

## VARIANTE PATOGENICA NOVEL EN UNA PACIENTE CON SÍNDROME DE CÁNCER DE MAMA/OVARIO HEREDITARIO EN CÓRDOBA, ARGENTINA

**REVISTA ARGENTINA DE MEDICINA**

ISSN 2618-4311

Buenos Aires

Martin CA, Zeballos M, Rossi NT, Alonso M. Variante patogénica novel en una paciente con síndrome de cáncer de mama/ovario hereditario en Córdoba, Argentina. *Rev Arg Med* 2019;7[4]:260-262

### NOVEL PATHOGENIC VARIANT IN A PATIENT WITH HEREDITARY BREAST AND OVARIAN CANCER SYNDROME IN CÓRDOBA, ARGENTINA

Claudia A. Martin,<sup>1</sup> Maximiliano Zeballos,<sup>2</sup> Norma T. Rossi,<sup>3</sup> Martín Alonso<sup>4</sup>

Recibido: 5 de septiembre de 2019.

Aceptado: 30 de octubre de 2019.

<sup>1</sup> Hospital Privado Universitario de Córdoba, Argentina. Servicio de Hematología y Oncología. Becaria de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Córdoba.

<sup>2</sup> Hospital Privado Universitario de Córdoba. Laboratorio de Hematología, Oncología y Genética.

<sup>3</sup> Hospital Privado Universitario de Córdoba, Argentina. Servicio de Genética Médica. Laboratorio de Hematología, Oncología y Genética.

<sup>4</sup> Hospital Privado Universitario de Córdoba, Argentina. Servicio de Hematología y Oncología.

#### RESUMEN

El síndrome de cáncer de mama-ovario hereditario (HBOC, su sigla en inglés) es un síndrome autosómico dominante con penetrancia incompleta. Los genes BRCA1, BRCA2 y TP53 son considerados de alta penetrancia y responsables del cáncer de mama familiar en el 16-20% de las familias con sospecha clínica de cáncer hereditario. Al menos 3500 mutaciones asociadas a cáncer por BRCA1 y 2 se encuentran registradas en la base de datos *Breast Cancer Information Core* (BIC). El objetivo del presente estudio es informar una variante patogénica novel en el gen BRCA1 en una paciente estudiada en el Laboratorio de Hematología, Oncología y Genética del Hospital Privado Universitario de Córdoba, Argentina, que no ha sido registrada en las bases de datos consultadas (BIC, ClinVar, HGMD, ARUP, LOVD), como tampoco en la bibliografía publicada.

**PALABRAS CLAVE.** BRCA1 y 2, variantes patogénicas, cáncer de mama, cáncer de ovario, novel.

#### ABSTRACT

*Hereditary breast-ovarian cancer syndrome (HBOC) is an autosomal dominant syndrome with incomplete penetrance. The genes BRCA1, BRCA2 and TP53 are considered to have high penetrance and to be responsible for breast cancer in 16 to 20% of family cases with clinical suspicion of hereditary cancer. At least 3,500 mutations associated with cancer by BRCA1 and 2 are registered in the Breast Cancer Information Core (BIC) database. The objective of this study is to report a novel pathogenic variant in the BRCA1 gene in a patient studied in the Laboratorio de Hematología, Oncología y Genética del Hospital Privado Universitario de Córdoba, Argentina, which has not been registered in the databases consulted (BIC, ClinVar, HGMD, ARUP, LOVD), or in any published literature.*

**KEY WORDS.** BRCA1 and 2, pathogenic variants, breast cancer, ovarian cancer, novel.

Los autores manifiestan no poseer conflictos de intereses.

#### AUTOR PARA CORRESPONDENCIA

Claudia Alejandra Martin. Av. Naciones Unidas 346, Córdoba, Argentina. Tel.: 0351 4688200, interno 381; celular: 0351155590424. Correo electrónico: claudia.martin@hospitalprivadosa.com.ar, claudia.martin81@gmail.com.

