

P-17

LUJAN-FRYNS AND OPITZ-KAVEGGIA SYNDROMES: MED12 MOLECULAR SCREENING

Cathy Paulino^{1,2*}, Isabel Marques^{1*}, Raquel Chaves², Paula Jorge¹, Rosário Santos¹

¹ Unidade de Genética Molecular, Centro Genética Médica Doutor Jacinto Magalhães, Centro Hospitalar do Porto - EPE, Porto, Portugal; Unidade Multidisciplinar de Investigação Biomédica (UMIB), Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar (ICBAS), Universidade do Porto, Porto, Portugal

² University of Trás-os-Montes and Alto Douro (UTAD), Department of Genetics and Biotechnology (DGB), Laboratory of Cytogenomics and Animal Genomics (CAG), Vila Real

* Equal contributors

paulinocathy@gmail.com

isabel.medeiros.marques@gmail.com

Lujan-Fryns syndrome (LFS - OMIM #309520) is characterized as a rare form of X-linked Intellectual Disability (XLID), affecting mostly males. Clinically, the patients can be recognized by the facial morphology in addition to the presentation of some of the following features: tall marfanoid stature, macrocephaly, long hands with hyperextensible digits, mild general hypotonia and mild to moderate cognitive deficits with several behavioural problems. Opitz-Kaveggia syndrome (FGS - OMIM #305450) is also a rare form of XLID.

Patients show a distinctive facial appearance, a tall and prominent forehead, short stature, small prominent ears with simplified helical pattern, frontal hair upsweep, hypotonia and constipation. They frequently present mental retardation with developmental delay and a distinctive behaviour, with hyperactive personality and excessive talkativeness. FGS is characterized by clinical variability and genetic heterogeneity.

There has been a clear association between *MED12* gene and LF and FG syndromes. While in LFS a single recurrent mutation c.3020A>G in exon 22 was reported, in FGS two frequent mutations, c.2873G>A and c.2881C>T both located in exon 21, were previously described. This gene encodes for the mediator of RNA polymerase II transcription subunit 12, an essential subunit of the mediator complex, interacting with different developmental pathways and involved in the regulation of neuronal gene expression.

Until recently, the molecular genetic analysis of *MED12* in our laboratory consisted of sequence analysis of the coding exons and flanking regions, to screen for variants in seven of the forty-five exons, considered mutational hot-spots. The aim of this work is to expand the study of the *MED12* gene to further increase the mutation detection rate, by screening variants in all exons by PCR-amplification followed by Sanger sequencing. Preliminary results in our patients revealed the absence of the previously identified recurrent mutations and the detection of several variants with unknown significance. Herein, the pathogenic effect of such variants will be analysed.

P-18

DISTÚRBIOS HEREDITÁRIOS RAROS REVELADOS PELO ESFREGAÇO DE SANGUE PERIFÉRICO

Cláudia Teixeira¹, José Barbot², Maria Inês Freitas¹

¹ Serviço de Hematologia Laboratorial, Departamento de Patologia, Centro Hospitalar do Porto - EPE, Porto

² Unidade de Hematologia Pediátrica, Departamento de Medicina, Centro Hospitalar do Porto - EPE, Porto

claudiateixeira@med.up.pt

Introdução: O Esfregaço de Sangue Periférico (ESP) é uma ferramenta diagnóstica valiosa, que constitui um complemento importante aos dados clínicos e laboratoriais, apontando diagnósticos diferenciais e orientando o percurso diagnóstico. Ocasionalmente, o ESP pode conduzir a diagnósticos incidentais com grande impacto para o paciente.

Objetivos: Reportar casos clínicos em que o achado incidental de alterações morfológicas características no ESP conduziram ao diagnóstico de um distúrbio hereditário raro. Estas alterações foram encontradas na maioria dos leucócitos polimorfonucleares do sangue periférico e estão associadas a distúrbios hereditários específicos.

Resultados: Criança de 4 anos de idade, com história materna de trombocitopenia crónica inexplicada, com infeções recorrentes da via aérea superior. Com base na observação no ESP da tríade de inclusões citoplasmáticas basofílicas nos neutrófilos, trombocitopenia e plaquetas gigantes, foi realizado o diagnóstico de anomalia de May-Hegglin, um distúrbio autossómico dominante raro que resulta da mutação do gene *MYH9*. Subsequentemente foi realizado ESP à mãe da criança, de 23 anos de idade, e foram observadas inclusões leucocitárias similares, tendo sido identificada a anomalia de May-Hegglin como a causa da trombocitopenia.

