-FDG. Da biópsia periaórtica confirmou-se o diagnóstico de periaortite. Por aparecimento de dor óssea nos membros inferiores foi realizada cintigrafia óssea com hiperatividade nas diáfises fémuro-tibiais sugestiva de DEC. Assim, foi efetuada revisão histopatológica confirmando-se o diagnóstico de DEC. A doente foi medicada com PEG-INF e posteriormente com vemurafenib. 2) Doente do sexo feminino, 68 anos, com xantomatose facial, apresentou após 8 anos disartria, hemiparesia, dismetria e assinergia esquerdas e dor óssea. A RM-CE demonstrou áreas de hipersinal da ponte e pedúnculos cerebelosos médios e a radiografia dos ossos longos esclerose metafiso-diafisária do fémur e tibia bilateralmente. A PET-FDG revelou hipercaptação nos ossos longos. Foi realizada biópsia óssea da metáfise do fémur direito que foi compatível com DEC e medicada com PEG-IFN. A mutação BRAF V600E foi identificada nos dois casos. **CONCLUSÃO:** Estes casos ilustram diferentes apresentações da DEC, realçando que o alto grau de suspeição aliado à integração de achados clínico-imagiológicos e histopatológicos são necessários para o seu diagnóstico.

# 1º CONGRESSO NACIONAL DE DOENÇAS RARAS

*Passado Presente Futuro*

**ID RESUMO:** P6

**Modo:** Poster

**Título:** DOENÇA DE MCARDLE - UM DIAGNÓSTICO A CONSIDERAR

**Autores:** Filipa Gonçalves, Nina Jancar, Mariana Simões, Patrício Aguiar, José Ducla Soares

**Instituição:** Centro Hospitalar Lisboa Norte - Hospital Santa Maria

**Resumo:** Introdução A doença de McArdle ou doença de armazenamento do glicogénio tipo V é uma das glicogenoses musculares mais comuns. É uma doença autossómica recessiva, causada por mutações no gene PYGM (11q13), levando à deficiência de miofosforilase. Caso clínico Doente do sexo feminino, 23 anos, sem antecedentes médicos relevantes, que desde a infância manifestava intolerância ao exercício, fadiga intensa, mialgias, capacidade de endurance inferior aos pares da mesma idade e fenómeno de "second wind". Aos 22 anos, havia sido internada por dor abdominal, tendo-se constatado rabdomiólise. Na altura realizou ecografia abdominal que não revelou alterações, estudo de autoimunidade, painel de miosites e serologias infecciosas, sem diagnóstico conclusivo. Por astenia e mialgias intensas esteve internada, cerca de três meses depois, novamente por rabdomiólise. Nesta altura realizou electromiograma que revelou um padrão miopático ligeiro. Teve alta encaminhada para consulta, com posterior realização de biopsia muscular que revelou depósitos de glicogénio e actividade ausente da miofosforilase, sugestiva de doença de McArdle. Cerca de um ano depois, a doente recorre por astenia intensa e mialgias, com uma semana de evolução, que se agravaram aquando do aparecimento de odinofagia. Adicionalmente, apresentava colúria com 24 horas de evolução. Da avaliação realizada salienta-se CK 84205U/L e LDH 2155U/L. Aguarda confirmação molecular do diagnóstico. Actualmente com melhoria significativa após instituição de hidratação intensa e ajuste da dieta. Discussão A esperança média de vida destes doentes não está geralmente diminuída, no entanto a sua qualidade de vida pode ser muito afectada. Esta é uma patologia provavelmente subdiagnosticada, dada inespecificidade das queixas, muitas vezes desvalorizadas, sobretudo numa fase precoce da doença. Assim, pretende-se salientar que, embora seja a doença de McArdle uma doença rara, deve ser equacionada no diagnóstico diferencial de rabdomiólise.



