

Doenças produzidas por mecanismo monogênico autossômico dominante

Acondroplasia (MIM 100800)

Apresentação de um caso

O menino C. L., de 7 anos (Figura 14.1), tem baixa estatura (84 cm), membros curtos à custa principalmente dos segmentos proximais, mãos pequenas e largas, com dedos curtos (braquifalângia), hiperlordose lombar, cifose dorsal e genu valgo discreto. As radiografias mostram encurtamento e alargamento das extremidades (metáfises) distais de úmero, cúbito e fêmur e das extremidades proximais e distais de tíbia e perônio. A coluna vertebral apresenta deformidade em cunha das três primeiras vértebras lombares. O íliaco é curto. Os ossos das mãos (metacarpos e falanges) são curtos e têm extremidades alargadas. Os pais são normais e não consanguíneos e negam casos semelhantes na família. Firmou-se o diagnóstico de acondroplasia.

Aspectos clínicos

Os pacientes apresentam baixa estatura desde o nascimento, por terem os membros curtos, mas o tronco e a coluna vertebral têm tamanho quase normal. A altura média dos adultos afetados é de 130 cm, em homens, e 120 cm, em mulheres. A cabeça é grande (megacefalia) e braquicefálica; a fronte é proeminente; existe hipoplasia conspícua do maciço central da face, com ponte nasal muito baixa; o nariz tem forma de botão, com narinas e ponta antevertidas. O aspecto típico do crânio dos acondroplásicos é explicado, em parte, pela hipoplasia dos ossos da base do crânio, que têm crescimento endocondral (deficiente na doença) e que precisam se articular com os ossos da abóboda craniana (com crescimento membranoso praticamente normal). O tronco apresenta lordose lombar acentuada; o ventre e as nádegas são proeminentes. Os membros são muito curtos, principalmente às expensas dos segmentos proximais.

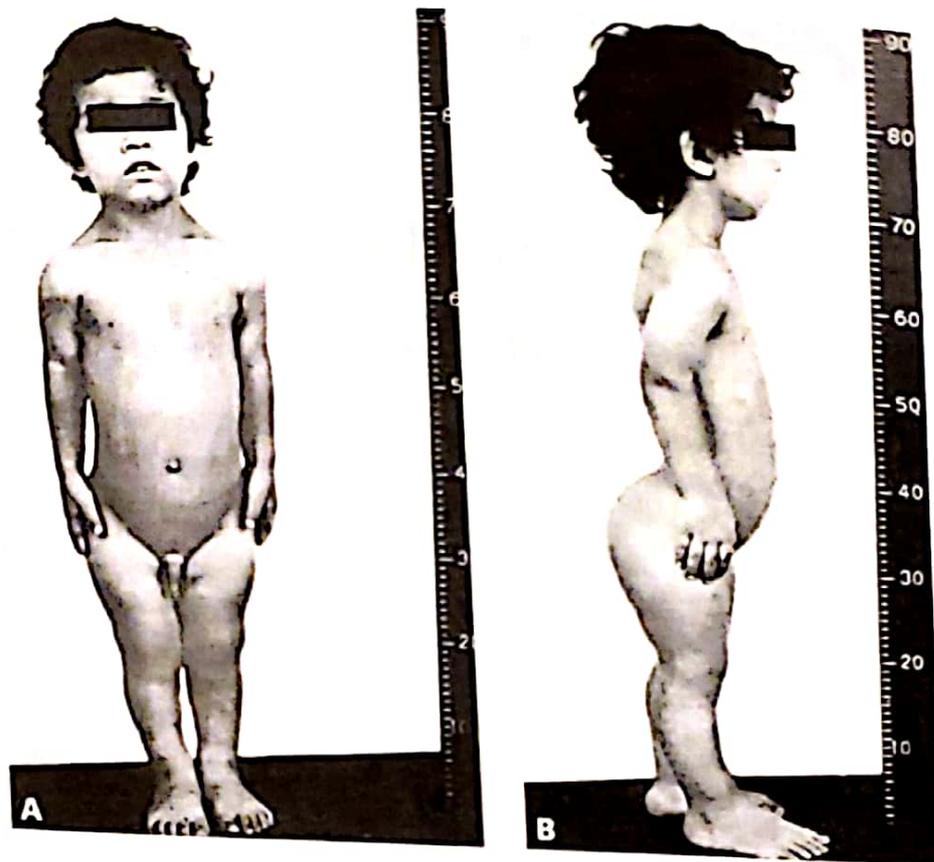


Figura 14.1 - (A e B) Paciente com acondroplasia (gentileza do Dr. Sérgio P. A. Toledo, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo).

As mãos são pequenas, em tridente: o terceiro e o quarto dedos ficam um pouco afastados, de modo que, ficando o polegar normalmente separado, a mão espalmada termina em três grupos de dedos. Estes são curtos (principalmente as falanges médias e proximais). Nas crianças pequenas, há excesso de pele nos membros, o que se evidencia pela formação de pregas cutâneas exageradas (Figura 14.2).

O exame radiológico revela ossos longos encurtados, de extremidades (metáfises) alargadas, lembrando a forma de um cogumelo. Os úmeros apresentam extremidades (epífises) desgastadas e bordas irregulares. Os ilíacos são curtos e tendem a uma forma quadrada. O teto do acetábulo é achatado e o sulco sacroilíaco, irregular. Os fêmures mostram colo curto. Os corpos vertebrais são pequenos e cuboides; os núcleos de ossificação das vértebras ficam bem separados, devido a excesso de cartilagem. As vértebras lombares apresentam estreitamento do canal espinhal, pedículos pequenos e diminuição da distância interpedicular. O crânio, de base achatada, tem forame magno pequeno.

Constituem complicações da doença: hidrocefalia, em geral decorrente de estreitamento do forame magno, com eventual retardo mental; distúrbios medulares (por vezes, paraplegia), devidos à compressão óssea ou hérnia de disco. Os problemas ortopédicos são frequentes (principalmente em pacientes adultos) e costumam indicar o acompanhamento por especialistas em fisioterapia e ortopedia. A complicação ortopédica mais comum em adultos resulta da estenose da espinha lombossacra, com compressão da medula ou das raízes nervosas.

978-85-1120-161-2



Figura 14.2 – Criança com acondroplasia. São típicos o pregueamento da pele, o encurtamento rizo-mélico dos membros e as características faciais. Paciente da Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo (gentileza do Dr. Décio Brunoni).

A acondroplasia tem incidência média da ordem de grandeza de 1 afetado por 10.000 nascidos vivos, variando de 1/20.000 a 3/20.000 e taxas ligeiramente diferentes em alguns grupos populacionais.

Aspectos genéticos

A acondroplasia, a forma mais frequente de nanismo hereditário, é produzida por um distúrbio do crescimento decorrente de alteração no mecanismo da ossificação endocondral. O gene que, quando mutado leva à acondroplasia, foi mapeado em 4p16.3. Esse gene, *FGFR3*, é responsável pela síntese do receptor 3 do fator de crescimento de fibroblastos. Curiosamente, quase todos (cerca de 98%) os afetados apresentam no alelo mutado uma transição G-A (muito raramente, uma transversão G-C) no resíduo de nucleotídeo de posição 1138 (c.G1138A). Isso acarreta, na molécula desse receptor, a substituição de um resíduo de arginina por um de glicina na posição correspondente ao aminoácido 380 (Gly380Arg ou G380R). Outras mutações foram descritas mais recentemente em outros locais do gene, como as correspondentes às substituições de aminoácidos Gly375Cys, Gly346Glu e Ser279Cyst, todas de ocorrência insolitamente baixa. O fenótipo observado na acondroplasia resulta direta e exclusivamente da atividade anormal do receptor mutante. Portanto, ao contrário do que ocorre em muitas das doenças hereditárias humanas, a acondroplasia não exhibe heterogeneidade de locos e mostra pouca heterogeneidade de alelos.

A acondroplasia é produzida, então, por mutações de herança autossômica dominante e penetrância completa, de modo que todos os portadores do gene manifestam a

doença. Cerca de 10% dos casos são herdados, pois um dos genitores é afetado; os 90% restantes resultam de mutação nova (Figura 14.3). A frequência dos últimos casos foi estimada em 1 em cerca de 12.000 nascimentos; portanto, a taxa de mutação do gene da acondroplasia é 1 em 24.000, pois cada pessoa tem dois alelos e basta mutar um deles para surgir o defeito. A incidência da doença aumenta ligeiramente com a idade paterna. Isso sugere que as mutações se acumulam, com o passar do tempo, nas espermatogônias, que continuam se multiplicando enquanto não entram em espermatogênese.

Existem, na literatura, alguns raríssimos casos bem documentados de repetição do defeito na prole de casais normais. A explicação mais plausível para esses casos foi a de mosaicismo gonadal (germinal), provavelmente espermatogonial e associado, em alguns, com idade paterna mais avançada. Para o grupo de homens com idade muito elevada (bem acima da idade reprodutiva média da população, como 50 a 60 anos), no entanto, o risco de ocorrência de uma criança com acondroplasia em sua prole, apesar de significativamente maior em relação ao risco populacional médio de 1/12.000 (incidência de recém-natos, filhos de casais normais, apresentando o defeito), é de uma ordem de grandeza desprezível (1/1.000 ou um pouco mais, segundo estimativas de vários autores).

Calculou-se um valor adaptativo de 20% para os acondroplásicos. Isso significa que seu número médio de filhos é 20% daquele da média da população, o que se explica pela menor probabilidade de casamento dos afetados e pelos problemas físicos que apresentam. A displasia pélvica é tão grave em todos os afetados que as mulheres só conseguem dar à luz com o auxílio de uma operação cesariana.