**Informe de caso**

Se presentó una paciente de sexo femenino de 60 años con antecedentes de adenocarcinoma de ovario bilateral a los 57 con recidiva a los 60. Fue derivada al programa de asesoramiento genético-oncológico del Hospital Privado Universitario de Córdoba, Argentina, por antecedentes personales y familiares sugestivos de síndrome de cáncer de mama-ovario hereditario. La genealogía reveló en la familia paterna: padre con diagnóstico de cáncer de próstata a los 55 años, fallecido a los 77; cáncer de colon a los 50 en un tío y en la abuela a los 60 años, fallecidos; cáncer de páncreas en dos tíos a los 71 y 70 años, ambos fallecidos, y en un primo a los 40 años, fallecido a los 55 (hijo de uno de los tíos con cáncer de páncreas); neoplasia digestiva en un tío a los 50 años, fallecido; tumor de mama reciente en una tía de 80 años; cáncer de ovario en una prima a los 54, fallecida a la misma edad. Sus hermanos son un varón con cáncer de colon a los 57, fallecido a los 58, y una mujer asintomática fallecida a los 56 años. La ascendencia familiar es portuguesa/italiana. En la familia materna no se reportan antecedentes de neoplasias; la ascendencia es italiana.

Se realizó secuenciación completa de los genes BRCA1 y BRCA2 en el contexto de recaída de enfermedad para determinar la posibilidad de utilizar tratamiento dirigido.

Se extrajo ADN de sangre periférica (QIAmp DNA Blood Mini Kit) y se amplificaron las regiones exónicas y las uniones intrón-exón de los genes BRCA1 y BRCA2 utilizando un panel personalizado con tecnología de amplicones (Truseq Custom Amplicon-Illumina). Las librerías fueron secuenciadas en la plataforma MiSeq Illumina y posteriormente comparadas con las secuencias de referencia (GenBank NM\_007294.3 BRCA1 y GeneBank NM\_000059.3 BRCA2). Se halló la variante c.1979\_1982delTCAG en el gen BRCA1, en estado heterocigoto. Esta variante consiste en una delección de cuatro nucleótidos que genera un acortamiento de la proteína resultante (p. [V660Gfs\*40]). La variante hallada no ha sido registrada en las bases de datos consultadas (BIC, ClinVar, HGMD, ARUP, LOVD), como así tampoco en la bibliografía publicada.

**Discusión**

Varios estudios han asociado determinadas mutaciones en BRCA con un fenotipo específico de cáncer (5). En este contexto presentamos la discusión del efecto individual de una variante en el gen BRCA1. En el caso reportado se halló la variante c.1979\_1982delTCAG (p. [V660Gfs\*40]) en el gen BRCA1. Esta variante consiste en una delección de cuatro nucleótidos (TCAG), lo que genera un corrimiento en el marco de lectura y por

