

Detecção de variantes patogênicas em pacientes com diagnóstico de retinoblastoma em um serviço público brasileiro

Mireille Caroline Silva de Miranda Gomes, Sima Esther Ferman, Natalia Gringovski de Almeida, Gabriela Oigman Bellas, Leila Leontina Couto, Clarissa Campolina de Sá Mattosinhos, Anna Claudia Evangelista dos Santos
 INCA - Instituto nacional do Cancer, Rio de Janeiro - RJ, Brasil.
 Contato: gomesmi@yahoo.com

Palavras chaves: retinoblastoma, hereditariedade, RB1

INTRODUÇÃO

O retinoblastoma é um tumor de origem genética que se desenvolve a partir da região sensorial da retina, pela inativação dos dois alelos do gene RB1. É o tumor intraocular mais frequente na infância e em mais de 90% dos casos o diagnóstico ocorre antes dos 5 anos de idade. Em aproximadamente 25-35% dos casos é bilateral. O diagnóstico precoce correlaciona-se com maior sobrevida, bem como melhor qualidade de vida. Em torno de 25-35% dos retinoblastomas podem ser classificados como hereditários, sendo que 6% deles familiares, e os demais a inativação do gene ocorre na concepção. Nesses tumores a média da idade ao diagnóstico é menor.^{1,2,3} A partir do momento que um paciente é diagnosticado com retinoblastoma, todos os seus familiares com risco maior que o populacional devem ser seguidos como potenciais portadores da mutação, isto envolve parentes de primeiro, segundo e terceiro graus.⁴