Praticamente todos os acondroplásicos são heterozigotos; mas são conhecidos alguns poucos homozigotos, gravemente afetados e portadores de displasia óssea conspicuamente muito mais aparente e mais grave que a presente na forma heterozigota. Todos esses homozigotos resultaram de casamentos entre dois afetados heterozigotos e faleceram precocemente, quase sempre por complicações respiratórias (secundárias a um estreitamento patológico muito grave da caixa torácica). São comuns,

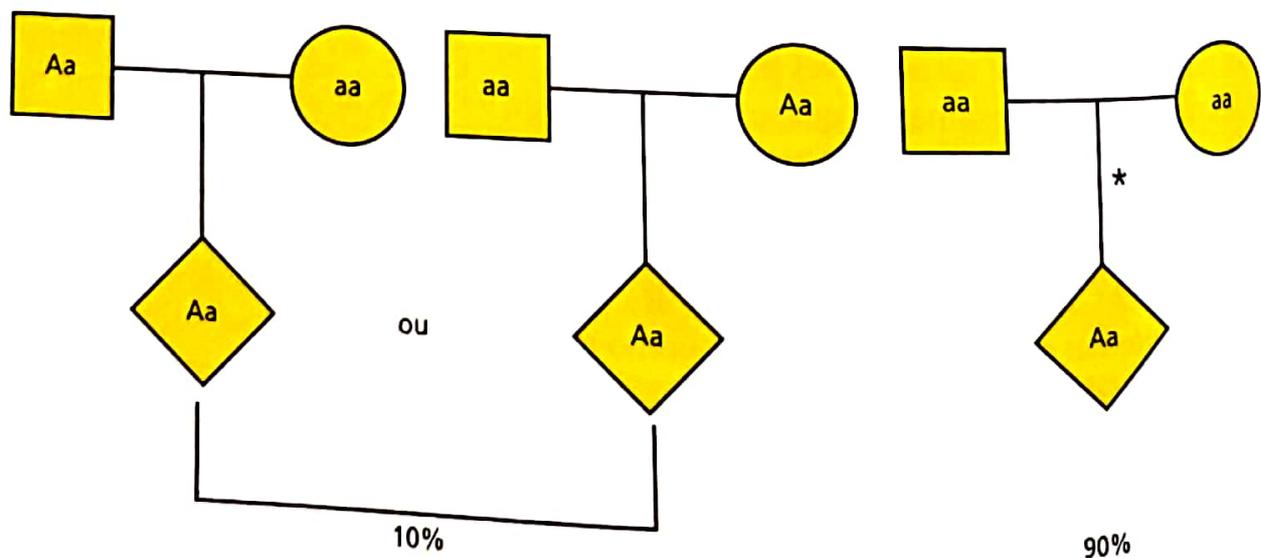


Figura 14.3 – Cerca de 90% dos casos de acondroplasia resultam de mutação nova; em 10%, somente um dos genitores é também afetado. O asterisco indica a ocorrência de mutação.

em homozigotos. problemas neurológicos também graves, quase sempre secundários ou atribuíveis à hidrocefalia. Em geral, os afetados têm fenótipo semelhante ao da forma heterozigota, porém, invariavelmente mais grave, lembrando o aspecto da displasia tanatofórica. Existem relatos de afetados que sobreviveram alguns meses ou, excepcionalmente, poucos anos, isso apenas em países com um excepcional desenvolvimento médico-sanitário, como os Estados Unidos. O alelo que causa a acondroplasia é, portanto, letal em homozigose.

Diagnóstico diferencial

Há várias formas de nanismo em que os membros são curtos. Uma delas é a hipocondroplasia, também de herança autossômica dominante e penetrância completa. Ela sempre foi considerada entidade diferente da acondroplasia, uma vez que não ocorrem as duas formas em uma mesma família, apesar de resultar de mutações diferentes localizadas no mesmo gene da acondroplasia. De fato, a maioria dos afetados apresenta uma transversoão C-A no resíduo de nucleotídeo 1620 do gene *FGFR3*, correspondente a uma substituição asn540lys na molécula do receptor, mas outras mutações foram descritas no mesmo gene. Ao contrário da acondroplasia, em que todos os afetados exibem mutação no gene *FGFR3*, alguns afetados por hipocondroplasia têm o gene aparentemente íntegro, não se sabendo, até o presente momento, se isso se deve a mutações ainda desconhecidas em outras partes do gene ou a mutações em outros locos (heterogeneidade de alelos ou de locos). Caracteriza-se pela ausência de mãos em tridente e dos defeitos de crânio e face. As outras alterações ósseas são menos marcantes, de modo que é raro o diagnóstico antes dos 5 anos de idade. Para aconselhamento genético, o diagnóstico diferencial entre essas duas afecções não é importante, já que têm o mesmo tipo de herança. Além do mais, é muito difícil, ou mesmo impossível, o diagnóstico diferencial entre formas graves de hipocondroplasia e a forma clássica de acondroplasia sob o ponto de vista clínico.

Apesar de a hipocondroplasia ser a única forma de displasia óssea capaz de ser confundida com acondroplasia, citaremos a seguir três doenças autossômicas recessivas que é preciso distinguir, pois um caso isolado de qualquer delas que fosse tomado como uma mutação nova de acondroplasia teria aconselhamento tranquilizador, quando o risco real seria de 25%.

Nanismo diastrófico (MIM 222600)

Também conhecido pelo nome de displasia diastrófica, é determinado pela homozigose ou heterozigose composta de diversas mutações patogênicas localizadas no gene *DTDST* do loco SLC26A2 em 5q32. Trata-se de nanismo por micromelia, já presente ao nascimento, caracterizado por alterações graves do esqueleto. Além dos membros curtos, há escoliose progressiva, acompanhada de cifose e pé torto grave bilateral. Os defeitos das mãos são dedos curtos, sinostose das articulações interfalângicas proximais e inserção anormal do dedo polegar. As orelhas apresentam tumorações císticas que originam deformidades com calcificação. Em um quarto dos casos, há palato fendido. O exame radiológico revela encurtamento dos ossos longos, que são grossos, com extremidades largas, achatadas e irregulares. O primeiro osso metacarpiano, em geral,



Figura 14.4 – Nanismo diastrófico. Paciente do Departamento de Genética, Instituto da Criança, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (gentileza das Dras. Claudette H. Gonzalez e Chong Ae Kim).

é oval ou triangular e de implantação baixa no carpo. Existem ainda distorção dos ossos da pelve, deformidade da cabeça dos fêmures, coxa vara e luxação congênita do quadril (Figura 14.4). Os afetados por nanismo diastrófico têm cabeça e face normais e não possuem mão em tridente nem encurtamento rizomélico (isto é, à custa dos segmentos proximais dos membros). Os acondroplásicos, por sua vez, não apresentam alterações das orelhas, anomalia de implantação do polegar, sinfalangismo, pé torto, escoliose ou palato fendido.

Síndrome de Quelce-Salgado ou condrodissplasia de Grebe (MIM 200700)

O defeito resulta da homozigose ou da heterozigose composta de mutações no gene *CDMP1* situado em 20q11.2, é também conhecido pelo nome de nanismo polimicrodático e consiste em encurtamento extremo dos membros (Figura 14.5) e deformação

grave de pés e mãos. Cada dedo reduz-se a um segmento único ovalado, preso ao membro apenas por partes moles.

A síndrome foi descrita com minúcias por Quelce-Salgado (1967), que estudou 47 afetados pertencentes a 21 irmandades de seis famílias, todas de mesma localidade situada no interior da Bahia. A literatura registrava, até então, apenas cinco casos, os dois primeiros descritos em 1952, na Alemanha. Todos os afetados do Brasil são, provavelmente, aparentados e resultaram de casamentos consanguíneos (Figura 14.6).



Figura 14.5 – Paciente com síndrome de Quelce-Salgado (gentileza do Dr. Antonio Quelce-Salgado, Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Marília-SP).

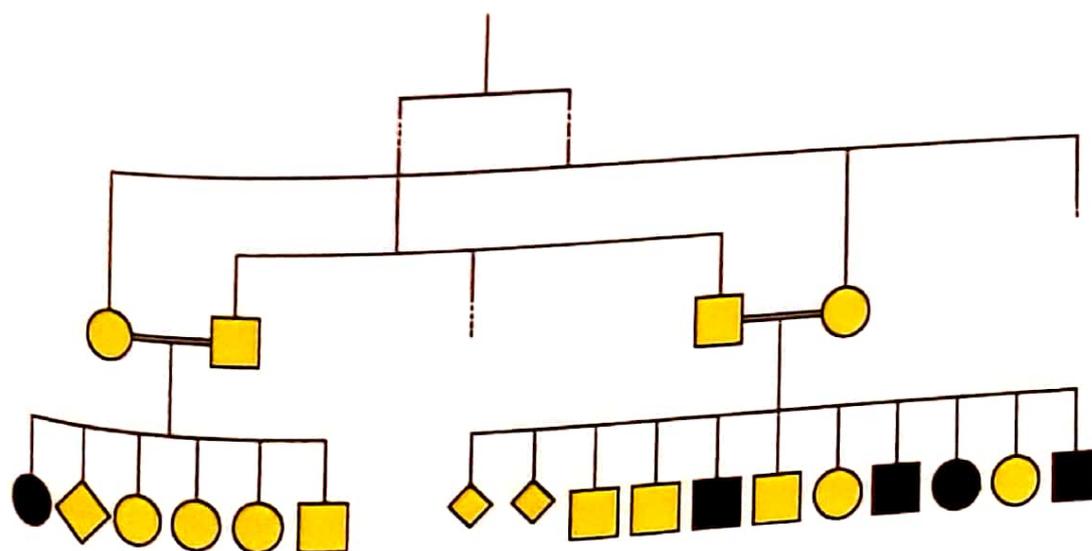


Figura 14.6 – Parte de um heredograma com vários casos da síndrome de Quelce-Salgado (modificado de Quelce-Salgado, 1967).

Síndrome de Ellis-van Creveld, EVC ou displasia condroectodérmica (MIM 225500)

Esta síndrome é determinada pela homozigose de mutações patogênicas no gene *EVC* situado em 4p16. Alguns casos são causados por homozigose ou heterozigose composta de mutações ocorridas em um gene não homólogo (*EVC2*) localizado proximalmente ao gene *EVC*, em uma configuração *head-to-head*. Outras mutações, tanto no gene *EVC* como no *EVC2*, causam a disostose acrofacial de Weyers, um defeito alélico, mas com modo de herança distinto (autossômico dominante). A síndrome de Ellis-van Creveld caracteriza-se por nanismo à custa de encurtamento dos antebraços e pernas, associado à polidactilia, displasia das unhas, alterações dentárias e genu valgo. O tórax é pequeno e cerca de metade dos afetados apresenta defeitos cardíacos, principalmente de septo. O defeito tem prevalência elevada em um isolado protestante norte-americano de origem alemã, os Amish.

