

407

**APRESENTAÇÃO CLÍNICA E HISTÓRIA NATURAL DA NEOPLASIA ENDÓCRINA MÚLTIPLA 2A (NEM 2A) ASSOCIADA A MUTAÇÕES NO CÓDON 634 DO PROTO-ONCOGENE RET.***Camila Degen Meotti, Márcia Khaled Puñales, Jorge L. Gross, Ana Luiza Silva Maia (orient.)* (Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina, UFRGS).

O proto-oncogene RET é o gene responsável pela forma hereditária do Carcinoma Medular de Tireóide (CMT). Testes genéticos para a avaliação de mutações no RET são atualmente disponíveis e constituem a base no manejo adequado da forma hereditária do tumor. Diferentes estudos estão sendo realizados no intuito de avaliar possíveis correlações entre mutações específicas nesse gene e a ampla variabilidade na apresentação clínica e na agressividade tumoral. O objetivo deste estudo foi avaliar mutações no RET e descrever a história natural da doença em 72 indivíduos provenientes de 12 famílias independentes que apresentavam mutações no códon 634. Foram incluídos no estudo indivíduos com mutações no RET e/ou imunohistoquímica positiva para CMT. O DNA genômico foi extraído de leucócitos periféricos dos probandos e/ou familiares e os exons 10, 11, 13, 14, 15 e/ou 16 do RET foram amplificados pela técnica de PCR. A presença de mutações foi determinada por restrição enzimática, SSCP e/ou seqüenciamento. Foram identificadas mutações em todos os indivíduos afetados e em 26 carreadores assintomáticos, sendo observadas as seguintes mutações no códon 634: C634Y (n=52), C634R (n=13) e C634W (n=7). Foi observada uma ampla variabilidade quanto à idade ao diagnóstico nos indivíduos com doença clínica (9 a 63 anos) e carreadores (2,5 a 73 anos). No entanto, não houve diferença estatística na idade ao diagnóstico nos diferentes tipos de mutações no códon 634. Indivíduos com o tipo de mutação C634R apresentaram significativamente mais metástases à distância ao diagnóstico, bem como mais precocemente do que aqueles com as mutações C634Y ou C634W, sugerindo um comportamento mais agressivo para esse tipo de mutação. Esses resultados indicam que trocas específicas de aminoácidos/nucleotídeos no códon 634 podem apresentar um impacto direto na determinação da agressividade tumoral na NEM 2A, sugerindo então considerar essas trocas bem como o códon afetado ao indicar a tireoidectomia profilática nos indivíduos carreadores assintomáticos. (CNPq-Proj. Integrado).