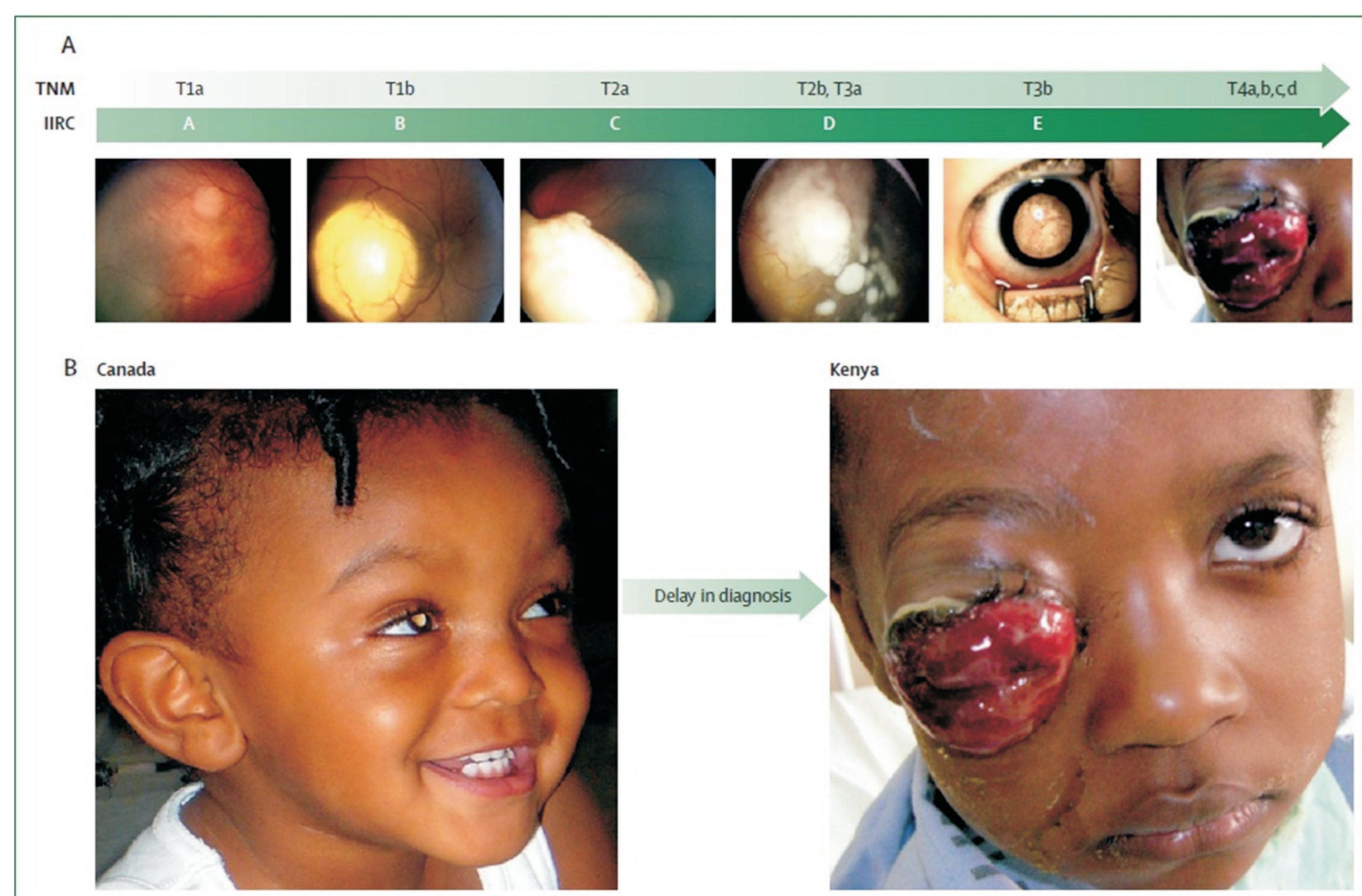


Figura 1. (A) Progressão de retinoblastoma de pequeno tumor intraretinal, que pode ter cura com quimioterapia (TNM T1a, IIRC A) a retinoblastoma massivo orbital provavelmente com extensão ao cérebro (TNM T4a-b). (B) A criança na esquerda com leucocoria diagnosticada por uma foto em família no Canadá e a da direita é uma criança do Quênia com extensa lesão. Demonstram que o tempo de percepção, diagnóstico e início do tratamento têm um impacto importante no prognóstico. TNM: estadiamento por tumor, linfonodos, metástase; IIRC: Classificação internacional de retinoblastoma intraocular (5)

A identificação de uma alteração genética pode contribuir para a pesquisa desta mesma mutação no restante da família, podendo assim diminuir os gastos públicos com o rastreamento diagnóstico dos não portadores da mutação, bem como direcionar esses esforços para possibilitar um diagnóstico mais precoce dos que têm.

