GENÉTICA MÉDICA

Manual destinado aos
estudantes universitários das áreas de
Ciências Médicas, Biomédicas e Biológicas

Paulo Alberto Otto
Professor Titular
Departamento de Genética e Biologia Evolutiva
Instituto de Biociências
Universidade de São Paulo

Regina Célia Mingroni Netto
Professora Associada Livre-docente
Departamento de Genética e Biologia Evolutiva
Instituto de Biociências
Universidade de São Paulo

Priscila Guimarães Otto
Professora Doutora Aposentada
Departamento de Genética e Biologia Evolutiva
Instituto de Biociências
Universidade de São Paulo

gen | ROCA

Scanned by CamScanner

Retinoblastoma (MIM 180200)

Apresentação de um caso

L.M., sexo feminino, 19 anos. Antes dos 2 anos de idade, fez-se o diagnóstico de retinoblastoma bilateral, infelizmente já em estado avançado, o que determinou a enucleação cirúrgica dos dois globos oculares, seguida de prótese. Não há nenhum outro afetado pela doença na família (Figura 14.7). Os pais são normais e não consanguíneos.

Aspectos clínicos

Etimologicamente, retinoblastoma significa "tumor retiniano de origem embrionária". Como os demais tumores denominados embrionários, acomete quase exclusivamente crianças. Trata-se de um tumor ocular que se inicia na retina e daí cresce em direção ao vítreo (forma endofítica, de diagnóstico precoce relativamente fácil) ou se desenvolve por trás da retina (forma exofítica), quando se suspeita do diagnóstico da afecção, em geral, tardiamente por um descolamento da retina. Diante de um descolamento de retina em criança pequena deve-se pensar na hipótese de retinoblastoma.

Dois sinais importantes que permitem um diagnóstico precoce em ocorrências isoladas do defeito são estrabismo e leucocoria ou "pupila branca" (sinal clínico caracterizado por um reflexo ou mancha branca na região pupilar). A leucocoria se expressa de modo evidente quando presente em crianças fotografadas com *flash*, quando então o reflexo se manifesta claramente em vez das comuns "pupilas vermelhas" responsáveis pela má qualidade de muitas fotografias tiradas em ambientes escuros. Oftalmologicamente, dois sinais clínicos são significativos para o diagnóstico ou sua confirmação: calcificações intratumorais, detectáveis aos raios X, presentes em 75% dos pacientes, e fragmentos de tecido tumoral flutuantes no humor vítreo.

