



APNF

Associação Portuguesa
de **Neurofibromatose**



UNIDADE LOCAL DE SAÚDE
SANTA MARIA



CAMIL

CENTRO ACADÉMICO DE MEDICINA DE LISBOA

NF1/Schwannomatoses - Aconselhamento Genético e Opções Reprodutivas

Marta P. Soares

Serviço de Genética Médica, Departamento de Pediatria, Hospital de Santa Maria, Unidade Local de Saúde Santa Maria



APNF

Associação Portuguesa
de **Neurofibromatose**



UNIDADE LOCAL DE SAÚDE
SANTA MARIA



CAMIL

CENTRO ACADÉMICO DE MEDICINA DE LISBOA

Sumário

- Introdução
- Diagnóstico e estudo genético
- Vigilância/seguimento
- Aconselhamento genético e opções reprodutivas
- Consulta de Genética



APNF

Associação Portuguesa
de **Neurofibromatose**



UNIDADE LOCAL DE SAÚDE
SANTA MARIA



CAMIL

CENTRO ACADÉMICO DE MEDICINA DE LISBOA

INTRODUÇÃO

21º Encontro da Associação Portuguesa de Neurofibromatose

Lisboa, 19 de Maio de 2024



APNF

Associação Portuguesa
de **Neurofibromatose**



UNIDADE LOCAL DE SAÚDE
SANTA MARIA



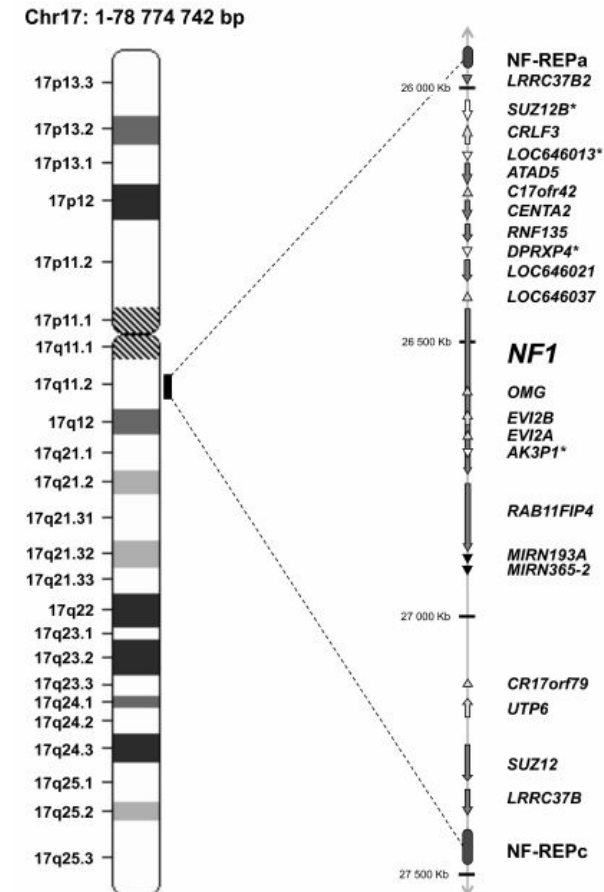
CAMIL

CENTRO ACADÉMICO DE MEDICINA DE LISBOA

Introdução

Neurofibromatose tipo 1 (NF1) (OMIM#162200)

- Síndrome neurocutânea de predisposição oncológica causada por variantes patogénicas com perda de função no gene *NF1*





APNF

Associação Portuguesa
de **Neurofibromatose**



UNIDADE LOCAL DE SAÚDE
SANTA MARIA



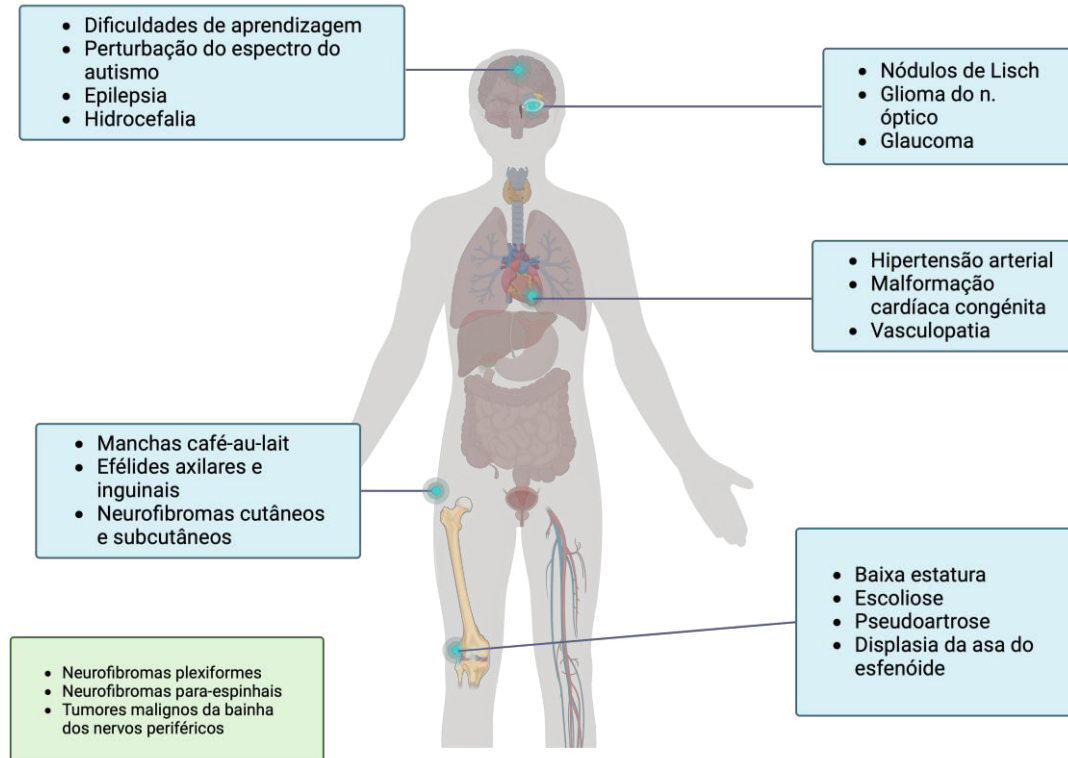
CAMIL

CENTRO ACADÉMICO DE MEDICINA DE LISBOA

Introdução

NF1

Manifestações



Created with BioRender.com

21º Encontro da Associação Portuguesa de Neurofibromatose

Lisboa, 19 de Maio de 2024



APNF

Associação Portuguesa
de **Neurofibromatose**



UNIDADE LOCAL DE SAÚDE
SANTA MARIA



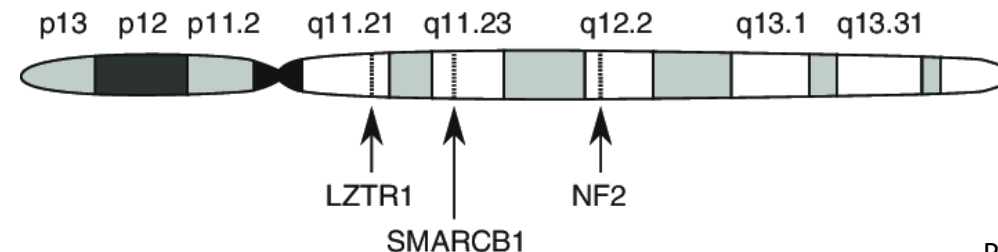
CAMIL

CENTRO ACADÉMICO DE MEDICINA DE LISBOA

Introdução

Schwanomatose associada ao gene *NF2* (SWN-*NF2*) (OMIM#101000)

- Síndrome caracterizada pelo desenvolvimento de schwannomas (tumores não malignos dos nervos), geralmente afectando o nervo vestibular
- Causada por variantes patogénicas com perda de função no gene *NF2*



Paterson et al, 2022



APNF

Associação Portuguesa
de **Neurofibromatose**



UNIDADE LOCAL DE SAÚDE
SANTA MARIA



CAMIL

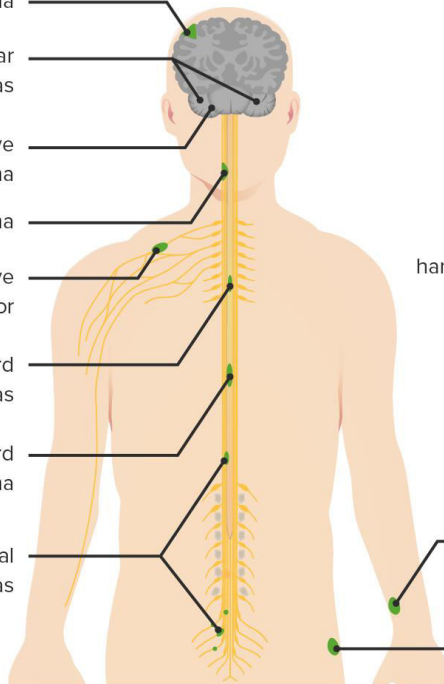
CENTRO ACADÉMICO DE MEDICINA DE LISBOA

Introdução

SWN-NF2

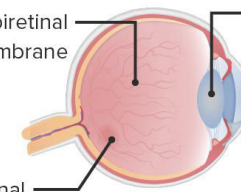
Neurological findings

- Cranial meningioma
- Bilateral vestibular nerve schwannomas
- Other cranial nerve schwannoma
- Spinal meningioma
- Peripheral nerve tumor
- Spinal cord ependymomas
- Spinal cord astrocytoma
- Spinal schwannomas