1º  
CONGRESSO NACIONAL DE  
**DOENÇAS RARAS**

*Passado Presente Futuro*

**ID RESUMO:** P7

**Modo:** Poster

**Título:** SÍNDROME DE RETT | SERÁ QUE ESCONDE UM ESPECTRO EM SI?

**Autores:** Inês Ferro, Cláudia Bandeira de Lima, Manuela Baptista, Raquel Gouveia

**Instituição:** Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte - Hospital de Santa Maria

**Resumo:** Introdução: A Síndrome de Rett (SRt) é rara (1/10.000), quase exclusiva do sexo feminino, e caracteriza-se por gestação e desenvolvimento normal nos primeiros 6-18 meses de vida, seguida de uma fase de regressão progressiva: perda da fala, do uso intencional das mãos, movimentos estereotipados e alterações da marcha. O perímetro cefálico é normal ao nascimento, com possível desaceleração posterior. Podem existir convulsões, alterações da respiração e alterações do sono. Após a fase de regressão, pode ocorrer recuperação parcial da comunicação, mantendo-se a deterioração da motricidade grosseira. Métodos: Apresentação de 3 casos clínicos acompanhados em Centro de Neurodesenvolvimento (ND). Apresentam-se características clínicas e fenótipos comportamentais de 3 crianças do sexo feminino com SRt, com idades entre 2 e 12 anos em que a referenciação à consulta de ND foi feita por suspeita de atraso de desenvolvimento. Atualmente têm uma linguagem escassa/nula, associada a capacidades comunicativas diminuídas; estereotípias típicas das mãos na linha média com impacto na utilização intencional das mãos, mas com razoável motricidade grosseira, tendo marcha com autonomia. O diagnóstico genético revelou uma mutação do gene MECP2. Todos os casos têm intervenção precoce e outros apoios terapêuticos. Discussão: O quadro clínico da SRt em ND caracteriza-se por Atraso Global do Desenvolvimento/Perturbação Desenvolvimento Intelectual, associado a Perturbação do Espectro do Autismo. Na nossa amostra o contacto ocular e a socialização são bastante funcionais; parece não ter havido regressão da linguagem ou motora, evidenciando antes uma estagnação no seu desenvolvimento. Conclusão: O prognóstico, até à data neste grupo de crianças parece menos restrito do que descrito na literatura. Será possível que a estimulação precoce e intensiva tenha impacto na prevenção da regressão nestes casos? Existirá um espectro dentro da SRt que se traduz em alguns casos por um fenótipo mais ligeiro?

1º  
CONGRESSO NACIONAL DE  
**DOENÇAS RARAS**

*Passado Presente Futuro*

**ID RESUMO:** P8

**Modo:** Poster

**Título:** MOLECULAR CHARACTERIZATION OF INDIVIDUALS WITH A DIAGNOSIS OF FAMILIAL CHYLOMICRONEMIA SYNDROME IN PORTUGAL

**Autores:** Ana Catarina Alves, Leonor Abrantes, Sílvia Sequeira, Oana Moldovan, Catarina Nunes, Henedina Antunes, Esmeralda Martins, Rute Gonçalves, Sequeira Duarte, António Guerra, Ana Gaspar, Miguel Salgado, Aida Correia de Azevedo, Margarida Figueiredo, Quitéria Rato, Isabel Palma, Mafalda Bourbon

**Instituição:** Grupo de Investigação Cardiovascular, Unidade I&D, Departamento de Promoção da Saúde e Doenças Crónicas, Inst. Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge

**Resumo:** Background: Familial chylomicronemia syndrome (FCS) is a rare autosomal recessive disorder of lipoprotein metabolism. It is characterized by marked elevation of triglyceride and chylomicron levels, lipaemic plasma, recurrent pancreatitis, eruptive xanthoma, hepatosplenomegaly, and liapemia retinalis. All genes associated with FCS (LPL, APOC2, APOA5, LMF1 and GPHBP1) have an effect on the activity of lipoprotein lipase (LPL). The aim of this study is to present all cases with FCS clinical diagnosis, studied in our laboratory. Methods: This study includes 26 individuals with clinical diagnostics of FCS. The lipid profile was determined for each individual, and molecular analysis of the above-mentioned genes, was performed by PCR amplification and Sanger sequencing or in some cases, Next Generation Sequencing with a target gene panel. Results: In 7 individuals we already identified a genetic cause of the disease: 3 are true homozygous and 3 are compound heterozygous for LPL gene and one is a true homozygous for the APOC2 gene. In 4 individuals that have been studied for the 5 genes we only identified a variant in heterozygosity in LPL gene and one in APOA5 gene. In 2 individuals no variants were found in the 5 genes associated to FCS. Until now, no putative variants have been found in the LMF1 and GPHBP1 genes. The remaining 12 index cases are still under study. Discussion and Conclusion: We found a cause of disease in 7/14 patients, although in additional 5 individuals a heterozygous variant in LPL gene has been found, these variants should be investigated. Hypertriglyceridemia induced pancreatitis is associated with a more severe course of disease and worse clinical outcomes when compared with pancreatitis episodes caused by other disorder. Therefore, patients with FCS should be identified as early as possible in order to minimize or prevent the adverse effects of this condition. The molecular diagnosis allows for the correct characterization of these patients.