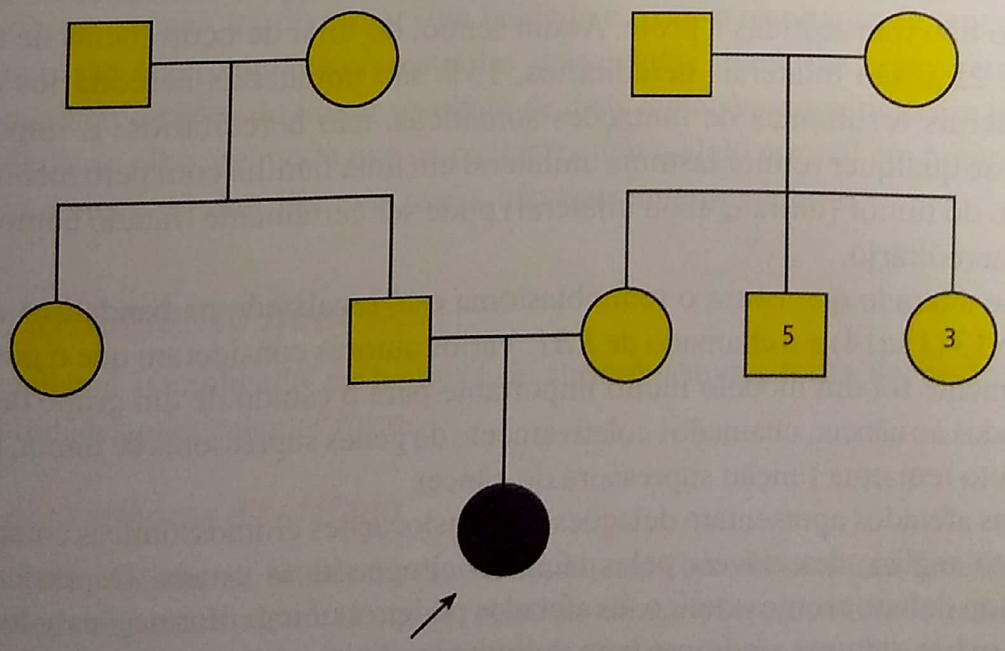

Figura 14.7 – Heredograma de um caso de retinoblastoma bilateral (Serrano de Taboada, 1974).

Scanned by CamScanner

O tumor costuma surgir uni ou bilateralmente na primeira infância: a idade média de sua detecção, nos Estados Unidos, é um ano e meio. Noventa por cento dos pacientes são diagnosticados antes dos 3 anos de idade. As complicações incluem: descolamento de retina, reações inflamatórias e glaucoma, secundários à necrose tumoral e microftalmia, devidos à regressão espontânea do tumor e, ainda, metástases por vias nervosa, sanguínea e linfática.

A doença afeta os dois sexos igualmente e sua incidência média é da ordem de 1 afetado em 20.000 recém-nascidos. Em crianças normais das famílias de afetados (filhas e irmãs de portadores do tumor), deve-se realizar exame fundoscópico na primeira semana de vida, uma vez que o tumor é extremamente radiossensível e curável em suas fases bem iniciais. A terapêutica associa vários citostáticos à radiação. A enucleação cirúrgica do globo ocular se impõe quando o diagnóstico é tardio.

Curiosamente, o risco de ocorrência de tumores extraoculares é muito elevado nos pacientes com retinoblastoma. O risco de desenvolvimento de sarcomas osteogênicos (osteossarcomas) aumenta 200 a 500 vezes. As duas afecções estão claramente correlacionadas, pois existem casos de osteossarcoma sem retinoblastoma, porém com as mesmas alterações genômicas observadas em ocorrências do tumor ocular. Descobriu-se, também, que em pacientes irradiados por causa do tumor ocular os tumores ósseos costumam se instalar mais cedo (em média, um a dois anos antes daqueles de pacientes não irradiados).

Aspectos genéticos

O tumor pode afetar apenas um (retinoblastoma unilateral) ou os dois olhos. Os bilaterais (que constituem cerca de 25% de todos os casos) são sempre hereditários. Dos unilaterais restantes (75% de todos os casos de retinoblastoma), 20% também são hereditários e são produzidos por mutações herdadas no mesmo gene responsável pelos casos bilaterais. Os 80% restantes resultam de mutações somáticas no mesmo gene, logo não transmitidas à prole. Assim sendo, do total de ocorrências de retinoblastoma, 25% são bilaterais hereditários, 15% são unilaterais hereditários e 60% são unilaterais resultantes de mutações somáticas, não hereditários. É importante lembrar que qualquer retinoblastoma unilateral em uma família com pelo menos mais outro caso do tumor (unilateral ou bilateral) pode ser certamente tratado como sendo também hereditário.

O gene alterado que causa o retinoblastoma está localizado na banda q14 do cromossomo 13 (13q14) e é chamado de *RB1*. Vários autores consideram que o gene *RB1* historicamente foi um modelo muito importante para o estudo de um grupo de genes relacionados ao câncer, chamados coletivamente de genes supressores de tumor, porque seu produto tem uma função supressora do câncer.