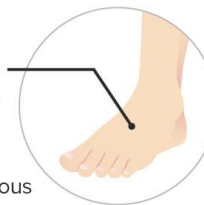
Ocular findings

- Epi-retinal membrane
- Retinal hamartoma
- Cataract



Cutaneous findings

- Peripheral neuropathy
- Subcutaneous tumor
- Skin plaque



Lecturio.com/

Castellanos, 2018

21º Encontro da Associação Portuguesa de Neurofibromatose

Lisboa, 19 de Maio de 2024



APNF

Associação Portuguesa
de **Neurofibromatose**



UNIDADE LOCAL DE SAÚDE
SANTA MARIA



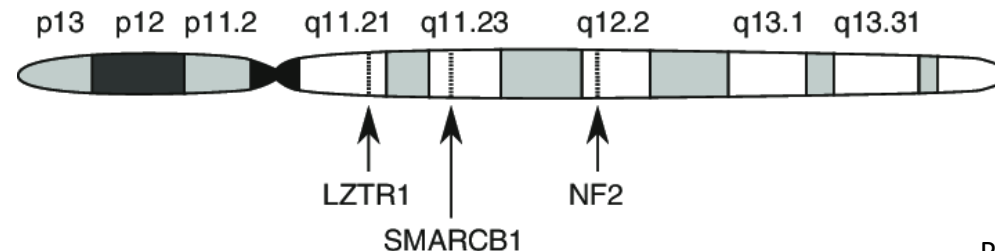
CAMIL

CENTRO ACADÉMICO DE MEDICINA DE LISBOA

Introdução

Schwanomatose associada ao gene *SMARCB1* (SWN-*SMARCB1*) (OMIM#162091)

- Síndrome caracterizada pelo desenvolvimento de schwannomas (geralmente não afectando o nervo vestibular)
- Causada por variantes patogénicas com perda de função no gene *SMARCB1*



Paterson et al, 2022



APNF

Associação Portuguesa
de **Neurofibromatose**



UNIDADE LOCAL DE SAÚDE
SANTA MARIA



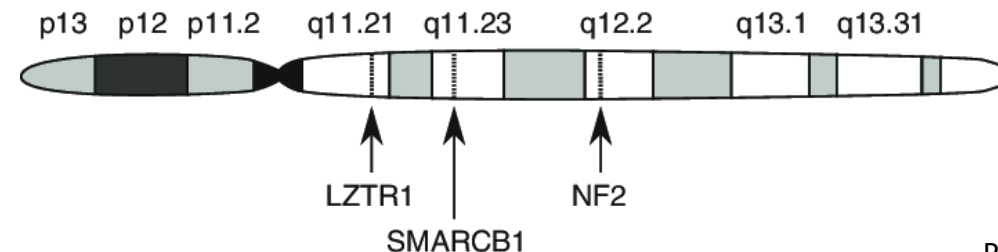
CAMIL

CENTRO ACADÉMICO DE MEDICINA DE LISBOA

Introdução

Schwanomatose associada ao gene *LZTR1* (SWN-*LZTR1*) (OMIM#615670)

- Síndrome caracterizada pelo desenvolvimento de schwannomas (não afectando o nervo vestibular)
- Causada por variantes patogénicas com perda de função no gene *LZTR1*



Paterson et al, 2022



APNF

Associação Portuguesa
de **Neurofibromatose**



UNIDADE LOCAL DE SAÚDE
SANTA MARIA



CAMIL

CENTRO ACADÉMICO DE MEDICINA DE LISBOA

DIAGNÓSTICO E ESTUDO GENÉTICO

21º Encontro da Associação Portuguesa de Neurofibromatose

Lisboa, 19 de Maio de 2024



APNF

Associação Portuguesa
de **Neurofibromatose**



UNIDADE LOCAL DE SAÚDE
SANTA MARIA



CAMIL

CENTRO ACADÉMICO DE MEDICINA DE LISBOA

Diagnóstico e estudo genético

NF1

Critérios de diagnóstico revistos

Presença de ≥ 2 dos seguintes critérios

- ≥ 6 manchas café-au-lait > 5 mm em estadio pré-pubertário e > 15 mm em estadio pós-pubertário
- Efélides axilares ou inguinais
- ≥ 2 neurofibromas (de qualquer tipo) ou 1 neurofibroma plexiforme
- Glioma do nervo óptico
- ≥ 2 nódulos de Lisch or ≥ 2 anomalias da coróideia
- **Lesões ósseas típicas** (dysplasia da asa do esfenóide, encurvamento antero-lateral da tibia ou pseudoartrose de um osso longo)
- **Variante patogénica no gene *NF1*** (fracção alélica de 50%) em tecido aparentemente normal
- Progenitor com NF1





APNF

Associação Portuguesa
de **Neurofibromatose**



UNIDADE LOCAL DE SAÚDE
SANTA MARIA



CAMIL

CENTRO ACADÉMICO DE MEDICINA DE LISBOA

Diagnóstico e estudo genético

NF1

- Estudo genético (orientado mediante quadro clínico)
 - Estudo dirigido (sequenciação de Sanger, sequenciação de *Next-generation sequencing* (NGS), MLPA, *deep sequencing*, mRNA) ou estudo abrangente (painel NGS baseado em sequenciação por exoma)
 - Estudo em sangue periférico ou noutro tecido (neurofibroma, mancha café-au-lait, ...)



APNF

Associação Portuguesa
de **Neurofibromatose**



UNIDADE LOCAL DE SAÚDE
SANTA MARIA



CAMIL

CENTRO ACADÉMICO DE MEDICINA DE LISBOA

Diagnóstico e estudo genético

NF1

- Resultados possíveis



Resultado

Alelo1: um alelo normal

Interpretação Analítica

Alelo2: um alelo com a variante c.5255T>C (p.(Leu1752Pro))

A variante c.5255T>C (p.(Leu1752Pro)), consiste na substituição de uma T por uma C na posição 5255 resultando na substituição de uma leucina por uma prolina na posição 1752. Estão descritas variantes patogénicas neste gene em indivíduos com neurofibromatose tipo 1, síndrome neurofibromatose - Noonan, síndrome de Watson, leucemia mielomonocítica juvenil e neurofibromatose espinhal familiar (autossómicas dominantes). Esta variante já tinha sido descrita como causadora de neurofibromatose tipo 1 (van Minkelen et al., Clin Genet 85:318, 2014). Com os dados atualmente disponíveis esta variante foi classificada como provavelmente patogénica.



APNF

Associação Portuguesa
de Neurofibromatose



UNIDADE LOCAL DE SAÚDE
SANTA MARIA



CAMIL

CENTRO ACADÉMICO DE MEDICINA DE LISBOA

Diagnóstico e estudo genético

NF1

- Resultados possíveis



Resultado

Alelo1: **um alelo normal**

Alelo2: **um alelo com a variante c.4515-16_4515-14del (r.(spl?))**

Interpretação Analítica

A variante c.4515-16_4515-14del (r.(spl?)), consiste na deleção de 3 bases entre as posições 4515-16 e 4515-14. Estão descritas variantes patogénicas neste gene em indivíduos com neurofibromatose tipo 1, síndrome neurofibromatose - Noonan, síndrome de Watson, leucemia mielomonocítica juvenil e neurofibromatose espinhal familiar (autossómicas dominantes). Esta alteração ainda não tinha sido descrita e a análise bioinformática prevê a criação de um novo local aceitador de "splicing".

Com os dados atualmente disponíveis esta variante foi classificada como de significado clínico indeterminado.

Conclusão

Este resultado indica que este seu doente é **um heterozigoto para a variante indicada e não confirma, mas também não exclui, um possível diagnóstico**. O seu estudo no **contexto familiar** poderá ajudar a esclarecer se está relacionada com o fenótipo deste doente.

A análise dos dados de cobertura de alterações do número de cópias (CNVs) não detetou nenhuma grande deleção ou duplicação que pudesse explicar o fenótipo deste doente.



APNF

Associação Portuguesa
de **Neurofibromatose**



UNIDADE LOCAL DE SAÚDE
SANTA MARIA



CAMIL

CENTRO ACADÉMICO DE MEDICINA DE LISBOA

Diagnóstico e estudo genético

NF1

- Resultados possíveis

E agora?



- Rever o quadro clínico e considerar outras hipóteses diagnósticas
- Considerar as possibilidades:
 - Variante intrónica (não identificada pela técnica)
 - Mosaico gonadossomal com baixa expressão em sangue periférico