Aconselhamento genético

Como a penetrância do gene da acondroplasia é completa (100%), o risco de recorrência da anomalia para futuro irmão de um afetado que tenha pais normais é praticamente nulo. Por outro lado, o risco de criança afetada na prole de uma pessoa com acondroplasia, casada com pessoa normal, é de 50%.

Quando dois heterozigotos se casam, o risco de que o filho também seja heterozigoto é 50%; e de que seja homozigoto com malformações letais, 25%. Os casamentos entre dois heterozigotos são possíveis porque existe uma taxa de casamentos preferenciais entre portadores de nanismo. Se não existisse isso, talvez não conhecêssemos o fenótipo dos homozigotos, que somente ocorreriam se acontecesse um encontro casual de dois heterozigotos (com probabilidade $1/10.000 \times 1/10.000 = 1/100.000.000$) e cada um deles transmitisse à prole o alelo defeituoso (chance de 1/4). A probabilidade final associada a esse evento seria, portanto, da ordem de 1/400.000.000. A formação de sociedades de afetados por doenças genéticas, que tem acontecido com frequência, tornou-se mais um fator que deixa esse evento cada vez mais provável. É indispensável, portanto, que essas sociedades, quase sempre autoformadas por afetados ou seus familiares, contem com assessoria profissional de especialistas em aconselhamento genético.

O aconselhamento genético da hipocondroplasia é semelhante ao da acondroplasia, já que as duas formas possuem o mesmo mecanismo de herança. Existe a descrição de pelo menos três casos raríssimos de afetado composto de acondroplasia/hipocondroplasia, resultante de casamentos entre acondroplásico(a) e hipocondroplásico(a). Os afetados apresentam características típicas de casos muito comprometidos de acondroplasia (eventualmente, apresentando também retardo mental e alterações neurológicas), porém não tão graves como a forma homozigota da afecção.

É importante reforçar que, nas três formas de nanismo autossômico recessivo citadas na discussão sobre diagnóstico diferencial, o risco de repetição do defeito na prole de genitores normais é 25%, diferentemente do risco desprezível da ordem de 0% dos casos correspondentes de acondroplasia.

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.

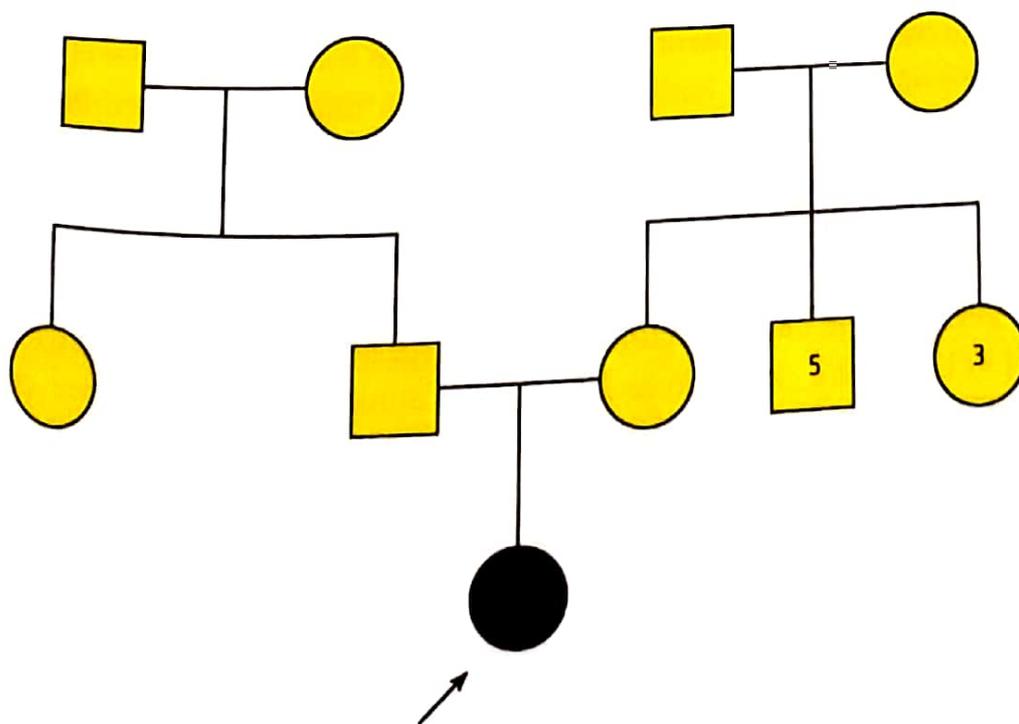


Figura 14.7 - Heredograma de um caso de retinoblastoma bilateral (Serrano de Taboada, 1974).

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 radiosensível 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 *RBI*. Vários autores consideram que o gene *RBI* 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

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 *RBI* 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 *RBI* 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 *RBI*, 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 familiar (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

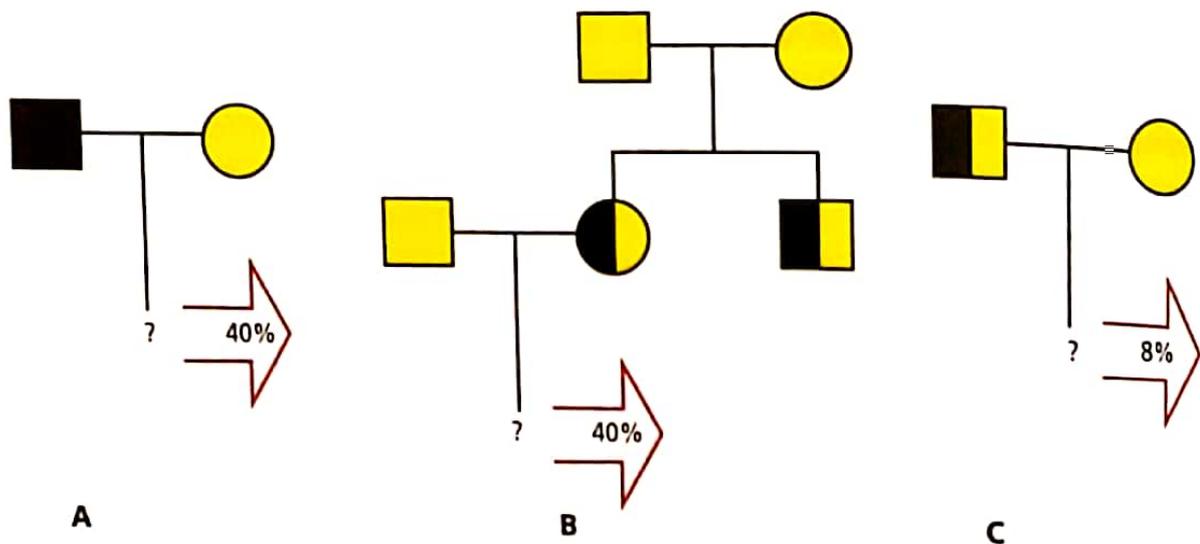


Figura 14.8 – Riscos para a prole de afetados por retinoblastoma. (A) Bilateral. (B) Unilateral com recorrência na família. (C) Unilateral isolado (modificado de Fuhrmann e Vogel, 1969).

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 *RBI*, 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

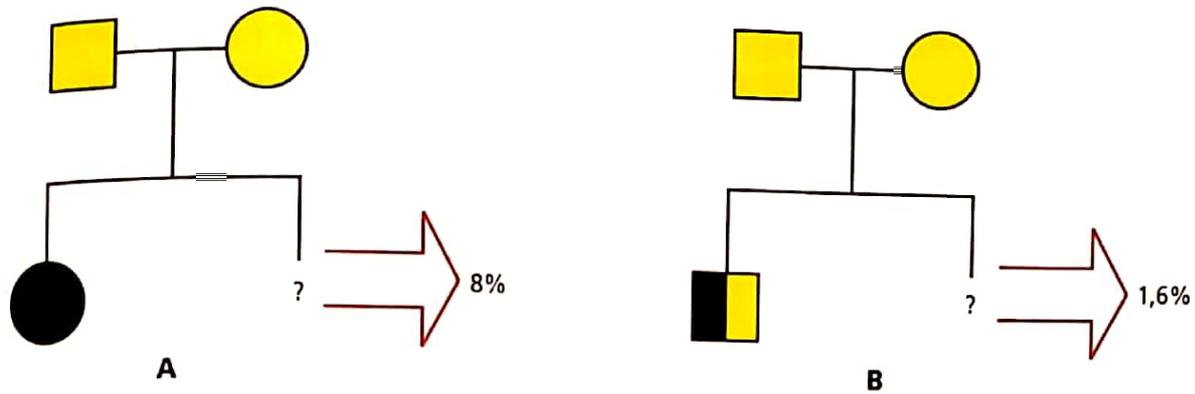


Figura 14.9 – Riscos de recorrência para irmãos de portadores isolados de retinoblastoma. (A) Bilateral. (B) Unilateral (modificado de Fuhrmann e Vogel, 1969).

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.

O quadro clínico dessa doença neurodegenerativa caracteriza-se por coreia, rigidez, distonia, incoordenação motora e demência. Descreve-se também, em uma fase prodromática que precede os movimentos coreicos por cerca de 10 anos, a instalação de sintomas comportamentais e psicóticos. A morte sobrevém, em média, 20 anos após o aparecimento dos primeiros sinais e sintomas. Anatomopatologicamente, ocorre perda neuronal progressiva dos gânglios da base do cérebro, em especial no núcleo caudado e no putâmen, que tipicamente apresentam atrofia detectada sem dificuldades por meio de exames de imagem cerebral, como a tomografia computadorizada e a ressonância magnética.

Os primeiros claros sinais neurológicos aparecem, em média, por volta dos 40 anos de idade. Os casos de início mais precoce (20 anos ou menos) são preferencialmente de transmissão paterna.

A doença de Huntington chamava a atenção dos geneticistas porque o exame da genealogia dos afetados mostrava que, a cada geração, a idade de manifestação dos sintomas era mais precoce. Esse fenômeno foi chamado de antecipação e é observado também em outras doenças de natureza neurodegenerativa de herança autossômica dominante. Logo após a identificação do gene da síndrome do cromossomo X frágil, em 1991, ocasião em que se descobriu o mecanismo de mutações dinâmicas, ou seja, de expansões anormais de nucleotídeos repetidos, foram identificadas várias doenças hereditárias com mecanismo mutacional semelhante. Dentre elas, destaca-se a doença de Huntington.