Alguns afetados apresentam deleções ou translocações cromossômicas comprometendo essa região, detectáveis pelas técnicas citogenéticas usuais. Dependendo do tamanho do defeito cromossômico, os afetados podem exibir malformações associadas. De fato, existe até uma síndrome bem delimitada clinicamente, a deleção 13q14, em que os acometidos, além de manifestarem o retinoblastoma, mostram dismorfias faciais

Scanned by CamScanner

e retardo mental. Atualmente, a grande maioria das alterações moleculares que leva ao retinoblastoma é rastreável por meio da combinação de diversas técnicas de análise da molécula de DNA. No entanto, o enorme tamanho do gene pode dificultar a aplicação rotineira dessas técnicas em centros de genética ou em hospitais especializados no tratamento do câncer.

O alelo normal do gene *RB1* do retinoblastoma é supressor de tumor, pois seu produto suprime o crescimento tumoral por regulação negativa do ciclo celular. Para isso, o seu produto normal, a proteína conhecida como RB, se liga ao fator de transcrição E2F, impedindo assim a transcrição de produtos gênicos necessários para a fase S da mitose. O estudo da proteína codificada pelo gene *RB1* desencadeou uma avalanche de pesquisas sobre a regulação do ciclo celular e seu papel no câncer.

O mecanismo primário que acarreta o desenvolvimento do retinoblastoma é a inativação da função do produto de ambos os alelos desse gene. Nos casos hereditários, a criança herda de um dos progenitores um alelo mutado no loco RB1, mas um único alelo mutado, por si só, não é capaz de originar o tumor. Isso vai depender da ocorrência casual de uma mutação somática no alelo normal, que origina um segundo alelo patológico. Não restando, assim, nenhum alelo funcional com função supressora de tumor, o tumor desenvolve-se rapidamente, de modo que, na realidade, as células do retinoblastoma são homozigotas quanto a alelos patogênicos não funcionais. Como a população de retinoblastos é estimada em cerca de um milhão de células, a probabilidade de acontecer a mutação somática em pelo menos uma delas é muito alta e justifica a penetrância de 80 a 90% estimada muito antes de se conhecerem esses detalhes moleculares. Nesse caso, entende-se que em 10 a 20% dos portadores do gene mutado em heterozigose – originado por mutação nova transmitida pelos gametas parentais ou herdado de um dos genitores – não ocorre a mutação somática em nenhum dos retinoblastos.

O modelo genético é curioso, pois os casos hereditários têm alelos patogênicos em homozigose nas células do tumor (um herdado e o outro resultante de mutação somática), mas são heterozigotos no resto das suas células somáticas e nas germinais. Os casos não hereditários do tumor resultam de duas mutações somáticas em pelo menos uma célula no olho, de modo que os pacientes têm o alelo normal em homozigose em todas as demais células. Por esta razão, não transmitem o defeito.

Aconselhamento genético

O mecanismo complicado de herança do retinoblastoma torna necessário compor probabilidades para calcular riscos.

Risco para crianças de afetado

Tanto o retinoblastoma bilateral como o unilateral com recorrência familial (Figura 14.8) são hereditários, de modo que o risco de uma criança de afetado também vir a ter a doença é de $0,5 \times 0,8 = 0,4$ ou 40%, pois a criança, para ser afetada, tem de receber o alelo mutado (probabilidade de 50%) e, estando esse gene presente nela, tem este