OBJETIVOS

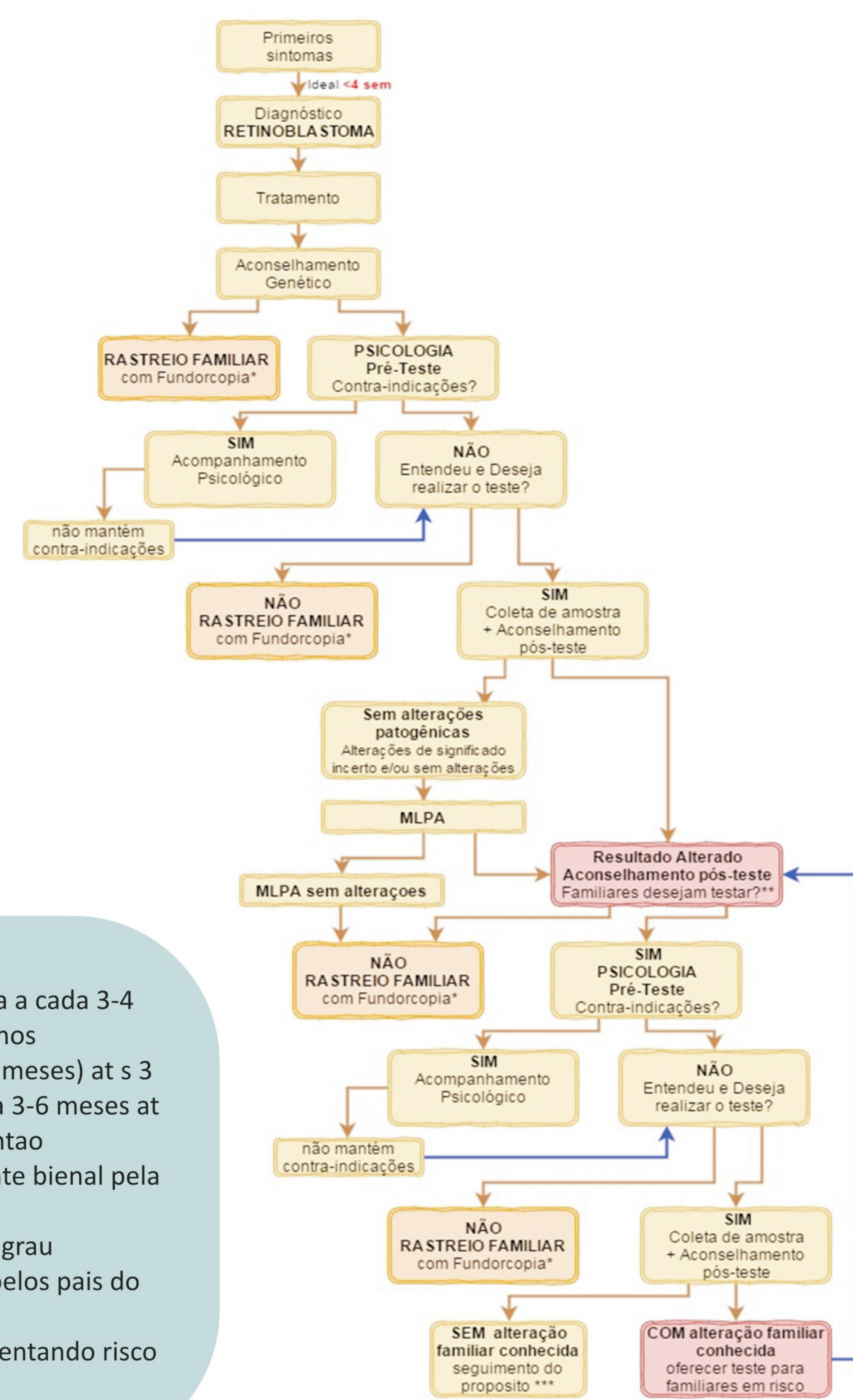
Verificar nos pacientes de um serviço público brasileiro a frequência de variantes patogênicas no gene RB1, nos pacientes/famílias com diagnóstico de retinoblastoma.

METODOLOGIA

Os pacientes são selecionados após consulta de aconselhamento genético, conforme fluxograma 1.

REFERÊNCIAS

- Jagadeesan, M., Khetan, V., & Mallipatna, A. (2016). Genetic perspective of retinoblastoma: From present to future. *Indian Journal of Ophthalmology*, 64(5), 332-336.
- Nagaratti-Gude, N., Wang, Y., Ali, M. J., Honavar, S. G., Jager, M. J., & Chan, C.-C. (2012). Genetics of Primary Intraocular Tumors. *Ocular Immunology and Inflammation*, 20(4), 244-254.
- Sengupta, S., Pan, U., & Khetan, V. (2016). Adult onset retinoblastoma. *Indian Journal of Ophthalmology*, 64(7), 485-491.
- Canadian Ophthalmological Society (December 2009). "National Retinoblastoma Strategy Canadian Guidelines for Care: Genetic Analysis" (PDF). *Canadian Journal of Ophthalmology*. 44 (suppl.2): S17-S22. doi:10.3129/i09-194
- Dimaras, H. et al. Retinoblastoma, *The Lancet*, Volume 379, Issue 9824, 14-20 April 2012, Pages 1436-1446, ISSN 0140-6736, http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61137-9. (http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673611611379)
- Lohmann DR, Gallie BL. Retinoblastoma. 2000 Jul 18 [Updated 2015 Nov 19]. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2016. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1452