Hoje se sabe que ela é determinada por uma expansão de trinucleotídeos (CAG)_n no gene codificador da proteína huntingtina (*HTT*), localizado em 4p16.3. O número normal de repetições CAG é inferior a 36. Casos raros de manifestação leve de sinais podem ocorrer quando o número de cópias varia entre 10 e 25 repetições, mas um número até 36 trincas é considerado normal. Pessoas com número de trincas entre 36 e 41 são os que têm expressividade dos sinais e sintomas reduzida. Nesta faixa localizam-se, também, algumas raras ocorrências de ausência de penetrância. Um número de 41 ou mais repetições determina sempre penetrância completa da doença, cuja expressividade (gravidade) vai ser proporcional ao número de trincas presentes. Também a idade de manifestação dos sinais e sintomas se correlaciona ao número de trincas, sendo mais precoce quanto maior o número de trincas CAG. O número de repetições, juntamente com genes modificadores e fatores ambientais, modula a idade de manifestação. Desse modo, explica-se molecularmente o fenômeno da antecipação, pois quanto maior o número de trincas CAG, mais precoces e mais graves poderão ser os sinais e sintomas da doença.

O número elevado de trincas CAG na porção de código do gene da huntingtina leva ao correspondente aumento do número de resíduos do aminoácido glutamina nessa proteína. A expansão da sequência de poliglutaminas parece conferir propriedades deletérias à proteína. Observam-se, nos neurônios dos afetados, agregados nucleares e citoplasmáticos. A expressão da huntingtina alterada leva à morte neuronal e se conduzem muitas pesquisas na tentativa de se esclarecer a relação entre a presença dos agregados, as disfunções e a morte neuronal.

Apesar da frequência baixa de afetados na população geral, já foram descritos raros casos de homocigotos quanto ao gene da HD, verificando-se, contrariamente ao que se espera em doenças produzidas por mecanismo autossômico dominante, que esses afetados apresentam um fenótipo clínico que não difere significativamente, tanto em relação à idade de início como em relação à taxa de progressão e gravidade da doença, do fenótipo exibido pelos heterocigotos.

O defeito pode ser diagnosticado em estágio pré-natal (na prole de pessoas em risco de serem heterocigotas) ou em filhos jovens de afetados, em risco de serem heterocigotos. A expansão é facilmente detectável por testes moleculares que permitem determinar o número de trincas CAG no gene *HTT*. A possibilidade de realizar o teste molecular em indivíduos assintomáticos sem dúvida é assunto controvertido. O exame de filhos jovens de afetados com a finalidade de se determinar se são heterocigotos ou não é importante ou justificável por si só. Mas, como a idade média de manifestação da doença é superior à idade reprodutiva média da população, isso significa que a doença vai ter início em muitos indivíduos que, na época normais, haviam já optado pela procriação. Por tal razão, alguns filhos normais jovens de afetados procuram fazer o exame para que isso possa nortear, de alguma maneira, as suas decisões reprodutivas. O acompanhamento de indivíduos cujo exame em fase pré-clínica mostrou que eles eram portadores de expansão patogênica no gene, revelou que a maioria deles não conseguiu se adaptar de modo racional à situação, com o desenvolvimento, em uma proporção anormal, de casos de depressão, psicoses e até suicídios. Apesar de já haverem surgido terapêuticas que retardam o desenvolvimento da doença, ainda não existe tratamento realmente efetivo para ela. Portanto, a decisão sobre realização de testes genéticos nas famílias nas quais surgem doenças de manifestação tardia deve sempre ser acompanhada de cuidadosa assessoria genética e psicológica.

Em cerca de 3% dos casos diagnosticados como coreia ou doença de Huntington, trata-se, na realidade, de outros quadros mais ou menos semelhantes, porém devidos à expansão de trinucleotídeos em outros genes (*PRNP*, *HDL2*, *JPH3*, *HDL4*, *TBP* e *HDL3*). O último desses genes foi mapeado em 4p15.3, portanto, próximo ao loco *HTT* da doença de Huntington.

Atualmente, conhecem-se diversas doenças originárias do mecanismo mutacional de expansão de sequências de nucleotídeos repetidas, algumas em genes dos autossomos e algumas em genes do cromossomo X. Em várias delas, a expansão é de trincas CAG, traduzida em proteínas com expansão de uma sequência de glutaminas (poliglutaminas), como é a doença de Huntington. Outras, como a síndrome do X frágil (*FRAXA*) e do *FRAXE*, ambas de herança ligada ao cromossomo X, decorrem da expansão de trinucleotídeos em região 5' não traduzida do gene e os sinais e sintomas decorrem de metilação anormal de citosinas próximas à região promotora do gene, com consequente silenciamento da transcrição e ausência da proteína. Em outras doenças, como a distrofia miotônica e a síndrome *FXTAS* (síndrome de tremor e ataxia associada à síndrome do X frágil), supõe-se que os RNA mensageiros com expansões repetidas anormais sejam tóxicos ou sequestram outros fatores de regulação dos processos de *splicing* e tradução, o que levaria à neurodegeneração. A Tabela 14.1 lista várias das doenças causadas por mecanismo de expansão de nucleotídeos repetidos,

Tabela 14.1 - Doenças causadas por expansões anormais de sequências de nucleotídeos repetidos

Sigla	Nome	Gene	Nº OMIM	Proteína	Sequência repetida	Nº normal de repetições	Nº de repetições expandidas	Principais sinais e sintomas
Doenças causadas por proteínas com expansões de poliglutamina								
HD	Doença de Huntington	HIT	143100	Huntingtina	CAG	6 - 36	36 - 121	Coreia, distonia, déficit cognitivo, problemas psiquiátricos
SCA1	Ataxia espinocerebelar 1	ATXN1	164400	Ataxina 1	CAG	6 - 44	39 - 82	Ataxia, dificuldade de fala, espasticidade, comprometimento cognitivo
SCA2	Ataxia espinocerebelar 2	ATXN2	183090	Ataxina 2	CAG	15 - 24	32 - 200	Ataxia, polineuropatia, reflexos reduzidos, forma juvenil com retinopatia
SCA3	Ataxia espinocerebelar 3 ou doença de Machado-Joseph	ATXN3	109150	Ataxina 3	CAG	13 - 36	61 - 84	Ataxia, parkinsonismo, espasticidade
SCA6	Ataxia espinocerebelar 6	CACNA1A	183086	CACNA1A	CAG	4 - 19	10 - 33	Ataxia, disartria, nistagmo, tremores
SCA7	Ataxia espinocerebelar 7	ATXN7	164500	Ataxina 7	CAG	4 - 35	37 - 306	Ataxia, cegueira, forma infantil com insuficiência cardíaca
SCA17	Ataxia espinocerebelar 17	TBP	607136	TBP	CAG	25 - 42	47 - 63	Ataxia, declínio cognitivo, convulsões, alterações psiquiátricas
SBMA	Doença de Kennedy ou atrofia muscular espinobulbar	AR	313200	Receptor de andrógenos	CAG	9 - 36	38 - 62	Fraqueza motora, dificuldade de deglutição, ginecomastia
DRPLA	Atrofia dentato-pálido-lobro-luysiana	ATN1	125370	Atrofina	CAG	7 - 34	49 - 88	Ataxia, convulsão, coreoatetose, demência
Doenças causadas pela ausência da função da proteína (perda de função)								
FRAXA	Síndrome do cromossomo X frágil	FMR1	309550	FMRP	CGG	6 - 51	> 200 a milhares	Retardo mental, macrocefalia, atraso da fala, distúrbios comportamentais
FRAXE	Síndrome do retardo mental associado ao FRAXE	FMR2	309548	FMR2	CCG	4 - 39	200 - 900	Retardo mental
FRDA	Ataxia de Friedreich	FXN	229300	Frataxina	GAA	6 - 32	200 - 1.700	Ataxia sensorial, cardiomiopatia, diabetes
Doenças cuja patogênese é mediada pelo RNA com repetições anormalmente expandidas								
DIM1	Distrofia miotônica 1	DMPK	160900	DMPK	CTG	5 - 37	50 - 10.000	Miotonia, fraqueza muscular, defeitos de condução cardíaca, catarata, atrofia testicular e retardo mental, na forma congênita
DM2	Distrofia miotônica 2	ZNF9	602668	ZNF9	CCTG	10 - 26	75 - 11.000	Semelhante aos da DM1, mas sem forma congênita
FXTAS	Síndrome de tremor e ataxia associada ao FRAXA (FXTAS)	FMR1	309550	RNA do FMR1	CGG	6 - 51	51 - 200	Ataxia, tremor intencional, parkinsonismo e demência
Doenças com mecanismo de patogênese desconhecido								
SCA8	Ataxia espinocerebelar 8	ATXN8OS/ATXN8	608768	RNA do ATXNOS/ poliglutamina do ATXN8	CTG	16 - 34	> 74	Ataxia, dificuldade de fala, nistagmo
SCA10	Ataxia espinocerebelar 10	ATXN10	603516		ATTCT	10 - 20	500 - 4.500	Ataxia, tremor e demência
SCA12	Ataxia espinocerebelar 12	PPP2R2B	604326	PPP2R2B	CAG	7 - 45	55 - 78	Ataxia e convulsões
HDL2	Doença semelhante à de Huntington	JPH3	606438	Junctofilina	CTG	7 - 28	66 - 78	Similares aos da doença de Huntington

Modificado e adaptado de Orr e Zoghbi, 2007.

classificadas segundo o possível mecanismo de patogenicidade da expansão. A maioria delas tem herança autossômica dominante, com exceção da doença de Kennedy, da síndrome do cromossomo X frágil e FRAXE, que têm herança ligada ao cromossomo X e da ataxia de Friedreich, com herança autossômica recessiva.

Neurofibromatose

Existem duas formas principais de neurofibromatose, uma predominantemente periférica (neurofibromatose tipo 1, NF1 ou doença de von Recklinghausen) e outra predominantemente central (neurofibromatose tipo 2, NF2 ou neurinoma central do acústico). Mais recentemente, alguns autores sugerem a existência de outras formas; umas muito raras, sem interesse prático, enquanto outras constituem, na realidade, o resultado de mutações diferentes nos mesmos genes que determinam as variedades 1 e 2.

Discutiremos apenas as variedades não alélicas NF1 e NF2, ambas determinadas por mecanismo hereditário autossômico dominante.