APNF

Associação Portuguesa
de **Neurofibromatose**



UNIDADE LOCAL DE SAÚDE
SANTA MARIA

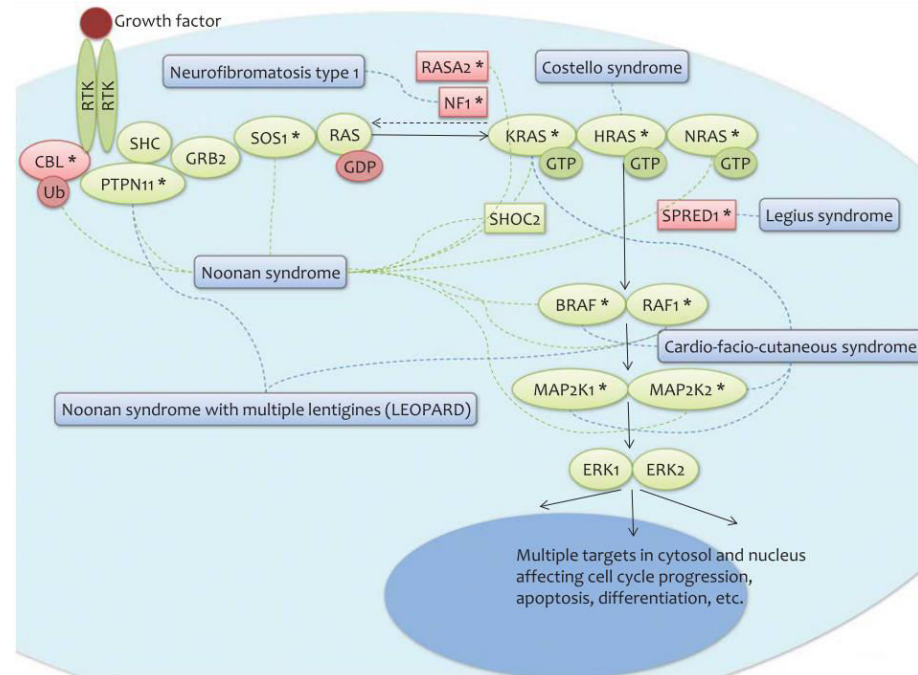


CAMIL

CENTRO ACADÉMICO DE MEDICINA DE LISBOA

Diagnóstico e estudo genético

NF1



Kiuru et al, 2017



APNF

Associação Portuguesa
de **Neurofibromatose**



UNIDADE LOCAL DE SAÚDE
SANTA MARIA



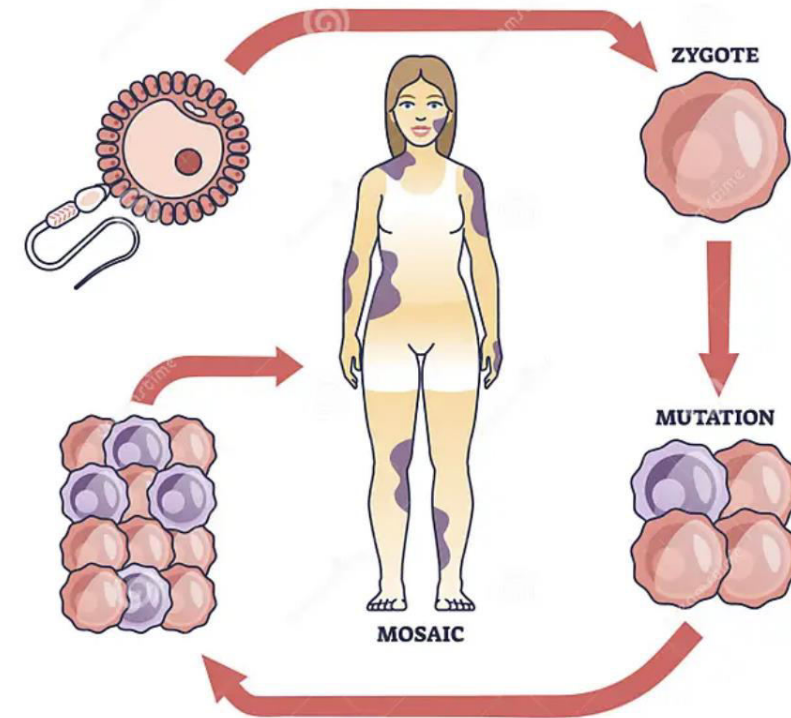
CAMIL

CENTRO ACADÉMICO DE MEDICINA DE LISBOA

Diagnóstico e estudo genético

NF1 em mosaico

- Mosaicismo pode ser definido como presença pelo menos duas populações de células com genótipo distinto num indivíduo, derivadas do mesmo zigoto





APNF

Associação Portuguesa
de **Neurofibromatose**



UNIDADE LOCAL DE SAÚDE
SANTA MARIA



CAMIL

CENTRO ACADÉMICO DE MEDICINA DE LISBOA

Diagnóstico e estudo genético

NF1 em mosaico

Critérios de diagnóstico revistos

Presença de um dos seguintes critérios

- **Variante patogénica no gene NF1 com frequência alélica < 50% em tecido aparentemente normal** e a presença de outro critério de diagnóstico (excepto se progenitor com NF1)
- Presença da mesma variante patogénica no gene NF1 em dois tecidos anatomicamente distintos (na ausência da variante em tecido não afectado)
- Distribuição segmentar de manchas café-au-lait ou neurofibromas **e presença de outro critério clínico** (ou descendente com NF1)
- Presença apenas de um único critério (efélides axilares e inguinais, glioma do nervo óptico, ≥ 2 nódulos de Lisch ou anomalias da coiroideia, ≥ 2 neurofibromas ou 1 neurofibroma plexiforme) **e descendente com NF1**



Legius et al, 2021

Legius et al, 2020



APNF

Associação Portuguesa
de **Neurofibromatose**



UNIDADE LOCAL DE SAÚDE
SANTA MARIA



CAMIL

CENTRO ACADÉMICO DE MEDICINA DE LISBOA

Diagnóstico e estudo genético

SWN-NF2

Critérios de diagnóstico revistos

Presença de um dos seguintes critérios:

1. Schwannomas bilaterais vestibulares (VS)
2. Identificação da mesma variante patogénica em pelo menos dois tumores em anatomicamente distintos associados à SWN-NF2 (**schwanoma, meningioma, e/ou ependimoma**)
3. 2 critérios major ou 1 critério major e 2 critérios minor

Critérios major:

- VS unilateral
- Familiar em 1º grau com SWN-NF2 (excepto pais)
- ≥ 2 meningioma
- Variante patogénica no gene *NF2* identificada em tecido não afectado

Critérios minor:

- > 1 ependimoma, meningioma ou schwannoma (não vestibular) ou meningioma
- ≥ 1 cataratas corticais da membrana ou subcapsulares juvenis, hamartoma da retina, membrana epiretiniana < 40 anos



APNF

Associação Portuguesa
de **Neurofibromatose**



UNIDADE LOCAL DE SAÚDE
SANTA MARIA



CAMIL

CENTRO ACADÉMICO DE MEDICINA DE LISBOA

Diagnóstico e estudo genético

SWN-NF2

Suspeitar de SWN-NF2 (em idade pediátrica):

- Manchas café-au-lait
- Schwannomas cutâneos
- Cataratas capsulares posteriores ou corticais da membrana
- Sinais neurológicos (secundários a schwannomas não vestibulares)



APNF

Associação Portuguesa
de **Neurofibromatose**



UNIDADE LOCAL DE SAÚDE
SANTA MARIA



CAMIL

CENTRO ACADÉMICO DE MEDICINA DE LISBOA

Diagnóstico e estudo genético

SWN-NF2

- Estudo genético (orientado mediante quadro clínico)
 - Estudo dirigido (sequenciação de Sanger, sequenciação de NGS, MLPA, *deep sequencing*) ou estudo abrangente (painel NGS baseado em sequenciação por exoma)
 - Estudo em sangue periférico ou noutro tecido (schwanoma)



APNF

Associação Portuguesa
de **Neurofibromatose**



UNIDADE LOCAL DE SAÚDE
SANTA MARIA



CAMIL

CENTRO ACADÉMICO DE MEDICINA DE LISBOA

Diagnóstico e estudo genético

- Resultados possíveis





APNF

Associação Portuguesa
de **Neurofibromatose**



UNIDADE LOCAL DE SAÚDE
SANTA MARIA



CAMIL

CENTRO ACADÉMICO DE MEDICINA DE LISBOA

Diagnóstico e estudo genético

SWN-SMARCB1 e SWN-LZTR1

Critérios de diagnóstico revistos

Presença de um dos seguintes critérios:

- ≥ 1 **schwanoma ou tumor híbrido da bainha do nervo periférico com confirmação histológica** e uma variante patogénica no gene *SMARCB1* (ou *LZTR1*) em tecido não afectado
- Variante patogénica no gene *SMARCB1* ou *LZTR1* presente em 2 ou mais schwanomas ou tumores híbridos da bainha do nervo periférico

Plotkin, 2022



APNF

Associação Portuguesa
de **Neurofibromatose**



UNIDADE LOCAL DE SAÚDE
SANTA MARIA



CAMIL

CENTRO ACADÉMICO DE MEDICINA DE LISBOA

Diagnóstico e estudo genético

SWN-SMARCB1 e SWN-LZTR1

- Estudo genético (orientado mediante quadro clínico)
 - Estudo dirigido (sequenciação de Sanger, sequenciação de NGS, MLPA, *deep sequencing*) ou estudo abrangente (painel NGS baseado em sequenciação por exoma)
 - Estudo em sangue periférico ou noutro tecido (schwanoma)



APNF

Associação Portuguesa
de **Neurofibromatose**



UNIDADE LOCAL DE SAÚDE
SANTA MARIA



CAMIL

CENTRO ACADÉMICO DE MEDICINA DE LISBOA

Diagnóstico e estudo genético

- Resultados possíveis





APNF

Associação Portuguesa
de **Neurofibromatose**



UNIDADE LOCAL DE SAÚDE
SANTA MARIA



CAMIL

CENTRO ACADÉMICO DE MEDICINA DE LISBOA

VIGILÂNCIA

21º Encontro da Associação Portuguesa de Neurofibromatose

Lisboa, 19 de Maio de 2024



APNF

Associação Portuguesa
de Neurofibromatose



UNIDADE LOCAL DE SAÚDE SANTA MARIA



CAMIL

Vigilância

NF1

ERN GENTURIS tumour surveillance guidelines for individuals with neurofibromatosis type 1

Charlotte Carton,^{a,o} D. Gareth Evans,^{b,q} Ignacio Blanco,^{c,o} Reinhard E. Friedrich,^{d,o} Rosalie E. Ferner,^{e,q} Said Farschtschi,^{d,o} Hector Salvador,^{f,o} Amedeo A. Azizi,^{g,p} Victor Mautner,^{d,o} Claas Röhl,^{h,r} Sirkku Peltonen,^{i,o} Stavros Stivaros,^{k,l} Eric Legius,^{m,o} and Rianne Oostenbrink,^{n,o,*} On behalf of the ERN GENTURIS NF1 Tumour Management Guideline Group

Protocolo de vigilância para rastreio/identificação de tumores em indivíduos com NF1

