

P 1875**Atualização das frequências de mutações no gene ARSB em pacientes com Mucopolissacaridose tipo VI após 10 anos de análises**

Rowena Rubim Siva do Couto; Aline Nemetz Bochernitsan; Fernanda Bender; Ana Carolina Brusius-Fachin; Franciele Trapp; Jessica Dick; Roberto Giugliani; Sandra Leistner-Segal - HCPA

A Síndrome de Maroteaux-Lamy (Mucopolissacaridose VI ou MPS VI) é uma doença com herança autossômica recessiva causada por mutações ao longo do gene ARSB que causam a deficiência da enzima lisossômica N-acetilgalctosamíase-4-sulfatase (ARSB). Como consequência, ocorre o acúmulo intralisossomal do glicosaminoglicano dermatan sulfato (DS) que é responsável pelo quadro clínico da MPS VI. A incidência mundial é estimada em 1:248.000 a 1:300.000 nascidos vivos entre as diferentes populações. O objetivo deste trabalho foi analisar e caracterizar o genótipo, além de calcular a frequência das mutações recorrentes dos pacientes com MPS VI ao longo dos 10 últimos anos de experiência (2005-2015) do Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre com o diagnóstico molecular desta doença. Os métodos utilizados para este estudo foram PCR convencional seguido por sequenciamento de Sanger de todos os 8 éxons do gene ARSB. De acordo com dados publicados no ano de 2005, existiam 13 pacientes com MPS VI com análise molecular concluída (12 brasileiros e 1 Chileno). No ano de 2015 foram concluídas as análises de 102 pacientes, incluindo 100 brasileiros, 1 chileno e 1 argentino. A maioria dos pacientes brasileiros são das regiões Nordeste (48%) e Sudeste (36%), totalizando 84%. Até 2005, foram observadas 12 diferentes mutações, sendo a mutação c.1533del23 encontrada em maior frequência (23,1% - 6/26 alelos). Após 10 anos de análise molecular para este gene, já foram identificadas 24 diferentes mutações, sendo 14 missense, 2 nonsense, 5 deleções, 2 em sítios de splicing e 1 inserção. A mutação encontrada com a maior frequência foi a IVS5-1G>C com 19,6% (40/204 alelos), seguida pela mutação p.L72R com 16,2% (33/204 alelos) e p.H178L com 11,3% (23/204 alelos). A mutação c.1533del23 que inicialmente foi detectada com a maior frequência, passou a ser a 6ª mais frequente com 5,4% (11/204 alelos). O éxon I continua apresentando o maior número de diferentes mutações detectadas, de 4 mutações observadas inicialmente passaram para 9. Os resultados observados ao longo de 10 anos de estudo confirmam a ampla heterogeneidade genética entre os pacientes com MPS VI. Este estudo irá contribuir para estimar a real prevalência das mutações no Brasil, as quais são importantes para estudos epidemiológicos e aconselhamento genético. Unitermos: MPS VI; ARSB; Análise Molecular