

P 1931**Caracterização de um possível cluster geográfico da Mucopolissacaridose IVA no Brasil**

Aline Nemetz Bochernitsan; Rowena Rubim Silva do Couto; Ana Carolina Brusius-Facchin; Francyne Kubaski; Franciele Trapp; Simone Lopes Santos; Catia Eufrazino Gondim; Paula Frassinetti Vasconcelos de Medeiros; Roberto Giugliani; Sandra Leistner-Segal - HCPA

A Mucopolissacaridose IVA é uma doença lisossômica, causada pela deficiência da enzima N-acetilgalactosamina-6-sulfatase (GALNS), responsável pela degradação dos glicosaminoglicanos (GAGs) Queratan Sulfato e Condroitin-6-Sulfato. Quando a enzima está deficiente ocorre o acúmulo nos lisossomos e excreção aumentada na urina destes GAGs. A incidência mundial é estimada em 1:201:000, variando de 1:76.000 a 1:640.000 nascidos vivos dependendo localização. Até o momento 319 mutações foram identificadas no gene GALNS. De acordo com estudos já realizados, foram identificadas 5 mutações com alta frequência no Brasil, sendo a mutação p.Ser341Arg identificada apenas no Nordeste. O objetivo do trabalho foi identificar a possível causa da alta incidência da mutação p.Ser341Arg no Nordeste. Os métodos utilizados foram PCR seguido por sequenciamento de Sanger para identificação de mutações e PCR em tempo real para determinação de haplótipos através da análise de polimorfismos intragênicos. Até o momento existem 40 pacientes brasileiros que possuem genótipo completo, apresentando 11 diferentes mutações. A mutação encontrada com a maior frequência foi a p.Ser341Arg com 18,88% (17/90 alelos), sendo detectados 7 pacientes homocigotos para esta mutação (5 da Paraíba, 1 de Pernambuco e 1 do Espírito Santo) e 3 heterocigotos (1 da Paraíba, 1 do Rio Grande do Norte e 1 da Bahia). Através da análise de haplótipos foi possível identificar que todos os pacientes com mutação p.Ser341Arg tinham o mesmo haplótipo e que este estava ausente nos demais pacientes. Até o momento, esta mutação só foi identificada em pacientes brasileiros, sendo a maioria do estado da Paraíba, e como já se sabe, existe neste estado uma alta taxa de casamentos consanguíneos. As altas prevalência da doença, frequência da mutação e taxa de casamento consanguíneos da região, além de um único haplótipo presente em todos estes pacientes, corroboram com a hipótese de que ocorra um efeito fundador desta mutação no estado da Paraíba. Estes resultados contribuem para a compreensão das bases moleculares da doença levando em conta a sua raridade e alta heterogeneidade alélica. Além disto, são importantes para futuramente estimar a frequência de heterocigotos nesta região do Brasil através de programas de triagem neonatal e o estabelecimento de protocolos de genética médica populacional para esta comunidade, incluindo aconselhamento genético, diagnóstico pré-natal e tratamento por Terapia de Reposição Enzimática. Unitermos: Mucopolissacaridose IVA; Efeito Fundador; Análise de haplótipos