Scanned by CamScanner

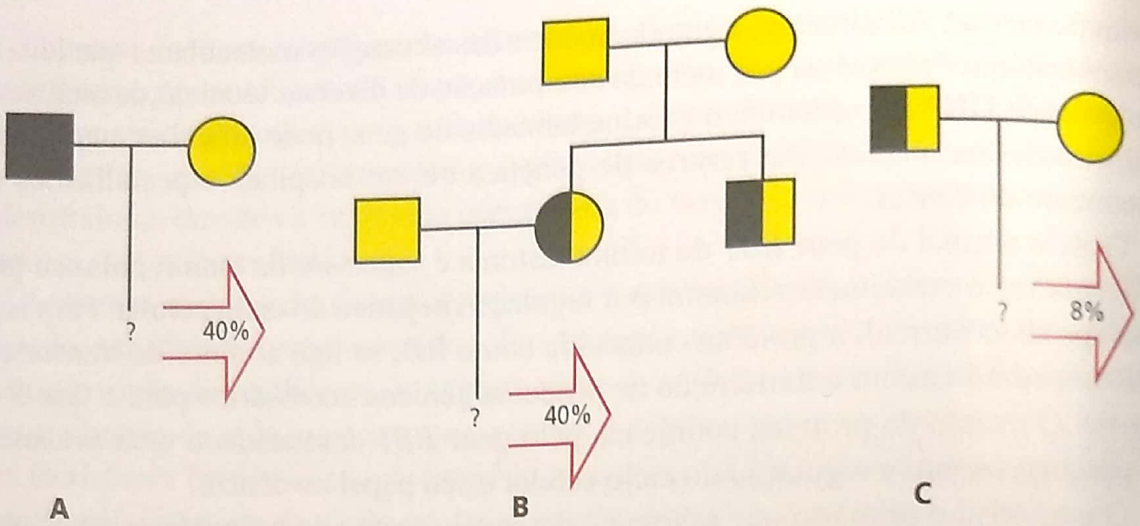

Figura 14.8 – Riscos para a prole de afetados por retinoblastoma. (*A*) Bilateral. (*B*) Unilateral com recorrência na família. (*C*) Unilateral isolado (modificado de Fuhrmann e Vogel, 1969).

de se manifestar, pela ocorrência da mutação somática no embrião (probabilidade de 80%, que é a penetrância). Para uma doença com valor da taxa de penetrância qualquer K, esse risco é sempre R = K/2.

Nos casos isolados de retinoblastoma unilateral (Figura 14.8, *A*), é preciso contrastar a probabilidade de que a afecção seja hereditária (20%) com a de que seja o resultado de duas mutações que se restringem à linhagem celular somática do afetado e, portanto, não transmissíveis (por coincidência, também cerca de 80%, que é o valor que estamos usando para a taxa de penetrância). Assim, o risco para uma criança do afetado da Figura 14.8 é $0{,}2 \times 0{,}5 \times 0{,}8 = 0{,}08$ ou 8%, pois ele resulta da composição de três probabilidades: 1) o afetado possua mutação herdável no *RB1*, isto é, que não resulte de mutações apenas somáticas (20%); 2) estando a mutação presente no afetado, seja ela transmitida à criança (50%); 3) estando a mutação na criança, que ela venha a se manifestar como tumor (80%).

Risco para uma criança irmã de afetado

Na família A da Figura 14.9, há um afetado por retinoblastoma bilateral, portanto, hereditário. Mas, como o caso é isolado, há duas hipóteses: (a) um dos alelos mutados surgiu, no propósito, por mutação nova em um dos gametas que lhe deu origem e, por isso, o risco de repetição é desprezível; (b) um alelo mutado foi herdado de um dos genitores, embora não se tivesse manifestado nele, caso em que há risco de 40% para nova criança.

Nas condições de transmissão autossômica dominante, em geral, quando o valor da penetrância for muito baixo, o risco de repetição será baixo, não importando se o alelo mutado está presente, ou não, em um dos genitores, pois a probabilidade de se manifestar em uma criança que o irá receber é muito baixa. Quando a penetrância for muito alta, próxima de um, por outro lado, fica pouco provável que o alelo mutado da primeira criança afetada seja transmitido por um dos genitores. Nessa situação, portanto, o risco de repetição também será muito baixo. Intuitivamente, é fácil ver que