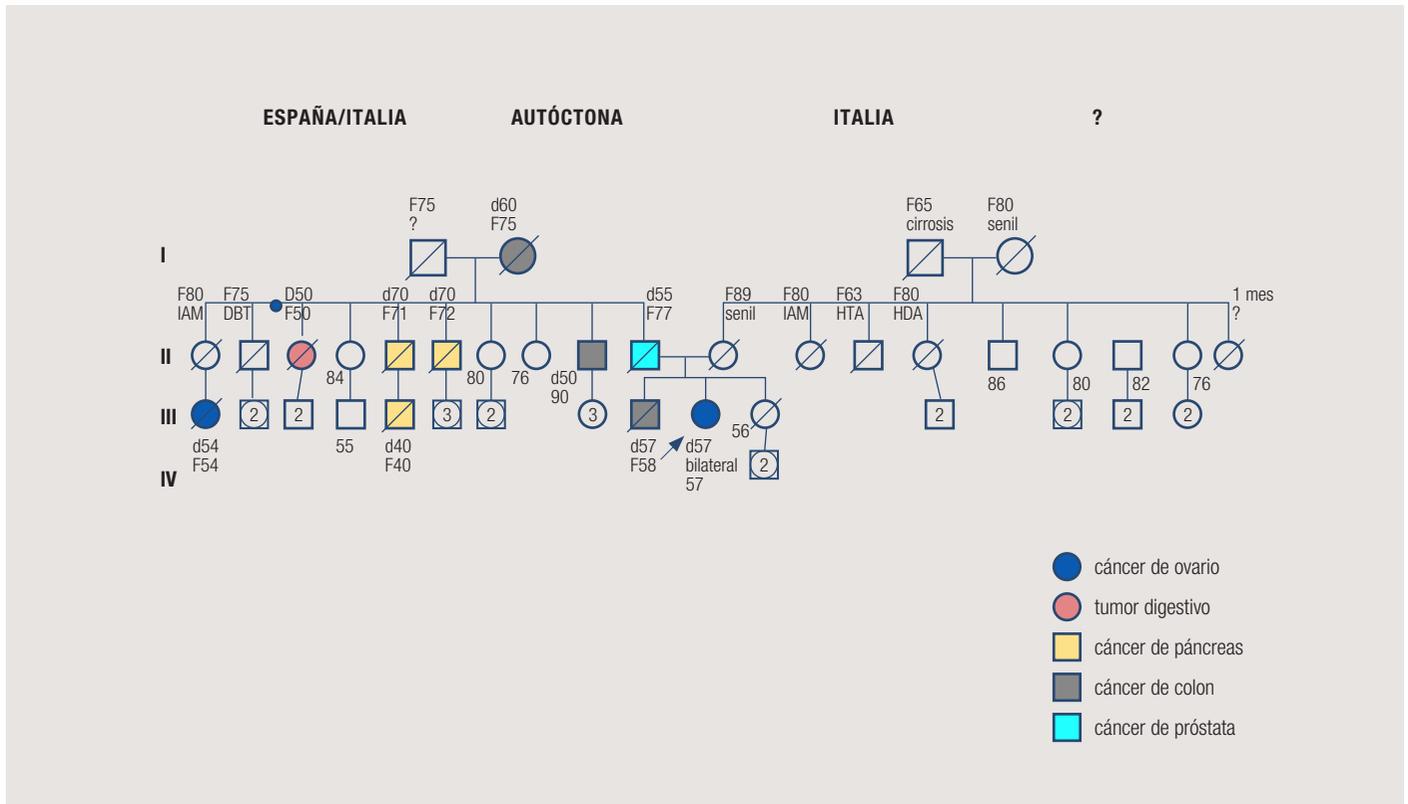
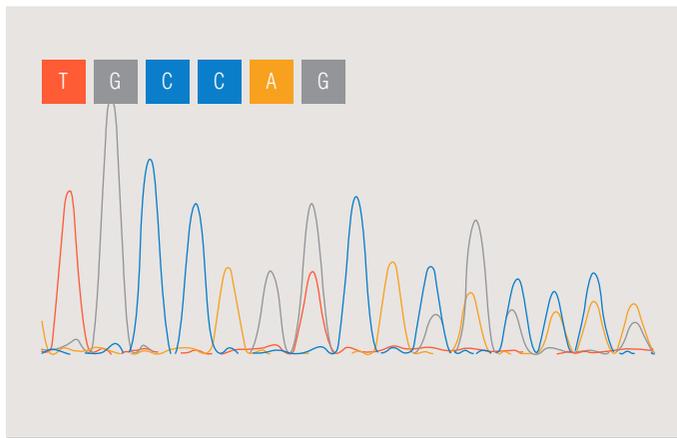


Figura 1. Genealogía.



**Figura 2.** Confirmación de la variante c.1979\_1982delTCAG en el gen BRCA1 por secuenciación capilar.

consecuente un codón de *stop* prematuro, que impacta en la proteína, acortándola. Se encuentra ausente en controles poblacionales (Exome Sequencing Project, 1000 Genomes Project o Exome Aggregation Consortium), lo que sugiere que esta variante es un evento raro. Múltiples líneas de programas computacionales predicen un efecto perjudicial sobre el gen o la proteína y existen registros de una variante muy próxima, c.1977\_1978delAG (rs773413634), reportada en el año 2018 por Hu C y colaboradores (10), como patogénica. Si bien no hay familiares de primer grado disponibles para completar el estudio de segregación de la variante, la información expuesta es suficiente para asignarle patogenicidad.