Neurofibromatose tipo 1 ou doença de von Recklinghausen (MIM 162200)

Os sinais clínicos mais importantes para o reconhecimento da NF1 são áreas de hipo ou hiperpigmentação (manchas *café-au-lait* ou café com leite) na pele, associadas a tumores benignos subcutâneos (neurofibromas), que surgem ao longo do trajeto dos nervos periféricos (Figura 14.10). O fenótipo é variável, existindo casos praticamente assintomáticos e outros graves. Os pacientes, em sua maioria, são pouco afetados, principalmente de início.

A presença de seis ou mais manchas café com leite com diâmetro igual a 0,5 cm ou maior em crianças pré-púberes e 1,5 cm em adolescentes e adultos justifica pensar-se seriamente na possibilidade de se tratar da NF1. Levantamentos de grandes amostras de pessoas normais revelam que praticamente nenhuma delas apresenta mais de cinco dessas manchas (a frequência de pessoas com até duas manchas café com leite na população geral é da ordem de 10%), de modo que até há pouco elas eram consideradas uma manifestação exclusiva (patognomônica) da NF1. Modernamente, para o diagnóstico de certeza da condição, é necessário que o afetado possua, além das manchas, pelo menos mais um dos sinais mencionados a seguir (ou, na inexistência das manchas, cuja detecção é difícil em pacientes mais velhos, dois dos sinais ou características citados). As manchas café com leite comumente são a primeira manifestação da NF1 (99% dos afetados as exibem em quantidade e qualidade até os 5 anos de idade) e, além disso, costumam ser a única manifestação em crianças pequenas. As demais manifestações são comuns em adultos, mas praticamente ausentes ou não evidentes em crianças pequenas.

Outra manifestação pigmentar importante da NF1 são as efélides ("sardas"), que tipicamente surgem em regiões de atrito de pele (pregas axilares, da virilha, da região cervical e das mamas). São relativamente comuns também em NF1 angiomas cutâneos e manchas hipopigmentadas.

Os neurofibromas são tumorações de natureza benigna que comprometem a bainha dos nervos periféricos e que contêm uma mistura de células de Schwann, fibroblastos



978-85-1120-161-2

Figura 14.10 – Menino com neurofibromatose. Paciente do Departamento de Genética, Instituto da Criança, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (gentileza das Dras. Claudette H. Gonzalez e Chong Ae Kim).

células perineurais, mastócitos e axônios incluídos em uma matriz extracelular. Os neurofibromas podem ser cutâneos (localizados nas camadas mais superficiais da pele), subcutâneos ou se manifestar como tumores das raízes nervosas da medula espinal, ou como lesões ditas plexiformes. Os tumores das raízes medulares, curiosamente, desenvolvem-se em pacientes com manchas café com leite muito grandes, porém sem outras manifestações da neurofibromatose. Os neurinomas plexiformes distinguem-se dos neurinomas cutâneos e subcutâneos porque contêm, além dos elementos encontrados naqueles, infiltrações com tecidos subjacentes de todos os tipos e vasos sanguíneos. Os neurofibromas cutâneos desenvolvem-se em mais de 99% de todos os afetados por neurofibromatose, aparecendo principalmente após a puberdade (apesar de algumas crianças poderem apresentá-los, como o paciente da Figura 14.10). Ao contrário dos neurofibromas subcutâneos e plexiformes, os cutâneos não têm tendência à malignização. Neurofibromas plexiformes, que acometem quase 60% dos afetados por NF1, surgem na infância e adolescência. Em alguns pacientes, as tumorações crescem desmesuradamente a ponto de causarem desfiguração, com grave comprometimento psicológico e déficit neurológico decorrente de compressões.

Outro sinal importante para o diagnóstico da NF1, e também praticamente patognomônico da condição, porém desprovido de qualquer significado clínico, são os nódulos de Lisch, minúsculas tumorações esféricas da íris, de coloração castanha, facilmente perceptíveis à vista desarmada em pessoas com íris claras (azuis, cinzentas

e verdes) e facilmente detectáveis ao exame oftalmológico com lâmpada de fenda. A literatura registra ainda casos de NF1 com outras alterações na região orbital, como ptose palpebral, glaucoma primário e secundário e anomalias da coroide.

Alterações esqueléticas, algumas das quais graves, são encontradas em cerca de 10% dos afetados e compreendem escoliose, fusão de costelas, espinha bífida, luxações e agenesias, pseudoartrose da tíbia, entre outras. Esses defeitos ósseos parecem ser o efeito combinado de desmineralização, crescimento localizado exagerado ou erosão produzida por neurinomas plexiformes.

Certos pacientes apresentam feocromocitoma, acromegalia e puberdade precoce. O feocromocitoma (um tumor da suprarrenal) é responsável, entre outras manifestações, por crises hipertensivas graves (em NF1, uma segunda causa de hipertensão é a estenose da artéria renal, que pode surgir como manifestação primária da NF1 ou como secundária a compressões tumorais). Cerca de 10% dos afetados têm epilepsia e, outro tanto, retardo mental. Outra complicação grave da neurofibromatose são os gliomas que se desenvolvem no nervo óptico, comprimindo-o e originando uma série de sintomas oculares, neurológicos visuais. Estão presentes em quase 15% dos afetados (em geral crianças), mas curiosa e felizmente cerca de 10% não exibem qualquer tipo de sintomatologia. Outra consequência grave da NF1 é o câncer: os tumores (à exceção dos neurinomas cutâneos) tornam-se malignos em cerca de 5% das ocorrências.

A NF1 pode ser diagnosticada com certeza se estiverem presentes pelo menos dois dos seguintes sinais: seis ou mais manchas café com leite, efélides axilares ou na virilha, dois ou mais neurofibromas (cutâneos ou subcutâneos) ou apenas um plexiforme, nódulos de Lisch nas íris, glioma de nervo óptico, displasia óssea da asa do osso esfenoide do crânio e pseudoartrose. Um paciente que mostrar apenas um desses sinais clínicos e possuir um afetado parente em primeiro grau com quadro de NF1 também fica com o diagnóstico de certeza confirmado.

A neurofibromatose tipo 1 é uma das doenças hereditárias mais frequentes na espécie humana, com incidência ao nascimento da ordem de 1/3.000. Essa taxa não sofre alterações significativas até a adolescência, diminuindo progressivamente até atingir valores bem inferiores (porém, ainda significativamente elevados em relação à maioria das doenças com o mesmo tipo de mecanismo) em amostras de indivíduos muito velhos. Isso e a incidência alta ao nascer mostram claramente que o defeito é relativamente bem tolerado pela maioria dos afetados, principalmente antes da idade adulta.

Como acontece com a maioria das doenças com mecanismo autossômico dominante, a NF1 caracteriza-se por uma taxa relativamente elevada de casos resultantes de mutações novas carregadas pelos gametas parentais (os afetados são, muitas vezes, casos isolados, com ambos os genitores normais genotípica e fenotipicamente) e uma expressividade de manifestações clínicas extremamente variável.

A taxa de mutação do gene da NF1, estimada por um método simples baseado no equilíbrio entre mutação e seleção, é extremamente alta, da ordem de 3×10^{-5} a 10^{-4} por gameta/geração. Fenômeno esse que pode ser parcialmente explicado pelo tamanho enorme do gene chamado de *NF1*, um dos maiores genes no genoma da espécie humana.

O valor da taxa de penetrância é extremamente alto, ou seja, praticamente todos os portadores do alelo alterado da *NF1* mostram algum sinal que indica, com certeza, a presença da anomalia. As manifestações clínicas da *NF1* são claramente pleiotrópicas, afetando os mais diversos tecidos, órgãos, aparelhos e sistemas, tanto assim que muitas vezes ela é apresentada na literatura especializada como um protótipo clássico do conceito de síndrome clínica.

É extremamente provável que todos os afetados por *NF1* sejam heterozigotos quanto a mutações patogênicas localizadas no gene *NF1*. Até o momento, não se conhece nenhum exemplo realmente convincente de homozigose, apesar de a taxa de prevalência populacional do defeito ser excepcionalmente alta para uma doença genética. Em camundongos, o genótipo homozigoto quanto a alelos patológicos no gene homólogo ao humano (*Nf1*) é letal em embriões, que são eliminados precocemente devido a defeitos múltiplos, que incluem cardiopatias congênitas complexas. Isso parece indicar que, pelo menos, uma cópia do gene *NF1* normal parece ser indispensável ao desenvolvimento embrionário de mamíferos, principalmente em suas fases iniciais.

A Figura 14.11 mostra o heredograma de uma família brasileira com 22 portadores de *NF1* (Praxedes, 2001). O padrão é típico de transmissão autossômica dominante com penetrância praticamente completa e todos os afetados claramente são heterozigotos, pois muitos dos que se reproduziram (com a participação de cônjuges normais não aparentados) tiveram filhos normais e afetados.

Algumas pesquisas mostram redução significativa (da ordem de 50%) no número médio de filhos dos afetados por *NF1* em relação ao de controles normais, mas outros trabalhos, inclusive um realizado no Brasil utilizando um número bastante grande de famílias nucleares (Praxedes, 2001), revelaram taxas de fertilidade que não diferem significativamente das encontradas em amostras normais da população. De qualquer modo, a taxa de eliminação seletiva de 50% referida no início do parágrafo está mais de acordo com as taxas observadas e esperadas (na base do cálculo de equilíbrio entre mutação e seleção) de ocorrências por mutação nova.

Independentemente desses detalhes todos, a expectativa média de vida dos afetados é menor que a da população geral: os estudos a respeito têm revelado diferenças na longevidade média da ordem de 10 a 15 anos, apesar de as causas de mortalidade nos dois grupos serem praticamente as mesmas.