1º  
CONGRESSO NACIONAL DE  
**DOENÇAS RARAS**

*Passado Presente Futuro*

**ID RESUMO:** P9

**Modo:** Poster

**Título:** DLS | COM UM PÉ NO PASSADO E OUTRO NO FUTURO

**Autores:** Francisco Laranjeira, Carla Caseiro, Célia Ferreira, Isaura Ribeiro, Helena Ribeiro, Eugénia Pinto, Domingos Sousa, Sónia Rocha, Lúcia Lacerda, Elisabete Silva, Dulce Quelhas

**Instituição:** Centro de Genética Médica Doutor Jacinto Magalhães, Centro Hospitalar Universitário do Porto

**Resumo:** Introdução As Doenças Lisossomais de Sobrecarga (DLS) constituem um grupo de doenças hereditárias do metabolismo caracterizado por uma disfunção lisossomal, englobando tanto defeitos enzimáticos como de transportadores. A maioria das DLS deriva de defeitos enzimáticos isolados (Ex. doenças de Fabry (DF) e de Gaucher (DG)). Já quanto a defeitos de transportadores, a patologia mais prevalente é a doença de Niemann-Pick tipo C (DNPC). Com o surgimento de terapia para DLS, a busca por biomarcadores das patologias constituiu um desafio, na tentativa de avaliação da eficácia terapêutica mas também como elemento de apoio ao diagnóstico, na ausência de teste específico, como na DNPC. Acompanhando a evolução científica e tecnológica o nosso Centro tem implementado o estudo dos biomarcadores mais recentemente descritos, nomeadamente para DG, DF e DNPC. Materiais e métodos Foi feita a quantificação plasmática por cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massa em tandem (LC-MS/MS), em indivíduos saudáveis e doentes afectados por algumas DLS, ao diagnóstico e ao longo da terapia, para os biomarcadores: glucosilesfingosina (Lyso-GB1) na DG; globotriaosilesfingosina (Lyso-GB3) na DF; lisoesfingomielina 509 (LysoSM-509) e análogo carboxilado da lisoesfingomielina (LysoSM) na DNPC. Resultados São distintos os níveis dos indivíduos saudáveis e dos doentes ao diagnóstico. Nos doentes de DG e DF é visível uma "normalização" ao longo da terapia. A utilização combinada de LysoSM e LysoSM-509 permite ainda distinguir os doentes DNPC dos doentes de Niemann-Pick tipos A e B. Conclusão Os biomarcadores Lyso-GB1 e Lyso-GB3 são fidedignos para o diagnóstico e para monitorização da eficácia terapêutica de DG e DF, respectivamente. Quanto aos LysoSM e LysoSM-509, contribuem para o diagnóstico de DNPC, com a vantagem de especificidade para o teste da filipina. Contudo, carecem de validação para monitorização terapêutica, em parte porque a eficácia desta ainda não está comprovada.

1º  
CONGRESSO NACIONAL DE  
**DOENÇAS RARAS**

*Passado Presente Futuro*

**ID RESUMO:** P10

**Modo:** Poster

**Título:** COPING STRATEGIES IN FAMILIES OF CHILDREN WITH CONGENITAL DISORDERS OF GLYCOSYLATION

**Autores:** Rita Francisco, Carolina Cardão, Dorinda Marques-da-Silva, Vanessa dos Reis, Luísa Barros

**Instituição:** Faculdade de Psicologia, Universidade de Lisboa; Faculdade de Ciência e Tecnologia (FCT), Universidade NOVA de Lisboa