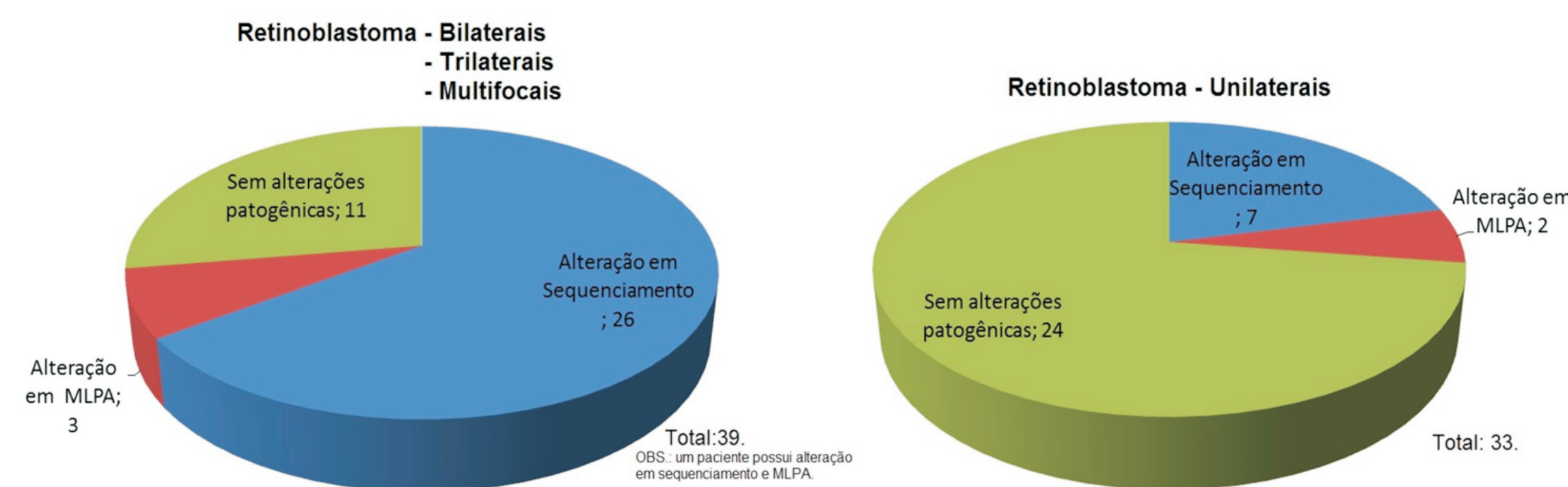
FLUXOGRAMA 1. Fluxograma sequencial dos pacientes com diagnóstico de Retinoblastoma no INCA

*RASTREIO FAMILIAR:

- Fundoscopia sob anestesia a cada 3-4 semanas até 6 meses, menos frequentemente (a cada 3 meses) até 3 anos. Com cooperação, a cada 3-6 meses até 7 anos e a partir de então Anualmente, eventualmente bial pela vida toda.
- Familiares em risco = até 3º grau
- Inicia-se preferencialmente pelos pais do probando.
- **Seguimento do propósito, salientando risco de mosaicismos gonadais (6%).

Realizou-se a análise de pacientes, feita através da extração de DNA de linfócitos a partir de uma amostra sanguínea. Deste DNA é feito o Sequenciamento de Sanger dos 27 exons de RB1 em pacientes/famílias com diagnóstico de retinoblastoma. Naqueles com sequenciamento negativo foi realizado o MLPA.

RESULTADOS E CONCLUSÃO



Foram identificadas alterações em 28 dos 39 pacientes analisados com diagnóstico bilateral, trilateral e/ou multifocal. Foram identificadas alterações em 9 dos 33 pacientes analisados com diagnóstico unilateral unifocal. Ao identificarmos as alterações germinativas em RB1, podemos prosseguir investigação familiar, visando um rastreamento mais preciso nos familiares que apresentam a mutação e reduzindo custos na diminuição de exames desnecessários em familiares sem a mutação.