O gene *NF1* normal codifica uma proteína que se supõe estar relacionada à inibição da atividade da proteína que é produto do oncogene *RAS*. Se esse modelo for o correto, o *NF1* pode ser um gene de supressão tumoral. De fato, assim como se dá com outros genes dessa categoria (como o gene do retinoblastoma, por exemplo), observou-se que as células de alguns dos tumores (dos neurofibromas e dos demais tumores eventualmente apresentados pelos pacientes) sofreram perda de heterozigose no gene *NF1*, ou seja, tornaram-se homozigotas quanto à mutação, diferentemente das células de todos os demais tecidos e linhagens, que são todas heterozigotas, possuindo cada uma um alelo mutado e um alelo normal. Isso fala a favor da hipótese do *NF1* ser um supressor tumoral. O gene *NF1* foi mapeado em 17q11 e abrange cerca de 350 kb de DNA genômico com, no mínimo, 61 éxons. O gene codifica um RNAm de 13 kb, responsável pela síntese de uma proteína, a neurofibromina. O transcrito maior da neurofibromina,

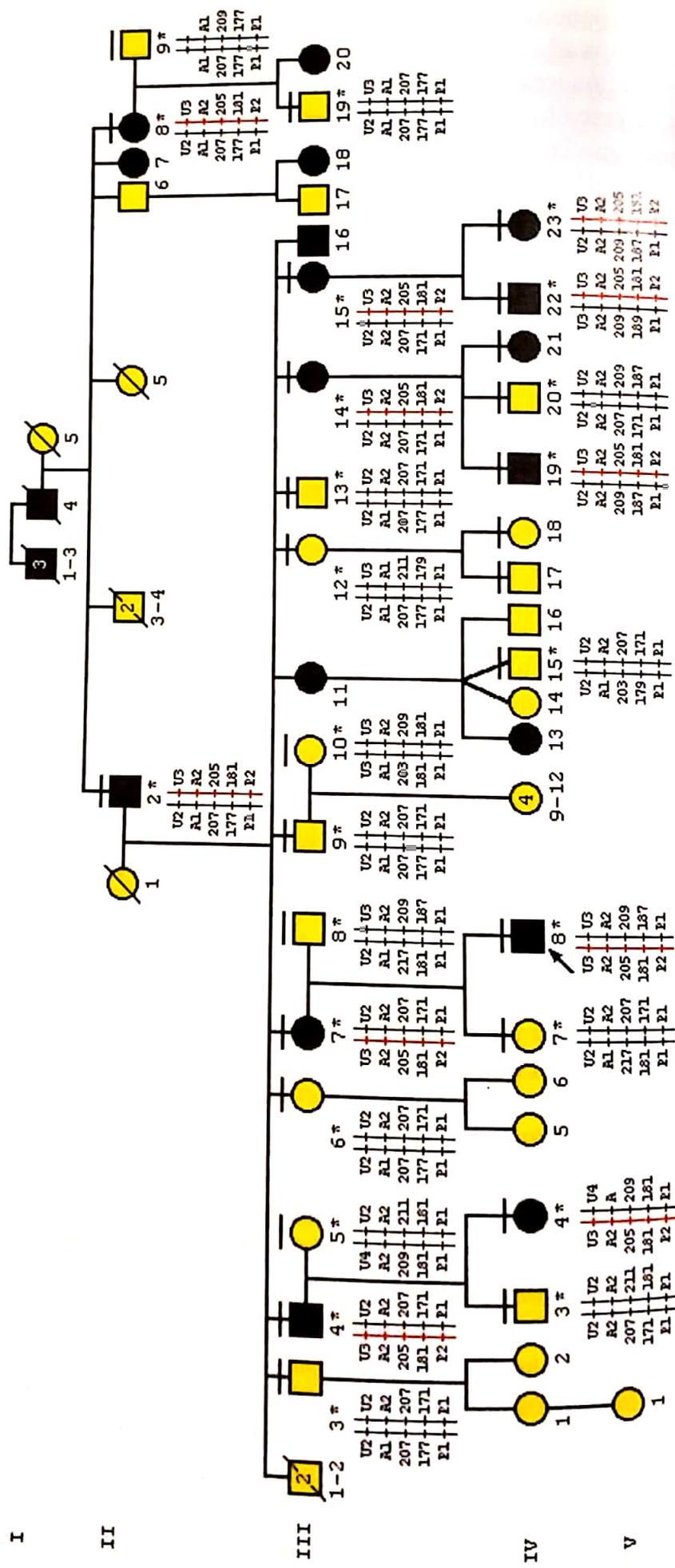


Figura 14.11 – Heredograma de família brasileira com 22 afetados por neurofibromatose tipo 1 (Praxedes, 2001). A segregação do alelo mutado na família é demonstrada de maneira clara por meio de estudos de ligação com marcadores moleculares situados próximos ao loco NFI: os haplótipos marcados com uma linha vermelha no segregam sempre junto com o alelo que causa a doença.

ao ser traduzido, codifica uma proteína com 2.839 aminoácidos. Devido ao tamanho excessivamente grande do gene e à heterogeneidade das mutações responsáveis pela NF1, a análise de rotina do DNA de afetados na identificação de mutações costuma ser problemática, uma vez que os testes atualmente disponíveis aplicados nem sempre permitem identificar todas as mutações. São muitos os diferentes tipos de mutações patogênicas já identificadas no gene *NF1*; apenas para se ter uma ideia do grau de heterogeneidade observado na NF1: deleções completas do gene, grandes e pequenas deleções de nucleotídeos, inserções grandes e pequenas, mutações sem sentido, substituições de nucleotídeos que acarretam substituições de aminoácidos, mutações em íntrons e na região reguladora do gene. Muitas das mutações encontradas são privadas (apenas em uma família).

Apesar de várias centenas de mutações diferentes já serem identificadas e estudadas com detalhe no gene *NF1*, até o momento não se conseguiu estabelecer a existência de uma correlação clara entre um tipo específico de mutação e variantes fenotípicas da NF. Acredita-se que, com exceção das deleções que extrapolam os limites do gene *NF1*, a maioria das mutações produz um fenótipo semelhante, por resultarem na falta de uma proteína funcional. As grandes deleções, presentes em 5 a 20% dos indivíduos portadores de NF1, ocorrem preferencialmente em casos isolados e, em geral, são de origem materna. Os portadores dessas grandes deleções exibem fenótipos graves de NF1, com desenvolvimento precoce dos neurofibromas e maior probabilidade de malignização tumoral, associado a características semelhantes às da síndrome de Noonan (dismorfias faciais, cervicais e torácicas, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor e retardo leve). Esse quadro é consequência clara do tamanho gigantesco das deleções (aproximadamente 1,5 Mb) que comprometem todo o gene *NF1*, incluindo os três outros genes localizados no íntron 27 do gene *NF1* e outros genes contíguos.

ACONSELHAMENTO GENÉTICO

Como o valor da taxa de penetrância das mutações no gene da neurofibromatose é de praticamente 100%, o aconselhamento genético das famílias é relativamente simples, na maioria das vezes. O risco do defeito na prole de casais de afetados com normais é de 50%, sendo quase nulo na prole de outras pessoas, não afetadas, pertencentes à mesma família, já que o surgimento de outro caso vai depender de acontecer outra mutação. O risco de repetição da NF1 em irmandades com genitores normais contendo apenas um caso isolado é igualmente desprezível, pois a estrutura da família indica ser o afetado resultado de mutação nova ocorrida em um dos gametas que lhe deram origem. Diante de qualquer caso de NF1, no entanto, está indicado formalmente o exame clínico detalhado de todos os familiares em primeiro grau (pais e irmãos) do afetado, a fim de verificar se algum deles é portador de manifestações pouco evidentes da NF1. Em situações de dúvida, o que felizmente é excepcional, essa dúvida poderá ser afastada mediante aplicação de testes moleculares no afetado e seus genitores. Isso pode ser problema mesmo nos países e centros mais desenvolvidos, devido ao grande tamanho do gene *NF1* e ao número muito grande de mutações patogênicas diferentes que já foram descritas.

No entanto, como já mencionado, havendo repetição familiar é possível proceder-se à análise de segregação com marcadores polimórficos situados próximos ao gene *NF1*. Essa estratégia (mostrada na Figura 14.11) pode significar exames de menor custo e resultados mais rápidos. Isso tem uma aplicação prática importante em casos duvidosos (por exemplo, em crianças pequenas portadoras apenas de lesões pigmentares em número insuficiente para fechar o diagnóstico de certeza).

Como acontece de maneira especial e com certa frequência em outras doenças autossômicas dominantes, faz parte ainda da sessão de aconselhamento genético a conscientização dos afetados adultos em idade reprodutiva, de forma psicologicamente adequada ao seu universo de valores culturais, de que a *NF1* é uma doença com expressividade muito variável, de modo que um filho de portador pouco afetado, caso herde o gene de seu genitor, poderá vir a desenvolver forma mais grave ou complicada. Os afetados adultos, que via de regra se encontram bem ajustados à sua condição, geralmente tendem a menosprezar ou minimizar os efeitos da doença e suas complicações. Também é importante deixar bem claro que o risco de repetição é desprezível na prole de qualquer um dos parentes normais dos afetados, porque eles, pela proximidade e convivência com os afetados, comumente, tendem a exagerar os riscos de repetição, os efeitos e as complicações da doença.

Neurofibromatose tipo 2 ou NF2 (MIM 101000)

Existe uma segunda forma de neurofibromatose que se manifesta por tumores do oitavo par craniano (neurinoma do acústico ou auditivo). Ao contrário do que acontece com os tumores da *NF1*, na *NF2*, os tumores são schwannomas, ou seja, tumores apenas das células de Schwann da bainha de mielina dos nervos. Também não mostram tendência à malignização. Os sinais iniciais relacionam-se a fenômenos compressivos do oitavo par craniano (diminuição da acuidade auditiva, zumbido, desequilíbrio) ou de outros nervos cranianos (contraturas espasmódicas faciais). Os principais sintomas são: diminuição da acuidade auditiva e surdez, zumbidos, desequilíbrio, vertigem, dor ou parestesia facial, cefaleia, náuseas e vômitos e diminuição da acuidade visual. Os seguintes sintomas aparecem tardiamente, em pacientes não tratados: diplopia, disfagia e disartria. Atualmente, com a melhora das técnicas de diagnóstico precoce e de cirurgia, as taxas de mortalidade e de complicações mais graves, como cegueira e episódios psicóticos, tem diminuído bastante. As manifestações dérmicas são pouco claras, ao contrário do que sucede na *NF1*. Os afetados exibem poucas manchas café com leite (1 a 3, no máximo) e menos de 10 pequenos schwannomas cutâneos e subcutâneos. Os afetados também podem apresentar meningeomas e astrocitomas (cranianos e espinhais) e catarata, entre outras manifestações.