**Resumo:** Background: Congenital disorders of glycosylation (CDG) are a group of rare metabolic genetic diseases that cause serious cognitive and physical impairments. This study aimed to explore and better understand parents' perspectives regarding the experience of raising and caring for a CDG patient. Methods: Interviews were conducted with 40 family members (mothers, fathers, grandparents and siblings) of CDG patients, from 11 countries, to assess the parents' experience with CDG and the main coping strategies. Results: Thematic analysis resulted in two main themes related to different timeframes. 1) Receiving and adapting to the CDG diagnosis a strenuous and highly emotional process, with parents having to deal with a lack of medical knowledge and difficulty in accessing competent health providers. 2) Parenting a CDG patient, parents are mainly concerned with managing the access to relevant information, finding adequate health and educational support, and promoting the patients' development, rehabilitation and autonomy. CDG patient associations provide critical informational and instrumental support. Conclusion and implications: The uniqueness of the disease adds a significant burden, and parents find many difficulties in managing CDG and its consequences. They need the support of informed, family-centered healthcare and educational providers that recognize their unique challenges and competences to better assist families.



1º  
CONGRESSO NACIONAL DE  
**DOENÇAS RARAS**

*Passado Presente Futuro*

**ID RESUMO:** P11

**Modo:** Poster

**Título:** IMMUNOCDGQ: IMMUNOLOGY AND CDG QUESTIONNAIRE FOR PATIENTS AND CAREGIVERS

**Autores:** Rita Francisco, Dorinda Marques-da-Silva, Carlota Pascoal, Sandra Brasil, Eva Morava, Jaak Jaeken, Fernando Pimentel-Santos, Vanessa dos Reis, Paula A Videira

**Instituição:** UCIBIO, Departamento Ciências da Vida, Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade NOVA de Lisboa

**Resumo:** Introduction: Congenital Disorders of Glycosylation (CDG) are a heterogeneous family of rare, metabolic diseases with over 130 types. 23 CDG types with immunological involvement have been described. Although glycans play diverse immunological roles, the nature and prevalence of immune-related signs and symptoms remain largely undetermined [1,2,3,4]. Objectives: To address and fill this knowledge gap, a multi-disciplinary team developed an online questionnaire directed at CDG patients and caregivers: the Immunology and CDG Questionnaire (ImmunoCDGQ). Methods: The medical and scientific content was based on a literature revision [3] conjugated with the advice from CDG clinical experts. 5 CDG families reviewed language and adequacy. A pilot study with 9 participants was carried out to fine-tune the tool. Finally, ImmunoCDGQ was translated in 6 languages. Recruitment campaigns based on email and social media were developed. Results: 210 participants completed the ImmunoCDGQ. Reported CDG patients were from 31 countries and covered 36 CDG types. PMM2-CDG was the most represented CDG type (122/210). 162 reported at least one immune-related manifestation. 122 participants described relevant issues associated with infections, while 79 identified allergies. Contrastingly, only a minority of respondents reported confirmed autoimmune diseases (9/210). Regarding vaccination, the great majority of patients were vaccinated (172/210), however a subset of CDG patients (19/210) exhibited an altered response to vaccination. Conclusion: This innovative, multidisciplinary and patient-centred approach allowed the systematic collection of clinical data on a poorly studied topic in a rare population. Opening avenues for new research projects and improved clinical management of immunological problems in CDG. 1. R. Francisco et al., Mol Genet Metab, 2019, 126(1), 1-5. 2. C. Ferreira et al., JIMD, 2018, 41(3), 541-553. 3. M. Monticelli et al., JIMD, 2016, 39(6): 765-780. 4. C. Pascoal et al., JIMD, doi: 10.1002/jimd.12126.