Grânulos citoplasmáticos gigantes foram encontrados incidentalmente, no exame do ESP, nos neutrófilos, eosinófilos e outros granulócitos de um paciente de 3 anos de idade durante um episódio de infeção pelo vírus Epstein-Barr confirmada serologicamente. Estas alterações leucocitárias são patognomónicas da Síndrome de Chediak-Higashi (SCH), um distúrbio autossómico recessivo raro associado a infeções piogénicas recorrentes, alterações da coagulação e anormalidades neurológicas progressivas. Apesar do curso benigno da infeção, este diagnóstico foi confirmado pela presença de um padrão anormal de pigmentação do cabelo à microscopia ótica. O estudo genético identificou uma mutação missense no gene *CHS1/LYST*, compatível com uma forma mais leve do SCH.

Criança de 10 anos de idade, referida à consulta de Pediatria por atraso de crescimento e queixas articulares. O achado de grânulos intensamente azurofílicos (grânulos de Alder-Reilly) nos leucócitos do sangue periférico sugeriu o diagnóstico de Mucopolissacaridose (MPS). A análise do glicosaminoglicano urinário e da atividade enzimática

confirmou o diagnóstico de MPS VI, um distúrbio do armazenamento lisossomal raro com um padrão de herança autossômica recessiva.

Conclusão: Os nossos resultados sublinham a importância do reconhecimento do ESP como uma ferramenta diagnóstica valiosa, que fornece informação relevante para o diagnóstico de diversos distúrbios hereditários hematológicos e não-hematológicos.

P-19

FRONTOTEMPORAL DEMENTIA AND NEURONAL CEROID LIPOFUSCINOSIS

Ana Luísa Carvalho¹, Lina Ramos¹, Maria Margarida Venâncio², Isabel Santana³, Carmo Macário⁴, Rosário Almeida⁵, Jorge Saraiva⁶

¹ Medical Genetics Unit, Hospital Pediátrico, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

² Medical Genetics Unit, Hospital Pediátrico, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal and Department of Medical Genetics, Faculty of Medicine, University of Coimbra, Portugal

³ Department of Neurology, Hospitais da Universidade de Coimbra, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal and Faculty of Medicine, University of Coimbra, Portugal

⁴ Department of Neurology, Hospitais da Universidade de Coimbra, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

⁵ CNC, Center for Neuroscience and Cell Biology, University of Coimbra, Portugal

⁶ Medical Genetics Unit, Hospital Pediátrico, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal and University Clinic of Pediatrics, Faculty of Medicine, University of Coimbra, Portugal
aluisa.dcarvalho@gmail.com

Introduction: Frontotemporal dementia is the second most frequent form of early-onset dementia. Its molecular basis is heterogeneous. Heterozygous mutation in the progranulin gene (*GRN*) is a frequent cause of this disease, with autosomal dominant inheritance. Recently, Smith *et al.* presented two brothers with adult-onset neuronal ceroid lipofuscinosis and homozygous mutation in the *GRN* gene (c.813_816del (p.Thr272Serfs*10)). This type of neuronal ceroid lipofuscinosis was designated type 11 (CLN11).

Case report: We report one family with frontotemporal dementia with molecular diagnosis: heterozygous for g.22632264dupGT (p.Ser301Cysfs*60) mutation in the *GRN* gene. One member of this family presented with progressive visual failure at 25 years, followed by dystonia with muscle weakness, multifocal myoclonus and dysarthria. Plasma progranulin values are undetectable. The molecular analysis of *GRN* gene revealed a homozygous mutation g.22632264dupGT (p.Ser301Cysfs*60) confirming the diagnosis of CLN11.

Comment: Mutations in specific genes usually determine important phenotypes in either the heterozygous or homozygous state. In this two families, with mutations in the *GRN* gene, two clinical distinct neurological disorders are present: frontotemporal dementia at heterozygous and CLN11 at homozygous state. A deletion was present in Smith *et al.* previously reported family. The family reported by the authors is the first with homozygous state for a duplication in the *GRN* gene.