A *NF2* também é doença de herança autossômica dominante. O gene da *NF2*, chamado também de *NF2*, localiza-se no braço longo do cromossomo 22, em 22q11.2. O produto do gene *NF2* normal é uma proteína conhecida pelo nome de merlina, que possui 595 resíduos de aminoácidos e atua como supressora tumoral, controlando a proliferação de células de Schwann e da leptomeninge por meio de interação com inúmeras vias de sinalização intercelular. Cerca de metade dos pacientes apresentam mutações de ponto e 1/3, grandes deleções. Os quadros mais graves estão associados

Tabela 14.2 – Probabilidades de heterozigose P(het) para filhos normais de afetados por NF2 em função da sua idade (em anos) e riscos de ocorrência da doença em sua prole R(af)

Idade	P(het)	R(af)
0	0,5000	0,2500
4	0,4994	0,2497
8	0,4962	0,2481
12	0,4835	0,2417
16	0,4481	0,2240
20	0,3740	0,1870
24	0,2578	0,1289
28	0,1313	0,0656
32	0,0453	0,0226
36	0,0104	0,0052
40	0,0016	0,0008
44	0,0002	0,0001

Otto, Rosenberg e Richieri-Costa, 1983.

às grandes deleções ou a mutações (inserções e deleções de bases) que produzem alterações drásticas no quadro de leitura do gene.

A idade média de manifestação da doença é de 22 anos. Empregando dados fornecidos na literatura e de pacientes estudados no Laboratório de Genética Humana do Departamento de Genética e Biologia Evolutiva (Instituto de Biociências da Universidade de São Paulo), foi possível construir a Tabela 14.2, a qual fornece os riscos de heterozigose para indivíduos normais filhos de afetados, de acordo com a idade. Essas chances de heterozigose foram usadas para se estimar os riscos de filhos normais de afetados virem a ter crianças igualmente comprometidas. O risco de afecção na prole de um filho normal de afetado, em função de sua idade, é o valor mostrado na última coluna da tabela. Esse risco é alto (da ordem de 13% ou mais) até os 24 anos, mas decai bastante entre essa idade e os 32 anos, tornando-se desprezível (2% ou menos) quando a idade do filho normal de afetado é 32 anos ou mais.

Esclerose tuberosa, síndrome ou doença de Bourneville (MIM 191100)

A esclerose tuberosa é condicionada por mecanismo autossômico dominante, com penetrância alta, porém incompleta e com expressividade muito variável. É caracterizada pela presença de hamartomas (desorganização tecidual pré-tumoral) em vários órgãos. Os afetados podem apresentar alterações dermatológicas (adenomas sebáceos e angiofibromas nas áreas perioral e nasal; fibromas ungueais; nevos brancos e manchas café com leite), neurológicas (defeitos vasculares cerebrais e tuberosidades corticais, com epilepsia, dificuldades de aprendizado, retardo mental, distúrbios comportamentais

e autismo), renais (angiomiolipomas, cistos, tumores e insuficiência renal), pulmonares (linfangioleiomiomatose) e cardíacas. Existem duas variantes da doença: no tipo I (10 a 30% de todos os casos de esclerose tuberosa), o fenótipo resulta de mutações patogênicas em heterozigose no gene da hamartina (*TSC1*) em 9q34.13. No tipo II (casos restantes), a doença resulta de mutações no gene da tuberina (*TSC2*) em 16p13.3. Esses genes, quando funcionam normalmente, atuam como supressores do crescimento tumoral, regulando os processos de proliferação e diferenciação celulares. Alguns pacientes apresentam poucos sinais e sintomas, sem comprometimento neurológico, enquanto outros exibem quadro grave e multissistêmico. O tipo II de esclerose tuberosa é sempre mais grave que o do tipo I. Dada à inexistência de sinais e sintomas exclusivos da doença e à sua grande variabilidade clínica, foram definidos os critérios diagnósticos cardinais, cuja presença indica o diagnóstico da condição com grande probabilidade: hamartomas de retina, angiomiolipomas de rim, angiofibromas de face e tuberosidades corticais (estas de reconhecimento fácil por exame de imagem do encéfalo por ultrassonografia ou ressonância magnética). Os afetados podem apresentar também defeitos cromossômicos mais ou menos típicos. Nos fibroblastos das lesões foram vistos separação prematura dos centrômeros, cromossomos dicêntricos, quebras, poliploidia, justaposição de cromátides e micronúcleos. Nos linfócitos dos pacientes, notaram-se quebras cromossômicas, cromossomos dicêntricos, poliploidia, justaposição de cromátides e separação prematura de centrômeros.

Osteogênese imperfeita ou OI (MIM 166200 e outros)

A osteogênese imperfeita é uma doença resultante de um defeito na formação dos ossos. Possui um extraordinário grau de heterogeneidade genética, reunindo uma série de condições clinicamente semelhantes, caracterizadas por osteopenia (diminuição da densidade mineral dos ossos decorrente de perda de tecido) e fragilidade óssea com fraturas (Figura 14.12).

Existem formas com manifestações muito graves e, por vezes, fatais no período neonatal (da metade da gravidez até o final do primeiro mês de vida extrauterina). Os afetados costumam exibir anormalidades articulares e esqueléticas (frouxidão ligamentosa, fraturas e deformidades) associadas, eventualmente, a escleróticas azuladas, acinzentadas ou escuras, dentinogênese imperfeita (dentes pardacentos e frágeis), hi-pocausia e fragilidade vascular.

Os estudos de genética molecular vieram demonstrar que existe um número muito grande (aproximadamente 12) de formas distintas de osteogênese imperfeita (OI), mas mesmo se usando esse recurso, ainda persistem várias dúvidas. Ainda é útil, sob o ponto de vista prático, dividir os casos em dois tipos principais, de acordo com a idade de apresentação da doença: as formas congênitas e as tardias.

A incidência global de OI (frequência conjunta de todas as formas ao nascimento na população geral) é da ordem de grandeza 1/10.000.

Uma contribuição realmente importante da genética molecular foi a demonstração de que mais de 90% de todos os casos de OI decorrem de mutações patogênicas dominantes nos genes *COL1A1* (localizado em 17q21.33) e *COL1A2*, localizado em 7q21.3. Esses genes codificam as cadeias alfa 1 e 2 do colágeno tipo I. A gravidade



Figura 14.12 – Osteogênese imperfeita. Paciente do Departamento de Genética, Instituto da Criança, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (gentileza das Dras. Claudette H. Gonzalez e Chong Ae Kim).

dos quadros de OI determinados por essas mutações (tipos I a IV) parece depender da alteração nas cadeias do colágeno. Assim, na forma I de OI, a cadeia codificada pelo alelo mutado não é incorporada à molécula do colágeno, de modo que todas as cadeias acabam sendo produzidas pelo alelo normal. Isso resulta na produção de colágeno normal em quantidade insuficiente. Nas formas mais graves de OI (II, III e IV), a cadeia produzida pelo alelo mutado é incorporada à molécula do colágeno, que é assim estruturalmente anormal.

Segundo uma classificação recente das formas de OI, o primeiro grupo é constituído das formas I a IV, todas decorrentes de mutações patogênicas nos genes *COL1A1*, localizado em 17q21.33 e *COL1A2*, localizado em 7q21.3 e todas com mecanismo de transmissão autossômico dominante. A forma II (perinatal e letal) caracteriza-se por fraturas múltiplas e deformidades esqueléticas graves já presentes ao nascimento e disfunção generalizada do tecido conjuntivo, com escleróticas escuras. As crianças nascem mortas ou sobrevivem pouco. Os membros são curtos e deformados, o crânio é mole e membranoso, as costelas têm deformidades (rosário raquítico). É frequente a ocorrência de hérnias e de hidrocefalia progressiva. A morte geralmente advém de dificuldades respiratórias ou de hemorragia intracraniana. As formas I e IV, de manifestação tardia, são menos graves. A forma I apresenta escleróticas azuladas (ao contrário da forma IV) e a forma IV exhibe dentinogênese imperfeita (ao contrário da forma I). A forma III é a mais grave das tardias, caracterizando-se por baixa estatura,

fraturas múltiplas, escoliose, escleróticas acinzentadas e dentinogênese imperfeita. Além das formas I a IV descritas, aceita-se modernamente mais uma forma autossômica dominante (tipo V de OI), de manifestação também tardia, caracterizada por um quadro mais ou menos grave de fragilidade óssea associado à luxação da cabeça do rádio, ossificação da membrana interóssea e formação de calos ósseos hipertróficos. Essa forma não é determinada, ao contrário das I a IV, por mutações nos genes *COL1A1* e *COL1A2*. As demais formas (VI a XII) são determinadas por mecanismo autossômico recessivo. As formas VIII e IX, congênitas, são muito graves. A forma VIII de OI resulta da homozigose de mutações ocorridas no gene *LEPRE1* (*leucine proline-enriched proteoglycan 1*) em 1p34.2. O quadro clínico, que às vezes resulta em morte perinatal, caracteriza-se por displasia óssea grave associada a crescimento muito deficiente, desmineralização óssea extrema e metáfises ósseas em forma de bulbo. A forma IX, também congênita, origina-se da homozigose de mutações patogênicas no gene *PPIB* (gene da peptidil-prolil-isomerase B ou ciclofilina B), em 15q22.31. Os afetados manifestam fraturas múltiplas nos ossos longos e escleróticas acinzentadas. A forma VII resulta da homozigose ou heterozigose composta de mutações patogênicas no gene *CRTAP* (*cartilage associated protein*) localizado em 3p22.3. Todos os afetados por esta variedade de OI apresentam fraturas já ao nascimento; curiosamente, as fraturas diminuem de frequência após a puberdade. As deformidades, no entanto, costumam ser progressivas, resultando em baixa estatura com fêmures e úmeros encurtados e coxa vara. Os afetados não têm escleróticas azuladas ou escuras nem dentinogênese imperfeita. As formas tardias, com exceção da raríssima forma VI autossômica recessiva, têm sempre herança autossômica dominante e se caracterizam, todas, por osteopenia/osteoporose e suscetibilidade a fraturas, que produzem, em geral, deformidades permanentes (pseudoartroses, tíbias em sabre, pernas tortas). Há flacidez articular, cifoescoliose e lesões torácicas (peito escavado, peito de pombo). Os dentes são paracentos e frágeis, as escleróticas azuis e a pele, fina e translúcida. Otosclerose com surdez progressiva é complicação comum. De qualquer maneira, as formas tardias, incluindo a VI autossômica recessiva, têm evolução benigna quando comparadas com as congênitas (geralmente forma II AD, raramente formas VII a XII AR). A Tabela 14.3 resume os dados de interesse genético em relação às formas I - XII.

