

O gene *RPE65* codifica uma enzima do ciclo visual que se expressa na retina. Indivíduos com variantes patogênicas bialélicas neste gene tem deficiência desta enzima e sofrem degeneração progressiva da retina.

Os fenótipos recessivos relacionados a este gene são:

- Amaurose congênita de Leber, quando os sintomas são evidentes no primeiro ano de vida
- Distrofia grave de aparecimento na infância
- Retinose pigmentar.

Os estudos de história natural da doença revelam baixa visão na infância, grande chance de cegueira legal na adolescência e amaurose na fase de adulto jovem. Não há comprometimento extraocular.

Existe um fenótipo dominante para o qual este tratamento não se aplica.

Terapia genética consiste na inserção do gene *RPE65* nas células da retina com finalidade terapêutica.

A medicação Luxturna, *voretigene neparvoveque-rzyl*, é um vetor adenovírus associado que carrega o gene *RPE65*. É inserido no espaço subretiniano por injeção realizada em cirurgia de vitrectomia via pars plana.

I - ASSISTENCIAL

1. CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS

1.1 História Clínica

No caso da Amaurose congênita de Leber o bebê apresenta dificuldade de fixação e nistagmo. No decorrer do primeiro ano a baixa visão já é manifesta. Pode se observar o comportamento de olhar preferencial para luzes ("light seeking behavior") e estrabismo. A cegueira noturna e a diminuição do campo visual periférico já são evidentes nos primeiros anos de vida.

1.2 Exame oftalmológico

Presença de nistagmo e baixa visão. Estrabismo pode estar presente.

O exame de mapeamento de retina nas fases iniciais da doença tem poucas alterações. Ao longo dos anos, a periferia da retina apresenta alteração da pigmentação de aspecto granular e com áreas de atrofia numulares confluentes. Pode ocorrer deposição de pigmentos tipo osteoclastos, afinamento vascular e palidez de disco óptico. E nas fases avançadas da doença a atrofia pode englobar a área macular.

O exame oftalmológico também é importante para avaliar alterações associadas como catarata e glaucoma.

1.3 Exames laboratoriais e imagem

- Genótipo confirmatório de que a distrofia de retina é relacionada ao gene *RPE65* de forma bialélica. Recomendado avaliação e confirmação de elegibilidade genética por médico geneticista.
- Por ocasião da suspeita diagnóstica, o exame eletrofisiologia auxilia na confirmação da suspeita pois mostra atividade bem diminuída de cones e bastonetes, na maioria das vezes extinta em ambos os olhos.
- Os exames de campo visual mostram-se comprometidos na periferia, torna progressivamente tubular e se torna não mensurável quando a doença está avançada.
- Exames anatômicos como Retinografia simples auxiliam na documentação do aspecto da retina.
- A Retinografia autofluorescente revela hipoautofluorescência difusa característica.
- A tomografia de coerência óptica OCT mostra a celularidade remanescente da retina com as camadas correspondentes.
- Além destes existem outros exames como FST ("Full field stimulus test"), testes de mobilidade e questionários que avaliam o impacto da deficiência visual na vida do indivíduo.

2. EXAMES PRÉ OPERATÓRIOS, ADMISSIONAIS E AVALIAÇÃO DO ANESTESISTA

- Seguir recomendações conforme avaliação anestésica e protocolo institucional
- **Plaquetas >50.000 μ L**
- **Verificar suspensão de AAS e Anticoagulantes**
- Atenção ao uso prévio de corticoesteróide

3. INDICAÇÃO DE CIRURGIA

(código TUSS – ainda não existe código TUSS para este procedimento. Existe código TUSS para vitrectomia via pars plana mas este é um procedimento mais complexo que usa medicação de alto custo)

- Existe uma janela terapêutica enquanto houver células da retina ainda viáveis para receber a transfeção.
- Os exames funcionais devem evidenciar função visual remanescente e os exames anatômicos especialmente a Tomografia de coerência óptica devem evidenciar a presença de células viáveis na retina.

3.1 Descrição

- Cirurgia ambulatorial com fluxo oftalmológico habitual, em regime de Hospital Dia
- Só autorizar o descongelamento e preparo da medicação após a liberação do anestesista, no dia da cirurgia
- É necessário preparo da medicação Luxturna em ambiente limpo de biossegurança, antes da cirurgia, e encaminhamento da medicação para o centro cirúrgico.
- A cirurgia consiste numa vitrectomia via pars plana com injeção subrretiniana
- Será utilizado material de vitrectomia com kits escolhidos pelo cirurgião
- Para a injeção subrretiniana deve se usar cânula para injeção subrretiniana
- A injeção pode ser manual ou automatizada
- Este procedimento descola a retina englobando a área macular
- O microscópio ou Ngenuity deve permitir a boa visibilização da retina

*OBS.: manipulação e liberação da medicação seguirá o fluxo recomendado no protocolo institucional

4. ALOCAÇÃO

Procedimento eletivo, em geral pacientes de baixo risco.

Necessita de internação para procedimento cirúrgico oftalmológico ambulatorial.

Provável alta após algumas horas de recuperação pós anestésica.

5. TRATAMENTO

- Luxturna: 1x1011 vetor genômico - volume: 0,3mL em um olho, via subretiana, em centro cirúrgico;
- Prednisona: 1mg/kg/dia via oral (dose máxima de 40 mg/dia) com início 3 dias antes do procedimento e manter por 7 dias, com redução nos próximos 10 dias
- Manter posição supina de cabeça após a infusão
- Intervalo mínimo de administração no segundo olho: 6 dias

6. ALTA HOSPITALAR

- Alta prevista no pós-operatório imediato (POI)
- Retorno em clínica oftalmológica para seguimento
- Prescrição de corticoides via oral

II. INDICADORES DE QUALIDADE

- Taxa de complicações cirúrgicas dentro de 30 dias da aplicação do medicamento

III. Referências

- [1] Sallum J, Godoy J, Kondo A, Kutner J M, Vasconcelos A, Maia A. The first therapy of RPE65 ciallelic dystrophy with voretigene neparvovec-rzyl in Brazil. *Ophthalmic Genetics*, March 2022 doi: 10.1080/13816810.2022.2053995
- [2] Monografia Luxturna Novartis
- [3] Chung DC, Bertelsen M, Lorenz B, et al. The natural history of inherited retinal dystrophy due to biallelic mutations in the RPE65 gene. *Am J Ophthalmol*. 2019 Mar;199:58-70.
- [4] Maguire AM, High KA, Auricchio A, et al. Age-dependent effects of RPE65 gene therapy for Leber's congenital amaurosis: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet*. 2009;374(9701):1597-605.
- [5] Bennett J, Wellman J, Marshall KA, et al. Safety and durability of effect of contralateral-eye administration of AAV2 gene therapy in patients with childhood-onset blindness caused by RPE65 mutations: a follow-on phase 1 trial. *Lancet*. 2016;388(10045):661-72.
- [6] Maguire AM, Russell S, Wellman JA, et al. Efficacy, safety, and durability of voretigene neparvovec-rzyl in RPE65 mutation-associated inherited retinal dystrophy: results of phase 1 and 3 trials. *Ophthalmology*. 2019;126(9):1273-85.

Código Documento: CPTW322.2	Elaborador: Juliana M. Ferraz Sallum	Revisores: Fernando Ramos de Mattos	Aprovador: Andrea Maria Novaes Machado	Data de Elaboração: 18/09/2022	Data de Aprovação: 23/01/2026
				Data de atualização: 23/01/2026	