	Vigilância	Intervalo	Idade (anos) / indicação	Força*	Consulte^
Glioma da via óptica	Avaliação clínica: 1. Avaliação visual 2. Fundoscopia 3. Campos visuais 4. Tomografia de coerência óptica	1-3: Pelo menos anualmente 4: Quando exequível	0 - 8	1. Forte 2. Forte 3. Moderada 4. Moderada	7.2&9.2 (rec. 1-4)
	Rastreio visual	Anual	Desde os 8 anos até à transição da adolescência para a idade adulta	Moderada	7.2&9.2 (rec. 5-6)
Glioma cerebral ou espinal	História do doente/ Exame físico para pesquisa de sinais de tumores cerebrais	Cada visita	Todas as idades	Moderada	7.3&9.3 (crianças) 7.4&9.4 (adultos)
Neurofibroma plexiforme	Exame clínico	Cada visita	Todas as idades	Moderada	7.5&9.5 (rec. 1-2)
	RM de corpo inteiro	Uma vez	Transição da adolescência para a idade adulta	Fraca	7.5&9.5 (rec. 3-4)
Tumor maligno das bainhas nervosas + Neurofibroma atípico de potencial maligno incerto	História clínica e exame físico	Cada visita	Todas as idades	Forte	7.6&9.6 (rec. 1-2)
	RM regional combinada com ¹⁸ FDG PET RM ou ¹⁸ FDG PET TC	Por indicação	Suspeita de malignidade	Moderada	7.6&9.6 (rec. 3)
Neurofibroma plexiforme orbitário e peri-orbitário	Avaliação clínica, erro de refração, campos visuais, motilidade ocular	Cada visita	Todas as idades	Forte	7.7&9.7 (rec. 1)
Neurofibroma cutâneo	Exame clínico	Cada visita	Todas as idades	Forte	7.8&9.8 (rec. 1)
Tumor do estroma gastrointestinal	História clínica e exame físico	Cada visita	Adolescência e idade adulta	Moderada	7.9&9.9 (rec. 1-2)
	RM ou TC abdominal	Por indicação	Suspeita clínica com base nos sintomas	Moderada	7.9&9.9 (rec. 4)
Feocromocitoma e paraganglioma	Rastreio bioquímico	Por indicação	Pressão arterial elevada	Moderada	7.10&9.10 (rec. 2)
	Rastreio bioquímico	Por indicação	Mulheres grávidas Ponderar em caso de cirurgia eletiva com anestesia geral	Fraca	7.10&9.10 (rec. 1 e 3)
Cancro da mama	RM ou mamografia como melhor alternativa quando a RM não é possível	Anual	30 – 50	Moderada	7.11&9.11 (rec. 2-3)
	Rastreio de cancro da mama de acordo com a recomendação nacional para a população geral		> 50	Moderada	7.11&9.11 (rec. 2-3)
Tumores glómicos dos dedos	Rastreio de sintomas e inspeção visual	Cada visita	Todas as idades, suspeita clínica	Moderada (Idade, Fraca)	7.12&9.12 (rec. 1-3)
Leucemia mielomonocítica juvenil	História clínica e exame físico	Cada visita	<12	Moderada	7.13&9.13 (rec. 1-2)
Necessidades psicossociais	Bem-estar psicossocial e funcionamento neuropsicológico	Cada visita	Todas as idades	Fraca	7.14&9.14 (rec. 1-3)

* Esta classificação é baseada em artigos publicados e consenso de especialistas: forte – consenso de especialistas E evidência consistente; moderada – consenso de especialistas COM evidência inconsistente E/OU nova evidência com probabilidade de apoiar a recomendação; fraca – decisão por maioria dos especialistas SEM evidência consistente. ^ Se a manifestação for encontrada, consulte os capítulos a seguir na diretriz para gerenciamento e tratamento da manifestação observada. Rec = recomendação. RM = ressonância magnética; ¹⁸FDG PET RM = 18F-fluorodesoxiglicose tomografia de emissão de positrões por ressonância magnética; ¹⁸FDG PET TC = 18F-fluorodesoxiglicose tomografia de emissão de positrões por tomografia computadorizada; TC = tomografia computadorizada.



APNF

Associação Portuguesa
de Neurofibromatose



UNIDADE LOCAL DE SAÚDE SANTA MARIA



CAMIL

CENTRO ACADÉMICO DE MEDICINA DE LISBOA

Vigilância

SWN-NF2

Annual Review Recommended			
<p>At time of diagnosis, or possible diagnosis, ALL patients should be seen in a genetics department and a specialized NF2 Centre. Ideally all but very mildly affected patients will be followed up as appropriate through a nationally recognized reference NF2 centre. Annual review should be undertaken by a recognised NF2 specialist multidisciplinary team. Patients, paediatricians other local specialists and GPs have telephone access to the NF Reference Centre for NF-related concerns.</p>			
AGE	DIAGNOSTIC APPOINTMENT	NF2 REVIEWS CARRIED OUT BY	AUDIOLOGY AND MRI
<10 years 50% risk or child of sporadic NF2 patient AND at risk group*	In first year and then annually	Care coordinated by Genetics or NF2 Specialist paediatrician	Symptom check at NF2 review, ophthalmic and audiology
10-15 years 50% risk AND at risk group*	Confirmation of diagnosis & assessment. Genetic testing & counselling for family Discharge if negative for family PV or on linkage analysis in families without PV identified	Care coordinated by Genetics or NF2 Specialist paediatrician	Symptom check at NF2 review and audiology Baseline MRI brain MRI spine can be delayed to second visit 2-yearly if no tumours. Usually only brain MRI at first assessment unless concerns
<16 years affected with NF2 tumours and meeting diagnostic criteria	Confirmation of diagnosis & assessment. Genetic counselling for family.	Coordinated by NF2 centre paediatric service	At least annual with paediatric NF2 specialist. Ophthalmology at baseline and two yearly. 6-month MRI after diagnosis and then annual MRI head and 3 yearly spine unless symptomatic
<16 years offspring of an NF2 patient and tested positive for pathogenic variant or affected on linkage	Confirmation of diagnosis & assessment. Genetic counselling for family.	Coordinated by NF2 centre paediatric service	At least annual with paediatric neurologist. Ophthalmology at baseline and two yearly. Two yearly MRI brain and spine until tumours identified from age 8-10
>15 years affected	Confirmation of diagnosis & assessment. Genetic counselling for family.	Coordinated by NF2 multidisciplinary adult (or paediatric to 18 in some countries) team. Should include minimum of Neurosurgeon, neuroradiologist, ENT, Neurology, genetics, audiology and ophthalmology	At least annual with team. Ophthalmology at baseline and as needed. 6-month MRI after diagnosis and then annual MRI head and 3 yearly spine unless symptomatic
>15 years 50% risk AND at risk group*	Confirmation of diagnosis & assessment. Genetic testing & counselling for family Discharge if negative for family PV or on linkage	Care coordinated by Genetics or NF2 adult team	Symptom check at NF2 review, ophthalmology and audiology Baseline brain MRI and MRI 2-3 -yearly if no tumours
>15 years offspring of an NF2 patient and tested positive for PV or affected on linkage	Confirmation of diagnosis & assessment. Genetic counselling for family.	Coordinated by NF2 adult team	At least annual with NF2 team. Ophthalmology at baseline. Two yearly MRI brain and 5 yearly spine until tumours identified
*Unilateral vestibular schwannoma, other sporadic schwannoma or meningioma aged <30. PV = pathogenic variant.			

Evans, 2022

21º Encontro da Associação Portuguesa de Neurofibromatose

Lisboa, 19 de Maio de 2024



APNF

Associação Portuguesa
de Neurofibromatose



UNIDADE LOCAL DE SAÚDE SANTA MARIA



CAMIL

CENTRO ACADÉMICO DE MEDICINA DE LISBOA

Vigilância

**SWN-SMARCB1 e
SWN-LZTR1**

Annual Review Recommended			
At time of diagnosis, or possible diagnosis, ALL patients should be seen in a genetics department. Care can be co-ordinated through the schwannomatosis MDT team by an appropriate specialist. Annual review of symptoms should be undertaken by a recognised specialist. Patients, other local specialists and GPs have telephone access to the NF Reference Centre for NF-related concerns.			
AGE	DIAGNOSTIC APPOINTMENT	ANNUAL SCWN REVIEWS OF SYMPTOMS CARRIED OUT BY	MRI head and spine
<12 50% risk or child of sporadic schwannomatosis patient or tested positive for family PV	Based on symptoms	Care can be co-ordinated through the schwannomatosis MDT team by an appropriate specialist.	Not required unless symptomatic
12-15 50% risk	Confirmation of diagnosis & assessment. Genetic testing & counselling for family. Discharge if negative for family PV or on linkage		Baseline MRI and MRI 3-yearly if no tumours
≥16 50% risk			Baseline MRI and MRI 3-5 -yearly if no tumours. Stop screening aged 40-50
12-15 offspring of a schwannomatosis patient and tested positive for PV	Confirmation of diagnosis & assessment. Genetic counselling for family.		2-3 yearly MRI* until tumours identified
≥16 offspring of a schwannomatosis patient and tested positive for PV			Baseline MRI and MRI 2-3 -yearly* if no tumours. Stop screening age 70 if no tumours
<16 affected already with schwannomas			6-month MRI after diagnosis and then 2-3 yearly MRI* unless symptomatic
≥16 Affected with schwannomas			6-month MRI after diagnosis and then 2-3 yearly MRI* unless symptomatic
* Whole Body MRI can be alternated			

Evans, 2022



APNF

Associação Portuguesa
de **Neurofibromatose**



UNIDADE LOCAL DE SAÚDE
SANTA MARIA



CAMIL

CENTRO ACADÉMICO DE MEDICINA DE LISBOA

ACONSELHAMENTO GENÉTICO E OPÇÕES REPRODUTIVAS

21º Encontro da Associação Portuguesa de Neurofibromatose

Lisboa, 19 de Maio de 2024



APNF

Associação Portuguesa
de **Neurofibromatose**



UNIDADE LOCAL DE SAÚDE
SANTA MARIA



CAMIL

CENTRO ACADÉMICO DE MEDICINA DE LISBOA

Aconselhamento genético e opções reprodutivas

NF1

- Hereditariedade autossómica dominante (risco de recorrência para a descendência: 50%)
- 50% herdados; 50% *de novo*
- Penetrância completa, dependente da idade
- Correlação genótipo-fenótipo (limitada)
- Variabilidade inter e intra-familiar (fenótipo é difícil de prever)



