

P 2962

Caracterização clínica e molecular das neurofibromatoses no sul do Brasil: detecção de grandes rearranjos gênicos e associações com o fenótipo

Clévia Rosset, Maievi Fonini, Rudinei Luis Correia, Cristina Brinckmann Oliveira Netto, Patrícia Ashton-Prolla
Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)

As neurofibromatoses são um grupo de síndromes autossômicas dominantes de predisposição ao câncer com expressividade altamente variável. A neurofibromatose tipo 1 (NF1) é a mais comum, com incidência estimada de 1/3.000 nascidos vivos; a neurofibromatose tipo 2 (NF2) é mais rara, com incidência estimada de 1/50.000 nascidos vivos. A NF1 é causada por mutações no gene *NF1*, que possui mais de mil mutações diferentes identificadas até o momento; os grandes rearranjos estão presentes em 5-10% dos pacientes e estão associados com um fenótipo mais grave na maioria dos casos. A NF2 é causada por mutações no gene *NF2*, que possui mais de 300 mutações descritas. Esses genes codificam proteínas que atuam em vias responsáveis pelo controle da proliferação e crescimento celular. As principais características da NF1 envolvem a pele, ossos e sistema nervoso central (SNC), enquanto na NF2 há maior envolvimento do SNC. O objetivo deste estudo é caracterizar pela primeira vez em uma população do Brasil os grandes rearranjos gênicos em pacientes com neurofibromatose e correlacioná-los com os aspectos clínicos individuais da doença. Um total de 92 pacientes com diagnóstico clínico de NF1 e 4 com diagnóstico clínico de NF2 foram recrutados a partir do ambulatório de oncogenética do HCPA. Todos os pacientes assinaram termo de consentimento livre e esclarecido (GPPG-HCPA número 13-0260). Os grandes rearranjos foram detectados pela técnica de *Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*. Considerando apenas os casos de NF1, foram encontrados rearranjos em 5/92 pacientes (5,5%). Entre esses, uma deleção não descrita do éxon 13 em heterozigose e deleção em heterozigose do gene *NF1* completo, já caracterizada em diversos estudos, em 4 pacientes. O tipo de deleção total de *NF1* também foi caracterizado. Não foi possível estabelecer uma correlação genótipo-fenótipo clara nestes casos; apenas uma paciente (a mais grave da nossa série de casos) apresentou a deleção tipo 1 de *NF1*, que é o tipo de mutação frequentemente associado a fenótipos mais graves da doença. Nenhum grande rearranjo foi encontrado em pacientes com NF2. A detecção desses rearranjos é importante para, possivelmente, prever o fenótipo da doença e instrumentar o aconselhamento genético. Palavras-chaves: Neurofibromatoses, grandes rearranjos, correlação genótipo-fenótipo. Projeto 13-0260