Scanned by CamScanner

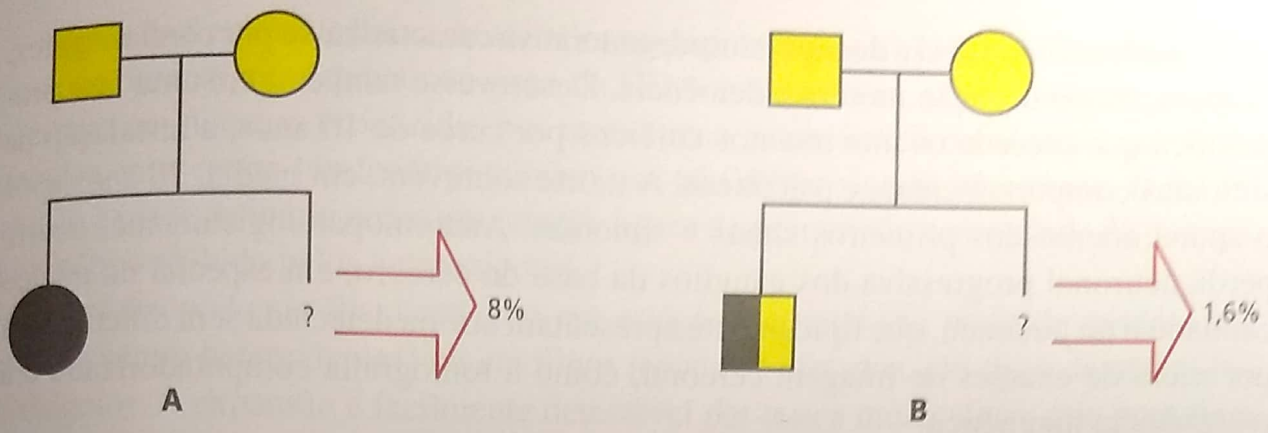

Figura 14.9 – Riscos de recorrência para irmãos de portadores isolados de retinoblastoma. (*A*) Bilateral. (*B*) Unilateral (modificado de Fuhrmann e Vogel, 1969).

riscos maiores existirão para valores intermediários da penetrância. Levando em conta essas observações, e computando-se as probabilidades a favor de mutação nova ou não, no propósito (ver detalhamento do raciocínio no capítulo que trata de cálculo de riscos), chega-se à conclusão de que a chance de o gene alterado estar presente em qualquer um dos dois genitores normais do afetado é 1 - K, em que K é o valor da penetrância. O risco de repetição é obtido multiplicando-se essa quantidade por 1/2 (probabilidade de transmitir o gene) e por K (probabilidade de o gene alterado se manifestar): $R = K(1 - K)/2$. Como em retinoblastoma o valor de K é de, aproximadamente, 80%, o risco fica sendo $R = 0{,}8 \times 0{,}2/2 = 0{,}08$ ou 8%.

Na família B da Figura 14.9, há uma ocorrência isolada de retinoblastoma, porém unilateral. Qual o risco de recorrência da doença para uma nova criança dos pais do propósito?

Se soubéssemos com certeza que, nesse caso, o retinoblastoma unilateral era hereditário, o risco seria de 8%, como no exemplo anterior. Acontece, no entanto, que 80% dos casos isolados de retinoblastoma unilateral resultam de mutações somáticas, que dão risco nulo de recorrência. Portanto, o risco de recorrência nesse caso é apenas 20% de 8%, ou seja, 1,6%. Tal valor, a que chegamos teoricamente, concorda bem com as cifras empíricas obtidas em dois estudos (Fuhrmann e Vogel, 1969), que totalizam 1.846 famílias em que o propósito era portador de retinoblastoma unilateral. De fato, entre os 1.846 membros de irmandades dos propósitos imediatamente subsequentes a eles, 23 eram também afetados, o que corresponde a um risco empírico de recorrência de 1,25%.

Outras doenças autossômicas dominantes

Doença de Huntington, HD ou coreia de Huntington (MIM 143100)

Trata-se de doença de herança autossômica dominante com início tardio e penetrância muito alta (praticamente completa), dependente da idade.

Scanned by CamScanner