APNF

Associação Portuguesa
de **Neurofibromatose**



UNIDADE LOCAL DE SAÚDE
SANTA MARIA



CAMIL

CENTRO ACADÉMICO DE MEDICINA DE LISBOA

Aconselhamento genético e opções reprodutivas

NF1

Correlação genótipo-fenótipo:

- Microdelecção do gene *NF1*, abrangendo o gene *SUZ12* (fenótipo mais grave, > neurofibromas plexiformes, > risco de transformação maligna, > transformação maligna, > perturbações do neurodesenvolvimento)
- Variantes missense entre os codões 844 e 848 (fenótipo espinhal)
- Variantes *missense* afectando p.Met1149 (fenótipo ligeiro)



APNF

Associação Portuguesa
de **Neurofibromatose**



UNIDADE LOCAL DE SAÚDE
SANTA MARIA

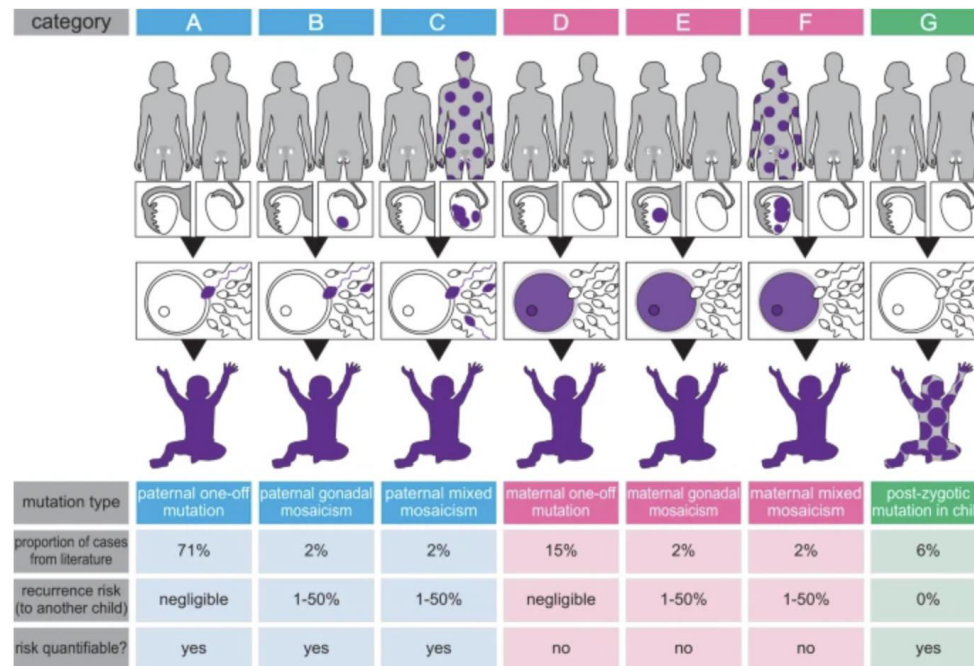


CAMIL

CENTRO ACADÉMICO DE MEDICINA DE LISBOA

Aconselhamento genético e opções reprodutivas

NF1 em mosaico



Bernkopf, 2023



APNF

Associação Portuguesa
de **Neurofibromatose**



UNIDADE LOCAL DE SAÚDE
SANTA MARIA



CAMIL

CENTRO ACADÉMICO DE MEDICINA DE LISBOA

Aconselhamento genético e opções reprodutivas

SWN-NF2

- Hereditariedade autossómica dominante (risco de recorrência para a descendência: 50%)
- 50% herdados; 50% *de novo*
- Penetrância completa, dependente da idade
- Correlação genótipo-fenótipo
- Variabilidade interfamiliar



APNF

Associação Portuguesa
de **Neurofibromatose**



UNIDADE LOCAL DE SAÚDE
SANTA MARIA



CAMIL

CENTRO ACADÉMICO DE MEDICINA DE LISBOA

Aconselhamento genético e opções reprodutivas

SWN-NF2

Correlação genótipo-fenótipo:

- Variantes nonsense e framshift (fenótipo mais grave)
- Variantes missense (fenótipo ligeiro)



APNF

Associação Portuguesa
de **Neurofibromatose**



UNIDADE LOCAL DE SAÚDE
SANTA MARIA



CAMIL

CENTRO ACADÉMICO DE MEDICINA DE LISBOA

Aconselhamento genético e opções reprodutivas

SWN-SMARCB1 e SWN-LZTR1

- Hereditariedade autossómica dominante (risco de recorrência para a descendência: 50%)
- < 20% herdados
- Penetrância incompleta
- Variabilidade inter e intra-familiar



APNF

Associação Portuguesa
de **Neurofibromatose**



UNIDADE LOCAL DE SAÚDE
SANTA MARIA



CAMIL

CENTRO ACADÉMICO DE MEDICINA DE LISBOA

Opções reprodutivas

- Gravidez espontânea (sem realização de diagnóstico pré-natal)
- Gravidez espontânea, com realização de diagnóstico pré-natal (caso o casal considere solicitar IMG)
- Diagnóstico genético pré-implantação
- Gâmetas de dador
- Adopção



APNF

Associação Portuguesa
de **Neurofibromatose**



UNIDADE LOCAL DE SAÚDE
SANTA MARIA



CAMIL

CENTRO ACADÉMICO DE MEDICINA DE LISBOA

Opções reprodutivas

- Decisão depende
 - Conhecimento sobre a doença
 - Experiência pessoal (e familiar)
 - Considerações éticas
 - Aspectos religiosos
 - Legislação

Importância do aconselhamento genético!



APNF

Associação Portuguesa
de **Neurofibromatose**



UNIDADE LOCAL DE SAÚDE
SANTA MARIA



CAMIL

CENTRO ACADÉMICO DE MEDICINA DE LISBOA

Teste genético pré-implantação (PGT)

- Diagnóstico genético realizado num ou em vários embriões resultantes de fertilização *in vitro*
- Pode ser aplicado em casais com elevado risco de doença genética
 - Monogénica (autossómica dominante, autossómica recessiva, ligada ao X)
 - Rearranjo cromossómico
- A variante familiar é conhecida
- São transferidos apenas os embriões não afectados com a doença (dia 3 ou dia 5/6)



APNF

Associação Portuguesa
de **Neurofibromatose**



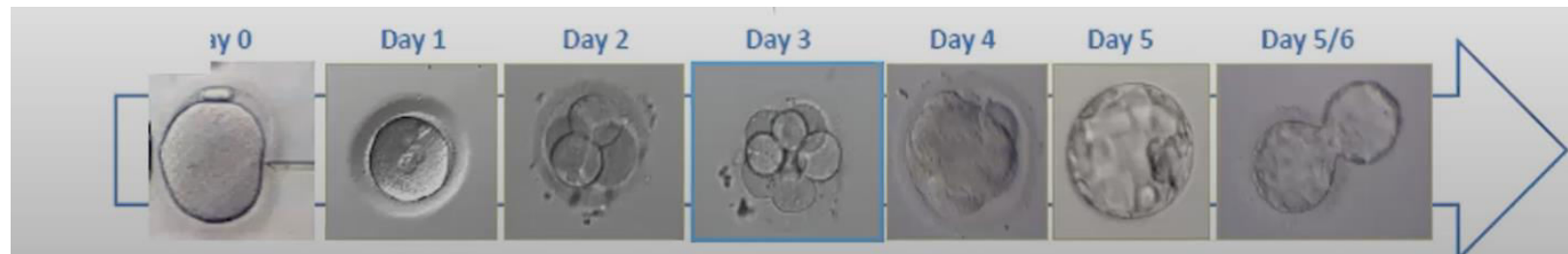
UNIDADE LOCAL DE SAÚDE
SANTA MARIA



CAMIL

CENTRO ACADÉMICO DE MEDICINA DE LISBOA

Teste genético pré-implantação (PGT)





APNF

Associação Portuguesa
de **Neurofibromatose**



UNIDADE LOCAL DE SAÚDE
SANTA MARIA



CAMIL

CENTRO ACADÉMICO DE MEDICINA DE LISBOA

Teste genético pré-implantação (PGT)

Lei n.º 32/2006

B. Enquadramento legal

No atual quadro legal português, o recurso aos PGT-M e PGT-SR contempla três objetivos:

- a) A identificação dos embriões não portadores de anomalia grave, antes da sua transferência para o útero da mulher, através do recurso a técnicas de PMA (artigo 28.º, n.º 1);
- b) A identificação do sexo nos casos em que exista risco elevado de doença genética ligada ao sexo (artigo 7.º, n.º 3), e para a qual não seja ainda possível a deteção direta por diagnóstico pré-natal ou diagnóstico genético pré-implantação;
- c) A obtenção do grupo HLA compatível para efeitos de tratamento de doença grave (artigo 7.º, n.º 3).



APNF

Associação Portuguesa
de **Neurofibromatose**



UNIDADE LOCAL DE SAÚDE
SANTA MARIA



CAMIL

CENTRO ACADÉMICO DE MEDICINA DE LISBOA

Teste genético pré-implantação (PGT)

D. Requisitos para acesso aos PGT-M e PGT-SR

Representam condições gerais exigidas para a realização de PGT-M e PGT-SR, seja qual for a indicação, as seguintes:

- Consulta prévia de aconselhamento genético com médico com a especialidade de Genética Médica;
- Consentimento informado.



APNF

Associação Portuguesa
de **Neurofibromatose**



UNIDADE LOCAL DE SAÚDE
SANTA MARIA



CAMIL

CENTRO ACADÉMICO DE MEDICINA DE LISBOA

Teste genético pré-implantação (PGT)

1. **Risco elevado de transmissão à descendência de doença grave**

Na ausência de uma definição legal de doença grave, o CNPMA entende que o conceito se aplica às doenças que causam sofrimento significativo e/ou morte prematura.