El riesgo de cáncer en pacientes portadores de variantes patogénicas en el gen BRCA1 varía de acuerdo con el tipo de neoplasia. El riesgo es del 46-87% para cáncer de mama a lo largo de la vida, del 39-63% para cáncer de ovario, del 8,6% para cáncer de próstata a los 65 años y del 1-3% para

cáncer de páncreas; el significado de cáncer de colon en mutaciones del BRCA1 es desconocido (10).

La presencia de tumores de próstata, páncreas y ovario en la familia paterna avala la sospecha de HBOC. Con respecto a la ocurrencia de cáncer de colon y páncreas en individuos de la familia, su relación con la variante patogénica puede ser cuestionada por la edad avanzada de presentación y debido a que las neoplasias de colon no están claramente relacionadas con variantes patogénicas de BRCA hasta el momento. La rama familiar materna no se interpretaría como probablemente relacionada con la variante en estudio.

Respecto de la situación de América Latina frente a la prevalencia de variantes patogénicas en los genes BRCA1 y 2, existen publicaciones que informan una prevalencia de alrededor del 15% (6). En 2017, la Dra. Ángela Solano y colaboradores publicaron un artículo sobre 940 pacientes estudiados en Argentina que reunían criterios para HBOC; se hallaron mutaciones en el 19,04% (179 pacientes) incluidos grandes rearrreglos, 105 mutaciones en BRCA1 y 74 en BRCA2. Del total de las mutaciones encontradas se informaron 22 noveles, 8 en BRCA1 y 14 en BRCA2, lo que representa el 12,3% del total de las mutaciones. Estos hallazgos nos llevan a destacar la importancia de pesquisar mutaciones fundadoras en América Latina a los fines de conocer la prevalencia de variantes autóctonas y su impacto en el cáncer con predisposición hereditaria en la región.

## Conclusiones

Comunicamos el hallazgo de una variante patogénica novel en una paciente estudiada en el Laboratorio de Hematología, Oncología y Genética del Hospital Privado Universitario de Córdoba, Argentina. Destacamos la necesidad de identificar los casos con variantes patogénicas noveles debido al alto impacto en las estrategias de prevención, tratamiento y manejo clínico de los pacientes. [RAM](#)

## Referencias bibliográficas

- Benjamin MA, Riker AI. A Case of Male Breast Cancer with a BRCA Gene. *The Ochsner Journal* 2015;15:448-51
- Biblioteca Cochrane Plus. Efectividad de los protocolos de prevención en mujeres portadoras de las mutaciones BRCA1/2. 2013; Núm. 3, ISSN 1745-9990
- Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* 1994;266:66-71
- Wooster R, Bignell G, Lancaster J, et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature* 1995;378:789-92
- Roy R, Chun J, Powell SN. BRCA1 and BRCA2: different roles in a common pathway of genome protection. *Nat Rev Cancer* 126878201210.1038/nrc318122193408
- Tung N, Wang Y, Collins LC. Estrogen receptor positive breast cancers in BRCA1 mutation carriers: clinical risk factors and pathologic features. *Breast Cancer Res* 12R12201010.1186/bcr247820149218
- Álvarez C, Tapia T, et al. BRCA1 and BRCA2 founder mutations account for 78% of germline carriers among hereditary breast cancer families in Chile. *Ca Oncotarget* 2017;8(43):74233-43
- Solano AR, Cardoso FC, et al. Spectrum of BRCA1/2 variants in 940 patients from Argentina including novel, deleterious and recurrent germline mutations: impact on healthcare and clinical practice. *Oncotarget* 2017;8(36):60487-95
- Jara L, Morales S, de Mayo T, et al. Mutations in BRCA1, BRCA2 and other breast and ovarian cancer susceptibility genes in Central and South American populations. *Biol Res* 2017;50:35 DOI 10.1186/s40659-017-0139-2
- Solano AR, Aceto GM, et al. BRCA1 And BRCA2 analysis of Argentinean breast/ovarian cancer patients selected for age and family history highlights: a role for novel mutations of putative South-American origin. *SpringerPlus* 2012;1:20
- Hu C, Hart SN, Polley EC, et al. Association Between Inherited Germline Mutations in Cancer Predisposition Genes and Risk of Pancreatic Cancer. *JAMA*; doi:10.1001/jama.2018.6228