# 1º CONGRESSO NACIONAL DE **DOENÇAS RARAS**

*Passado Presente Futuro*

**ID RESUMO:** P12

**Modo:** Poster

**Título:** ARTIFICIAL INTELLIGENCE (AI) IN RARE DISEASES: IS THE FUTURE BRIGHTER?

**Autores:** Carlota Pascoal, Sandra Brasil, Rita Francisco, Vanessa dos Reis, Paula Alexandra Videira, Gonçalo Valadão

**Instituição:** UCIBIO, CDG & Allies  PPAIN, Portuguese Association for CDG (APCDG)

**Resumo:** Introduction: The amount of data collected and managed in (bio)medicine is increasing. Thus, there is a need to efficiently collect, analyze and characterize all this information. Artificial intelligence (AI) holds a great promise in this area and is being successfully applied to basic research, diagnosis, drug discovery and clinical trial development. Rare diseases (RDs) which are severely underrepresented in basic and clinical research can particularly benefit from AI technologies. The ability of AI technologies to integrate and analyze data from different sources can increase diagnosis, the knowledge of disease pathophysiology and boost therapy development in RDs. Aims: This review aims to collect and summarize the AI approaches already being applied to RDs, with a special focus on Congenital Disorders of Glycosylation (CDG), a particularly orphan RD. Methods: A double and triple combination of specific keywords related to RDs, CDG, AI and Medicine/Pharmaceutics was used to search the Medline database, using PubMed, through its API interface Entrez Programming Utilities. To use API, we wrote a Python programming language script using libraries from the biopython project. 615 articles were found and after selection, 72 were included in this review. Results: We have found AI and machine-learning methods that have been used in RDs for: 1) mutation detection, prediction and classification; 2) genotype-phenotype integration; 3) medical decision support systems (DSS); 4) biochemical fingerprinting; 5) disease classification and characterization and 6) therapeutic approaches (drug repositioning, clinical trials, patient registries, etc.). For CDG, AI has been used for: 1) disease mechanisms elucidation; 2) diagnosis, classification and characterization and 3) therapy discovery. Conclusions: RDs face multiple challenges but the ability of AI technologies to integrate knowledge from several (bio)medical areas will ultimately boost therapeutic approaches in RDs.

# 1º CONGRESSO NACIONAL DE DOENÇAS RARAS

*Passado Presente Futuro*

**ID RESUMO:** P13

**Modo:** Poster

**Título:** NGS | ESTAMOS PRESENTES NO PRESENTE DO DIAGNÓSTICO

**Autores:** Francisco Laranjeira, Ana Marmiesse, Emiliano Vioque, Isaura Ribeiro, Dulce Quelhas

**Instituição:** Centro de Genética Médica Doutor Jacinto Magalhães, Centro Hospitalar Universitário do Porto; Unidad de Diagnóstico y Tratamiento de Errores Congénito

**Resumo:** Introdução A sequenciação de nova geração (next generation sequencing - NGS) introduziu uma nova dimensão na análise genética, pelo volume de dados que é capaz de gerar. Actualmente é possível, e exequível, a análise de milhares de genes, em vários indivíduos, em simultâneo, e com resultados em poucos dias, o que permite uma aplicabilidade na prática clínica. Desde 2015 que começámos a disponibilizar esse tipo de estudos. Primeiramente na forma de painéis de genes associados a determinada apresentação clínica e depois inclusivamente o estudo de todos os genes correntemente classificados como associados a patologia - o exoma clínico. Objectivo Neste trabalho é apresentada uma análise dos resultados obtidos nestes quase 5 anos, em que foram feitos 437 estudos de casos índice e 115 de segregação familiar, estando em curso 59 dos primeiros e 18 dos últimos. Os estudos mais pedidos foram, por ordem decrescente: painel de epilepsia, painel de doenças neuromusculares, painel de défice intelectual, painel de hiperglicemia, painel de distúrbios do movimento e painel de doenças mitocondriais, tendo já sido também realizados 16 exomas clínicos. Resultados Em 160 casos (37%) foi possível chegar a um resultado conclusivo ou provável e noutros 100 (23%) foi obtido um resultado possível, que carece de estudos subsequentes para esclarecimento. Nos restantes 177 casos (40%) os resultados não foram minimamente informativos. São apresentadas os dados discriminados por tipo de estudo para avaliação da eficácia diagnóstica. Conclusão Em patologias em cuja etiologia estão envolvidos muitos genes a abordagem por NGS é uma mais-valia, permitindo uma redução considerável de custos e, eventualmente, também de tempo de resposta. O diálogo clínico - laboratório é fundamental em muitos casos para avaliação dos resultados obtidos e por vezes é necessária uma reavaliação clínica face a estes.