Para efeitos de elegibilidade para PGT-M, na classificação de uma doença como grave poderão e deverão ser tidos em conta, nomeadamente, os tratamentos atualmente disponíveis, a facilidade de adesão e a eficácia dos mesmos, e ainda a experiência prévia do casal com familiares afetados.



APNF

Associação Portuguesa
de **Neurofibromatose**



UNIDADE LOCAL DE SAÚDE
SANTA MARIA



CAMIL

CENTRO ACADÉMICO DE MEDICINA DE LISBOA

Teste genético pré-implantação (PGT)

Apenas serão elegíveis para PGT-M as doenças graves que preencham cumulativamente os seguintes requisitos:

- causalidade genética (génica ou cromossómica) estabelecida;
- relação clara entre a presença da alteração genética a pesquisar e a existência (ou risco elevado) de doença nos indivíduos portadores (excluem-se, portanto, doenças multifatoriais e doenças de hereditariedade complexa);
- possibilidade técnica de identificação da alteração genética nos embriões ou ovócitos;
- fiabilidade do diagnóstico genético superior a 90%;
- risco de transmissão da doença genética à descendência significativamente superior ao verificado na população geral.

Os requisitos acima referidos deverão ser atestados por escrito por um médico com a especialidade de Genética Médica.



APNF

Associação Portuguesa de Neurofibromatose



UNIDADE LOCAL DE SAÚDE SANTA MARIA



CAMIL

CENTRO ACADÉMICO DE MEDICINA DE LISBOA

Teste genético pré-implantação (PGT)

cnpma conselho nacional de procriação medicamente assistida

LISTA DE PGT-M

POSIÇÃO TABELA	DOENÇA	CÓD. OMIM DA DOENÇA	GENE	CÓD. OMIM DO GENE	CONDIÇÃO PARA DISPENSA DO PEDIDO DE AUTORIZAÇÃO DE PGT
110	Miopatia Congénita Miotubular Ligada ao Cromossoma X	310400	MTM1	300415	Variante patogénica ou provavelmente patogénica na mãe
111	Miopatia de Bethlem	158810	COL6A2	120240	Variante patogénica ou provavelmente patogénica num dos progenitores
112	Miopatia Miotubular Ligada ao X	310400	MTM1	300415	Variante patogénica ou provavelmente patogénica na mãe
113	Miopatia por Mutação do Complexo Associada à Valsolina (VCP)	167320	VCP	601023	Variante patogénica ou provavelmente patogénica num dos progenitores
114	Miopatia Tipo 1 (Miotubulose)	262500	GNAS1	603040	Variante patogénica ou provavelmente patogénica em ambos os progenitores
115	Neurofibromatose Tipo 1	162200	NF1	613113	Variante patogénica ou provavelmente patogénica num dos progenitores
116	Neurofibromatose Tipo 2	101000	NF2	607379	Variante patogénica ou provavelmente patogénica num dos progenitores
117	Osteocondromas Múltiplos Hereditários	155700	EXT1	606177	Variante patogénica ou provavelmente patogénica num dos progenitores
118	Paraparesia Espástica Hereditária Tipo 4	182601	SPAST	604277	Variante patogénica ou provavelmente patogénica num dos progenitores
119	Polineuropatia Amiloídótica Familiar	105210	TTR	176300	Variante patogénica ou provavelmente patogénica num dos progenitores
120	Polipose Adenomatosa Familiar do Cólon	175100	APC	611731	Variante patogénica ou provavelmente patogénica num dos progenitores
121	Raquitismo Hipofosfatémico Ligado ao X	307800	PHEX	300550	Variante patogénica ou provavelmente patogénica na mãe
122	Retinite Pigmentar	300029	RPGR	312610	Variante patogénica ou provavelmente patogénica num dos progenitores
123	Retinite Pigmentar com Ataxia	609033	FLVCR1	609144	Variante patogénica ou provavelmente patogénica em ambos os progenitores
124	Retinite Pigmentar, Tipo 3	300029	RPGR	312610	Variante patogénica ou provavelmente patogénica na mãe
125	Retinoblastoma Hereditário	180200	RB1	614041	Variante patogénica ou provavelmente patogénica num dos progenitores
126	Síndrome Adams-Oliver	616028	NOTCH1	190128	Variante patogénica ou provavelmente patogénica num dos progenitores
127	Síndrome Apert	101200	FGFR2	176943	Variante patogénica ou provavelmente patogénica num dos progenitores
128	Síndrome Bardet-Biedl Tipo 9	615986	PTHB1	607968	Variante patogénica ou provavelmente patogénica em ambos os progenitores
129	Síndrome Blefarofimose, Ptose, Epicanthus Inverso	110100	FOXL2	605597	Variante patogénica ou provavelmente patogénica num dos progenitores
130	Síndrome da Unha-Rótula	161200	LMX1B	602575	Variante patogénica ou provavelmente patogénica num dos progenitores
131	Síndrome de Aicardi-Goutières - 2	610181	RNASEH2B	610326	Variante patogénica ou provavelmente patogénica em ambos os progenitores
132	Síndrome de Alport	104200	COL4A3	120070	Variante patogénica ou provavelmente patogénica num dos progenitores
133	Síndrome de Alport Ligado ao X	301050	COL4A5	303630	Variante patogénica ou provavelmente patogénica num dos progenitores
134	Síndrome de Anomalias Congénitas Vertebral-Cardíaco-Renal	617661	KYNU	605197	Variante patogénica ou provavelmente patogénica em ambos os progenitores
135	Síndrome de Baixa Estatura e Idade Óssea Avançada Com ou Sem Artrite de Início Precoce	165800	ACAN	155760	Variante patogénica ou provavelmente patogénica num dos progenitores
136	Síndrome de Barth	302060	TAZ	300394	Variante patogénica ou provavelmente patogénica na mãe
137	Síndrome de Bartter Tipo I	601678	SLC12A1	600839	Variante patogénica ou provavelmente patogénica em ambos os progenitores
138	Síndrome de Bartter Tipo IV - A	602522	BSND	606412	Variante patogénica ou provavelmente patogénica em ambos os progenitores
139	Síndrome de Berardinelli-Seip	269700	BSC12	606158	Variante patogénica ou provavelmente patogénica em ambos os progenitores
140	Síndrome de Brugada	601144	SCN5A	600163	Variante patogénica ou provavelmente patogénica num dos progenitores
141	Síndrome de Carney	160980	PRKAR1A	188830	Variante patogénica ou provavelmente patogénica num dos progenitores



APNF

Associação Portuguesa
de **Neurofibromatose**



UNIDADE LOCAL DE SAÚDE
SANTA MARIA



CAMIL

CENTRO ACADÉMICO DE MEDICINA DE LISBOA

CONSULTA DE GENÉTICA

21º Encontro da Associação Portuguesa de Neurofibromatose

Lisboa, 19 de Maio de 2024



APNF

Associação Portuguesa
de **Neurofibromatose**



UNIDADE LOCAL DE SAÚDE
SANTA MARIA

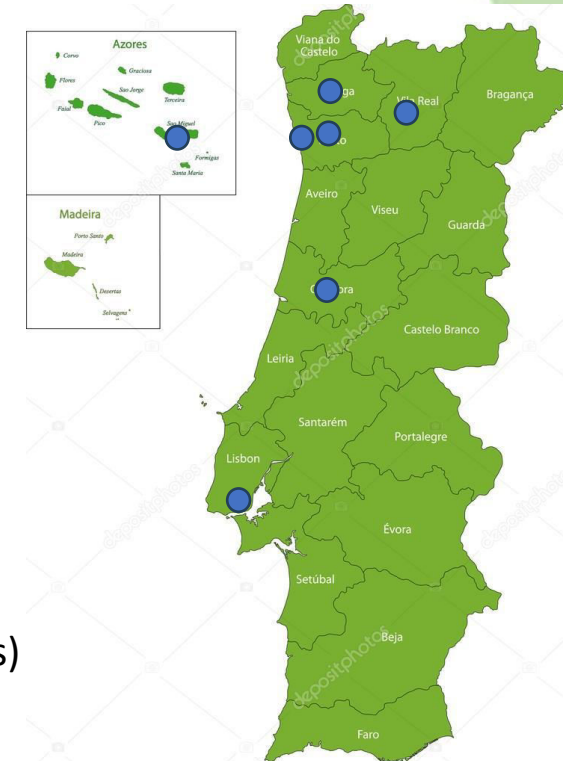


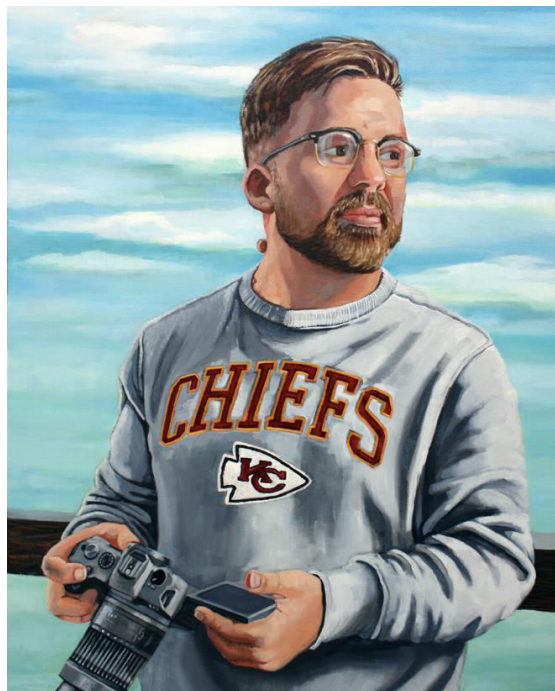
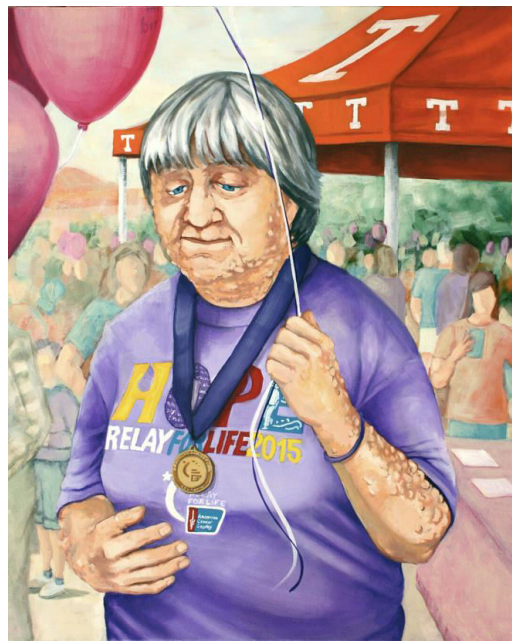
CAMIL