Na maioria dos heredogramas da forma congênita da osteogênese imperfeita, os afetados são isolados; mas se conhecem casos de repetição na família, que podem ser interpretados de duas maneiras: penetrância incompleta de gene dominante ou mosaïcismo germinal; ou forma rara, de herança recessiva. De qualquer modo, a grande maioria dos casos deve decorrer de alelo dominante surgido por mutação nova. Quando a forma for congênita grave e houver consanguinidade parental, opta-se pelo mecanismo recessivo.

Dada a grande variabilidade clínica de praticamente todos os tipos de OI, é claro que o diagnóstico diferencial entre eles, baseado exclusivamente na constelação de sinais clínicos apresentados pelos afetados, é complicado na maioria das vezes. O diagnóstico molecular é também, no presente, difícil de executar como rotina. A literatura registra mais de 850 mutações patogênicas dominantes distintas apenas nos genes *COL1A1* e *COL1A2*, responsáveis por mais de 90% de todos os casos conhecidos

Tabela 14.3 – Mecanismo de herança dos tipos de osteogênese imperfeita. (AD = autossômica dominante; AR = autossômica recessiva; as letras C e T após o numeral romano indicam a época de manifestação de sinais conspícuos (C = congênita ou precoce; T = tardia ou adulta) e seu mecanismo de herança

Tipo	Gene	Localização	Herança
I T	<i>COL1A1</i>	17q21.22	AD
II C	<i>COL1A1</i>	17q21.22	AD
	<i>COL1A2</i>	7q21.3	
III T	<i>COL1A1</i>	17q21.22	AD
	<i>COL1A2</i>	7q21.3	
IV T	<i>COL1A1</i>	17q21.22	AD
	<i>COL1A2</i>	7q21.3	
V T	Desconhecido		AD
VI T	<i>SERPINF1</i>	17p13.3	AR
VII C	<i>CRTAP</i>	3p22p.3	AR
VIII C	<i>LEPRE1</i>	1p34.2	AR
IX C	<i>PPIB</i>	15q22.31	AR
X C	<i>SERPINH2</i>	11q13.5	AR
XI C	<i>FKBP10</i>	17q21.2	AR
XII C	<i>SP7</i>	12q13.13	AR

de OI. Além disso, restam diversos outros genes que determinam as demais formas a rastrear se mutações não forem encontradas nesses dois genes.

Em resumo, a osteogênese imperfeita é uma doença geneticamente muito heterogênea, pois, enquanto as formas tardias têm herança quase sempre dominante, as congênitas podem ter herança autossômica dominante (forma mais frequente) ou recessiva (formas mais raras). Além disso, as formas tardias possuem expressividade variável, desde fragilidade óssea grave até casos em que a única manifestação são as escleróticas azuis. É possível que alguns portadores do gene não mostrem nenhum sinal clínico conspícuo e representem, assim, um dos extremos (não penetrância) da grande variação da expressividade.

Polidactilia (MIM 174200 e outros)

Distinguem-se essencialmente dois tipos de polidactilia: a pós-axial (do lado cubital da mão ou do lado peroneal do pé) e a pré-axial (lado radial da mão ou tibial do pé).

Na polidactilia pós-axial, distinguem-se fenotipicamente dois subtipos principais. Na variante A, o dedo extranumerário é bem formado, articulando-se com o quinto metacarpiano ou com um metacarpiano extra; já na variante B, o dedo extra é malformado, em geral reduzido a uma pequena excrescência (ou saliência) de pele.

A polidactilia pós-axial tem herança autossômica dominante com penetrância incompleta, porém alta, e é cerca de 10 vezes mais frequente em negros africanos (mais de 1% em algumas regiões) do que em europeus (da ordem de 0,1 a 0,2%).

O defeito, que pode ser simétrico ou assimétrico e acometer ou não as quatro extremidades (são mais frequentes as ocorrências de polidactilia pós-axial das mãos, apenas), é, às vezes, determinado por mutações no gene *GLI3* em 7p14.1 (no tipo chamado de A1). Curiosamente, mutações nesse mesmo gene também podem levar à polidactilia do tipo B.

No entanto, a condição é geneticamente heterogênea, pois estudos de mapeamento conduzidos em grandes famílias indicaram as regiões cromossômicas 13q21-13q32 (tipo A2) e 19p13.2-p13.1 (tipo A3) e 7q22 (tipo A4) como as prováveis a conter genes que condicionam a polidactilia pós-axial.

A polidactilia pré-axial é entidade heterogênea e todas as formas têm igualmente herança autossômica dominante. O defeito clássico (com metacarpiano normal, duplicação da falange distal do polegar e capacidade de oponência perfeitamente conservada) resulta de mutação dominante no gene *LMBR1* em 7q36.3. O defeito é cerca de cinco vezes menos frequente que a polidactilia pós-axial. Eventualmente, expressa-se como um polegar com aspecto dos dedos II-V (*finger-like*) com as três falanges bem desenvolvidas e sem a capacidade de oponência. Mutações no mesmo gene podem causar ainda o fenótipo conhecido como síndrome do polegar trifalangico-polissindactilia. Um dos tipos de polidactilia pré-axial pode resultar de mutações no gene *GLI3*, no cromossomo 7, também relacionado a formas pós-axiais dos tipos A e B.

A literatura registra a ocorrência de, pelo menos, nove outros tipos de polidactilia, todos com frequência populacional muito baixa e a maioria associados a outros defeitos, a quadros malformativos múltiplos e a um número muito grande de síndromes determinadas por mecanismo monogênico. Curiosamente, o defeito parece estar presente em apenas uma síndrome produzida por defeitos cromossômicos: a síndrome de Patau (trissomia 13). Cerca de 3/4 dos afetados por esse defeito cromossômico apresentam polidactilia pós-axial.

Síndrome de Apert (MIM 176943)

A síndrome de Apert caracteriza-se por acrocefalia associada à sindactilia de partes moles ou ósseas, com tendência à fusão distal total das extremidades (dedos e artelhos). O epônimo síndrome de Apert inclui quadros clínicos conhecidos na literatura como acrocefalossindactilia tipo II (ACS II) e cefalodactilia de Vogt. A forma do crânio é consequência primária de um defeito de origem congênita denominado craniossinostose (fechamento prematuro das suturas cranianas). Os defeitos da face, descritos a seguir, decorrem parcial e secundariamente da craniossinostose. Os pacientes exibem face achatada com hipertelorismo, estrabismo e hipoplasia maxilar; ocasionalmente, existem alterações esqueléticas dos membros e limitação dos movimentos articulares.

A herança é autossômica dominante e os casos são, em maioria, isolados, resultantes de mutações novas. A idade paterna é maior, tal como ocorre em outras doenças e defeitos autossômicos dominantes quando surgem por mutações novas. A síndrome de Apert é determinada por mutações patogênicas no gene *FGFR2*, que codifica o receptor 2 do fator de crescimento de fibroblastos, localizado em 10q26.13. A síndrome é rara, com incidência ao nascimento da ordem de 1 afetado a cada 150.000 nascidos vivos.

As síndromes de Crouzon e de Pfeiffer constituem defeitos alélicos com algumas características em comum. Como se dá na síndrome de Apert, parte dos desvios fenotípicos apresentados pelos afetados também decorrem de craniossinostose. As duas têm herança autossômica dominante.

Na síndrome de Crouzon (MIM 123500), a craniossinostose é responsável por alterações secundárias da estrutura dos ossos e do aspecto da face que incluem hipertelorismo, exoftalmia, estrabismo, nariz em forma de bico de papagaio, lábio superior curto, hipoplasia maxilar e um certo grau de prognatismo mandibular. A síndrome de Crouzon é uma das mais frequentes síndromes com craniossinostose (cerca de 5% de todos os casos de craniossinostose). Sua incidência foi estimada em 1 a 2 afetados a cada 100.000 recém-nascidos de ambos os sexos.

A síndrome de Pfeiffer (MIM 101600), por sua vez, constitui entidade geneticamente heterogênea, podendo ser produzida por mutações nos genes *FGFR1* em 8p11.23-p11.22 ou *FGFR2* em 10q26.13. Alguns casos da doença não resultam de mutações nesses dois locos, de modo que o grau de heterogeneidade genética deve ser maior ainda, podendo existir outros genes não identificados que determinem tal condição. As mutações patogênicas em heterozigose no gene *FGFR2* (portanto, alélicas às mutações encontradas nas síndromes de Apert e de Crouzon) resultam em fenótipos da síndrome de Pfeiffer que são classificados em dois grupos: do tipo I (formas clássicas) e do tipo II/III (formas graves, eventualmente com crânio em forma de trevo, causadas por mutações características da síndrome de Pfeiffer). No entanto, formas clássicas (tipo I) também podem resultar de mutações no gene *FGFR1*.

A forma I é perfeitamente compatível com a vida e o fenótipo inclui craniossinostose, hipoplasia do maciço central da face, polegares e grandes artelhos alargados, braquidactilia e graus variáveis de sindactilia. As formas II e III são incompatíveis com a vida (morte prematura) e o fenótipo inclui crânio em forma de trevo (apenas na forma II), defeitos de extremidades típicos da forma I, anquilose da articulação do cotovelo e malformações viscerais (principalmente na forma III). Como as demais síndromes de craniossinostose, a síndrome de Pfeiffer também é rara (da ordem de 1/100.000 para o tipo I).

O diagnóstico diferencial entre as três formas (Apert, Crouzon e Pfeiffer I) é muito fácil. Na síndrome de Crouzon, a fâcies é tipicamente diferente daquela das demais, além de não ocorrerem defeitos típicos de extremidades. Estes últimos permitem facilmente a separação das síndromes de Apert (sindactilia óssea grave) e de Pfeiffer (primeiros dedos alargados em ambas as extremidades).

Dado que as síndromes de Apert, Crouzon e Pfeiffer têm herança autossômica dominante e a maior parte dos casos resulta de mutação nova e é, portanto, isolada, o risco de repetição na irmandade é praticamente desprezível. No entanto, o risco dessas condições na prole dos afetados é de 50%.