1º  
CONGRESSO NACIONAL DE  
**DOENÇAS RARAS**

*Passado Presente Futuro*

**ID RESUMO:** P14

**Modo:** Poster

**Título:** DEVELOPMENT OF RNA BASED APPROACHES TO EXPLOIT ALTERNATIVE THERAPIES FOR LYSOSOMAL STORAGE DISEASES

**Autores:** Liliana Matos, Juliana Inês Santos, Melissa Rocha, Maria Francisca Coutinho, Paulo Gaspar, Renata Voltini Velho, Thomas Braulke, Maria João Prata, Sandra Alves

**Instituição:** Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge

**Resumo:** Treatment strategies such enzyme-replacement therapy and substrate reduction, among others, are available for some Lysosomal Storage Diseases (LSDs), yet still with some limitations. In recent years, the RNA molecule became one of the most promising targets for therapeutic intervention and currently, a large number of RNA-based therapies are being investigated at the basic research level and in late-stage clinical trials. Actually, some of them are already approved for medical use (e.g. Spinal muscular atrophy and Duchenne muscular dystrophy). RNA-based approaches can act at pre-mRNA level (by splicing modulation/correction using antisense oligonucleotides or U1 snRNA vectors), at mRNA level (inhibiting gene expression by siRNAs and antisense oligonucleotides) or at DNA level (by editing mutated sequences through the use of CRISPR/Cas). Currently, we are developing some of these therapeutic approaches for LSDs. Two main research lines are ongoing: one involves the use of antisense U1 snRNAs to overcome the effect of a splice site mutation causing Mucopolysaccharidosis type IIIC and the other is based on the use of splice switching oligonucleotides to induce exon-skipping and consequently circumvent the effects of the most common causal mutation in Mucopolipidosis type II.



# 1º CONGRESSO NACIONAL DE **DOENÇAS RARAS**

*Passado Presente Futuro*

**ID RESUMO:** P15

**Modo:** Poster

**Título:** A PROGRESSÃO DA MIOPATIA: DETERMINANTE NA EVOLUÇÃO DAS CITOPATIAS MITOCONDRIAIS E CAUSA DE INTERCORRÊNCIAS INFECCIOSAS GRAVES

**Autores:** Mariana Ferreira Almeida, Pedro Oliveira Monteiro, João Calvão, Luís Nogueira-Silva, Mariana Pintalhão, Paulo Castro Chaves, Jorge Almeida, Maria Teresa Cardoso

**Instituição:** Serviço de Medicina Interna, Centro Hospitalar Universitário São João, Porto, Portugal

**Resumo:** **INTRODUÇÃO:** O Kearns-Sayre é uma síndrome de deleção do DNA mitocondrial caracterizada por oftalmoplegia extraocular, retinopatia pigmentar e início antes dos 20 anos, apresentando tipicamente, tal como outras citopatias mitocondriais, atingimento multiorgânico. **CASO CLÍNICO:** Apresenta-se o caso de uma mulher 27 anos, parcialmente dependente pela miopatia condicionada pela síndrome de Kearns-Sayre, mas cognitivamente com capacidade organizativa. Fenotipicamente com ptose palpebral, oftalmoplegia, retinopatia pigmentar, disartria, ataxia da marcha, hipoacusia neurosensorial e cardiomiopatia dilatada sendo portadora de pacemaker por bloqueio bifascicular. Em Janeiro de 2019 internada por pneumonia pneumocócica com necessidade de ventilação mecânica invasiva. Com evolução favorável mas agravamento do seu estado geral. Apesar de alimentada por sonda nasogástrica teve re-infecção por aspiração e necessidade de ventilação não invasiva (VNI), cinesiterapia respiratória e cough-assist. Apresentou melhoria clínica, mas sem regressar ao estado prévio por agravamento da miopatia. Teve alta com cinesiterapia diária e cough-assist. Pelo baixo potencial de recuperação da disfagia, submetida a gastrostomia para alimentação em ambulatório. Em Outubro de 2019 com reinternamento por infecção respiratória, com necessidade de VNI. Novamente com resolução da infecção, possibilitando a alta, embora mais uma vez com agravamento do grau de dependência. **DISCUSSÃO:** Este caso reflete o avanço progressivo da doença, para a qual não existe terapêutica modificadora de prognóstico, e o papel preponderante das intercorrências, decorrentes da miopatia, na sua evolução. O envolvimento multissistémico, o pouco conhecimento dos clínicos em relação à doença e a curta esperança média de vida tornam complexa a decisão do nível/tecto de cuidados adequado. São fundamentais os cuidados multidisciplinares e diferenciados em Centros de Referência e uma avaliação individualizada de cada situação clínica.