CENTRO ACADÉMICO DE MEDICINA DE LISBOA

Consultas de Genética Médica (SNS)

- Unidade de Genética Médica, Unidade Local de Saúde de Braga (Braga)
- Unidade de genética Médica, Unidade Local de Saúde de Trás-os-Montes e Alto Douro (Vila Real)
- Unidade de Genética Médica, Unidade Local de Saúde Tâmega e Sousa (Penafiel)
- Serviço de Genética Médica, Unidade Local de Saúde de Santo António (Porto)
- Serviço de Genética Médica, Unidade Local de Saúde de São João (Porto)
- Serviço de Genética Médica, Instituto Português de Oncologia do Porto (Porto)
- Serviço de Genética Médica, Unidade Local de Saúde de Coimbra (Coimbra)
- Serviço de Genética Médica, Unidade Local de Saúde de Santa Maria (Lisboa)
- Serviço de Genética Médica, Unidade Local de Saúde de São José (Lisboa)
- Clínica de Risco familiar, Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil (Lisboa)
- Unidade de Genética, Unidade Local de Saúde de Amadora/Sintra (Lisboa)
- Unidade de Genética e Patologia Moleculares, Hospital do Divino Espírito Santo da Ponta Delgada (Açores)







APNF

Associação Portuguesa
de **Neurofibromatose**



UNIDADE LOCAL DE SAÚDE
SANTA MARIA



CAMIL

CENTRO ACADÉMICO DE MEDICINA DE LISBOA

Questões?

21º Encontro da Associação Portuguesa de Neurofibromatose

Lisboa, 19 de Maio de 2024



APNF

Associação Portuguesa
de **Neurofibromatose**



UNIDADE LOCAL DE SAÚDE
SANTA MARIA



CAMIL

CENTRO ACADÉMICO DE MEDICINA DE LISBOA

Muito obrigada!

marta.soares@ulssm.min-saude.pt



APNF

Associação Portuguesa
de **Neurofibromatose**



UNIDADE LOCAL DE SAÚDE
SANTA MARIA



CAMIL

CENTRO ACADÉMICO DE MEDICINA DE LISBOA

SLIDES DE APOIO

21º Encontro da Associação Portuguesa de Neurofibromatose

Lisboa, 19 de Maio de 2024



APNF

Associação Portuguesa
de **Neurofibromatose**

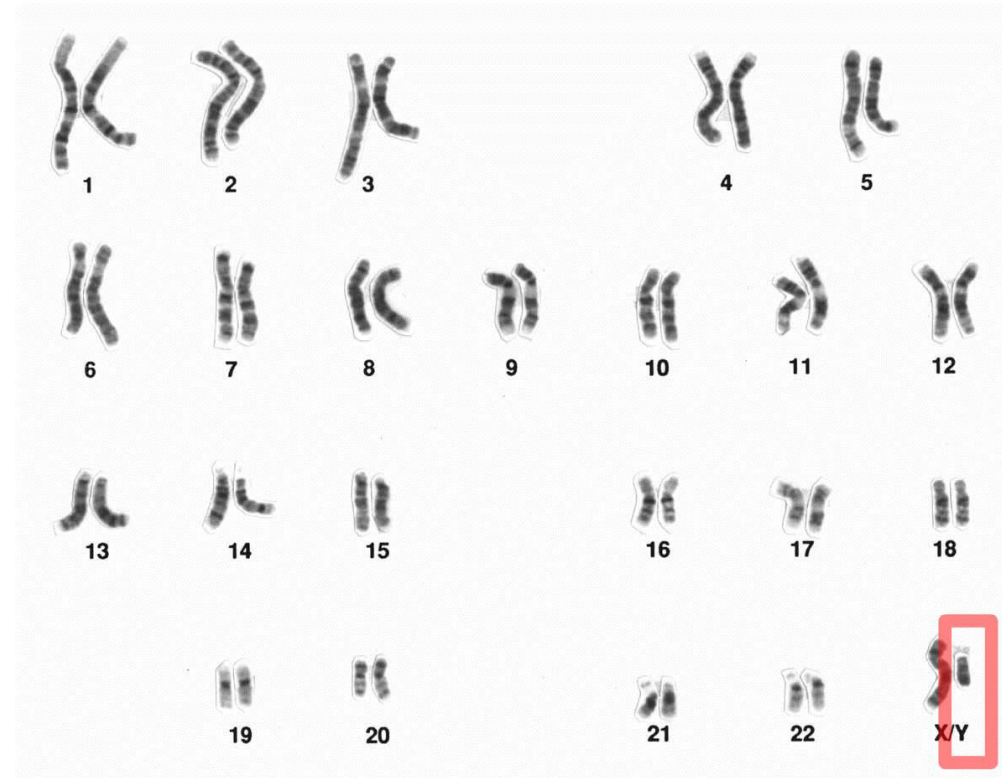
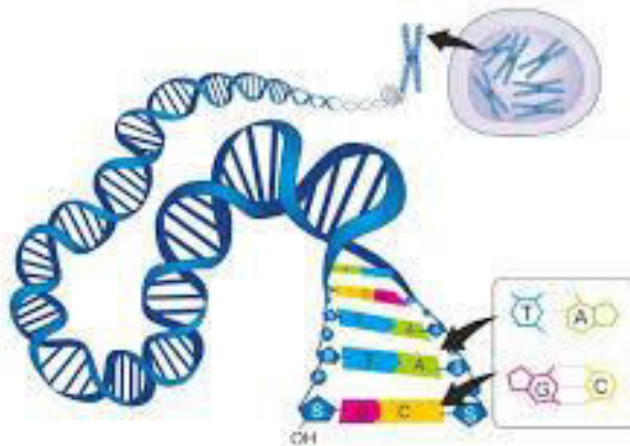


UNIDADE LOCAL DE SAÚDE
SANTA MARIA



CAMIL

CENTRO ACADÉMICO DE MEDICINA DE LISBOA





APNF

Associação Portuguesa
de **Neurofibromatose**



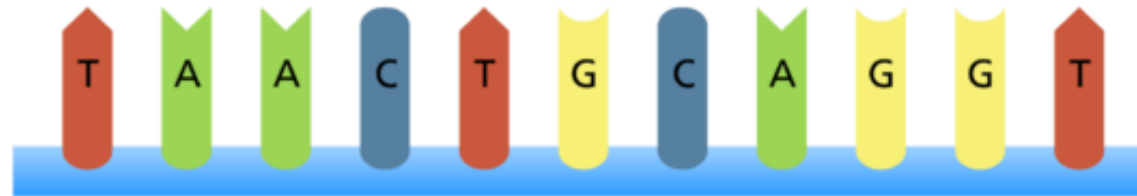
UNIDADE LOCAL DE SAÚDE
SANTA MARIA



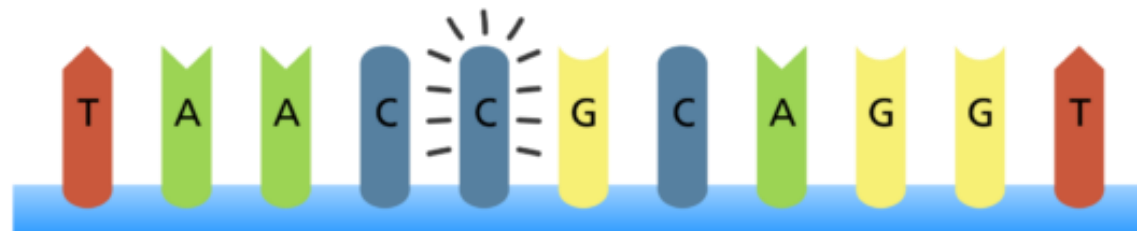
CAMIL

CENTRO ACADÉMICO DE MEDICINA DE LISBOA

Original sequence



Point mutation





APNF

Associação Portuguesa
de **Neurofibromatose**



UNIDADE LOCAL DE SAÚDE
SANTA MARIA



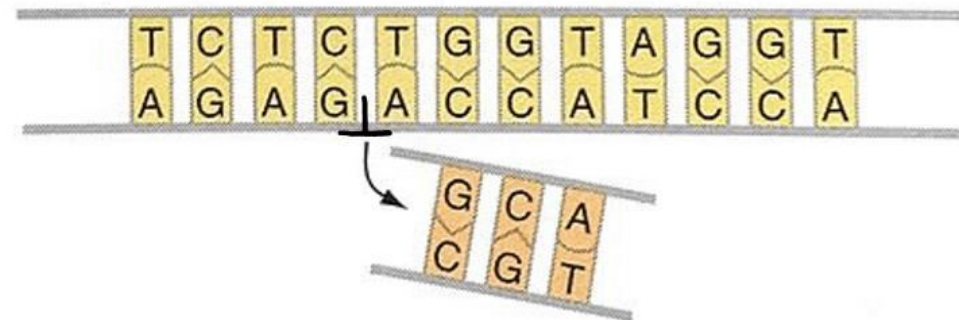
CAMIL

CENTRO ACADÉMICO DE MEDICINA DE LISBOA

Starting sequence



(b) Deletion





APNF

Associação Portuguesa
de Neurofibromatose

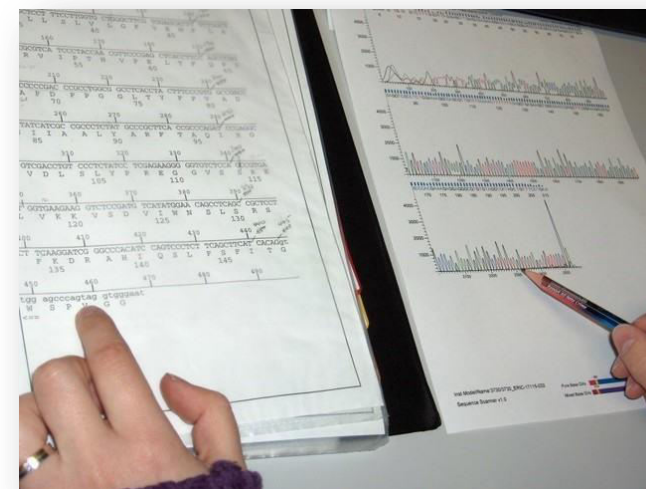
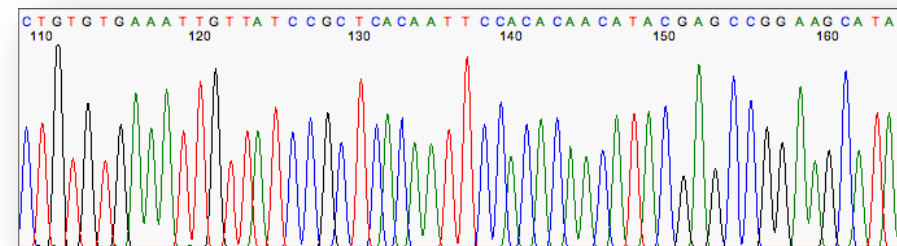
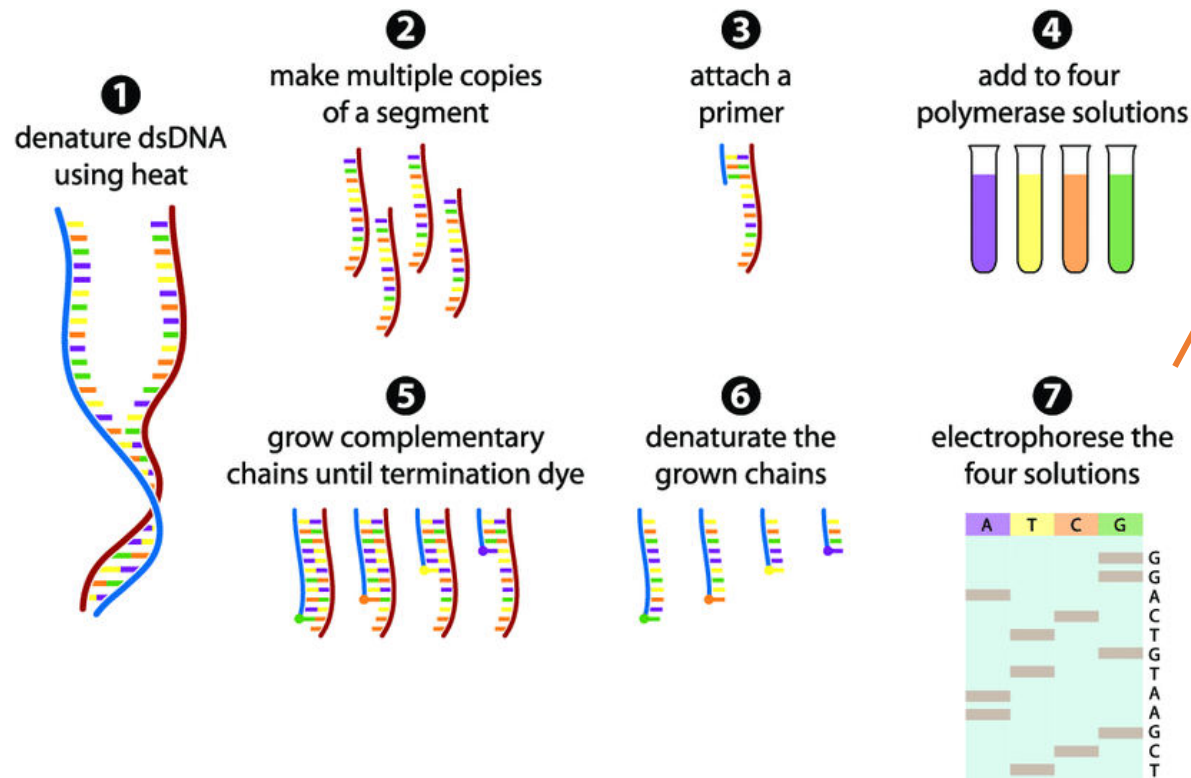


UNIDADE LOCAL DE SAÚDE SANTA MARIA



CAMIL

CENTRO ACADÉMICO DE MEDICINA DE LISBOA



https://www.researchgate.net/figure/The-Sanger-sequencing-method-in-7-steps-1-The-dsDNA-fragment-is-denatured-into-two_fig2_234248746



APNF

Associação Portuguesa
de Neurofibromatose

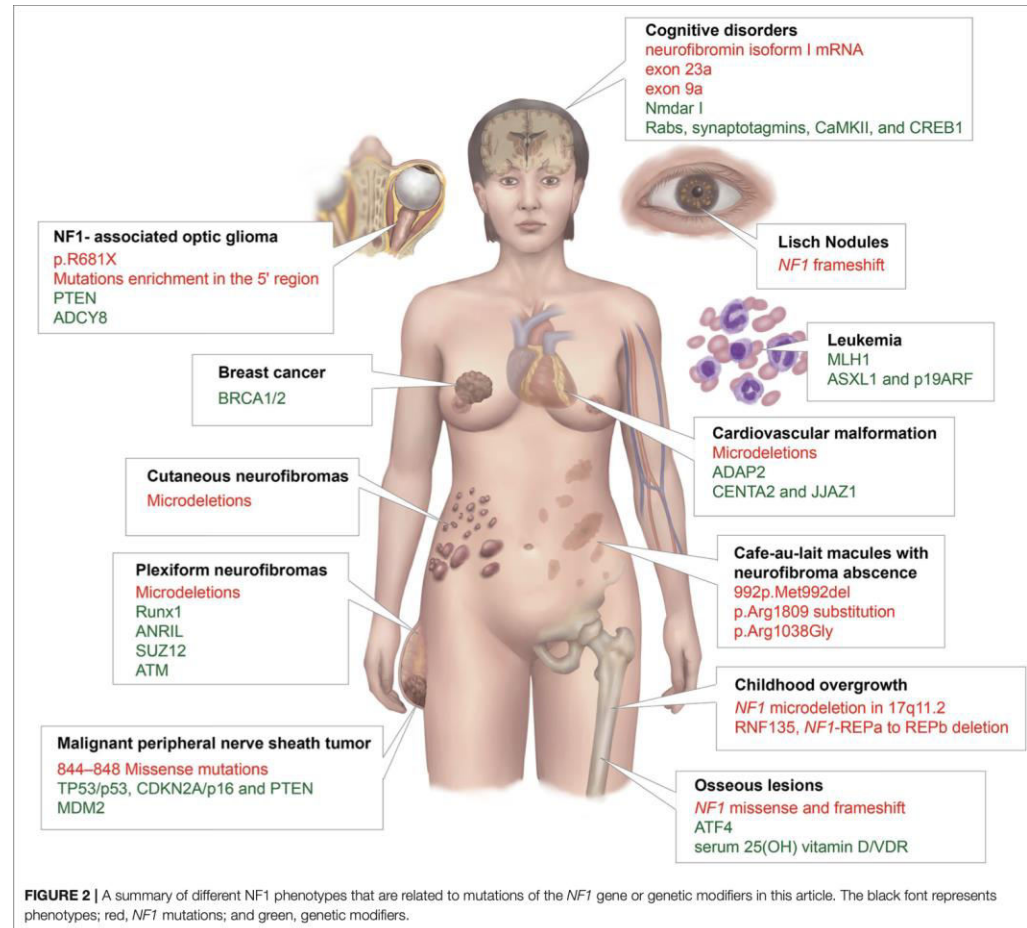


UNIDADE LOCAL DE SAÚDE SANTA MARIA



CAMIL

CENTRO ACADÉMICO DE MEDICINA DE LISBOA



Bernkopf, 2021



APNF

Associação Portuguesa
de **Neurofibromatose**



UNIDADE LOCAL DE SAÚDE
SANTA MARIA



CAMIL

CENTRO ACADÉMICO DE MEDICINA DE LISBOA

Lei n.º 16/2007

de 17 de Abril

Exclusão da ilicitude nos casos de interrupção voluntária da gravidez

A Assembleia da República decreta, nos termos da alínea c) do artigo 161.º da Constituição, o seguinte:

Artigo 1.º

Alteração do Código Penal

O artigo 142.º do Código Penal, com a redacção que lhe foi introduzida pelo [Decreto-Lei n.º 48/95](#), de 15 de Março, e pela [Lei n.º 90/97](#), de 30 de Julho, passa a ter a seguinte redacção:

«Artigo 142.º

[...]

1 - Não é punível a interrupção da gravidez efectuada por médico, ou sob a sua direcção, em estabelecimento de saúde oficial ou oficialmente reconhecido e com o consentimento da mulher grávida, quando:

a) ...

b) ...

c) Houver seguros motivos para prever que o nascituro virá a sofrer, de forma incurável, de grave doença ou malformação congénita, e for realizada nas primeiras 24 semanas de gravidez, excepcionando-se as situações de fetos inviáveis, caso em que a interrupção poderá ser praticada a todo o tempo;

21º Encontro da Associação Portuguesa de Neurofibromatose

Lisboa, 19 de Maio de 2024