

COMENTÁRIO CLÍNICO 4.3

Doença de Huntington – Continuação

mente e paternamente vistas na Fig. 4.15. Em particular, 80% dos casos com início antes dos 20 anos de idade (“doença de Huntington juvenil”) são transmitidos paternamente, e esses casos são acompanhados por expansões de repetição especialmente grandes. Permanece por ser esclarecido por que o grau de instabilidade das repetições do gene da HD é maior na transmissão paterna do que na transmissão materna.

A clonagem do gene da HD levou rapidamente à identificação do produto gênico, a huntingtina. Essa proteína está envolvida no transporte de vesículas

nas vias secretoras celulares. Além disso, existem evidências de que a huntingtina é necessária para a produção normal do fator neurotrófico derivado do cérebro. A expansão da repetição CAG produz uma série alongada de resíduos de glutamina próximo à extremidade aminoterminal da huntingtina. Embora o papel preciso da extensão dessa glutamina expandida na causa da doença não esteja claro, estudos recentes mostram que isso leva à formação de agregados proteicos tóxicos dentro e próximo do núcleo neuronal. Essa formação está associada à morte neuronal precoce, característica da HD.

COMENTÁRIO CLÍNICO 4.4

Neurofibromatose: Uma Doença com Expressão Altamente Variável

A neurofibromatose tipo 1 (NF1) (Fig. 4.17) é um dos distúrbios autossômicos dominantes mais comuns, afetando aproximadamente 1 em 3.000 indivíduos. Ela representa um bom exemplo de expressão variável em uma doença genética. Alguns pacientes possuem apenas poucas manchas *café-au-lait* (do francês “café-com-leite”, descrevendo a cor dos sinais hiperpigmentados na pele), nódulos de Lisch (crescimentos benignos na íris) e talvez neurofibromas (tumores não-malignos do nervo periférico). Esses indivíduos freqüentemente desconhecem que possuem a condição. Outros pacientes possuem uma expressão muito mais severa do distúrbio, incluindo centenas ou milhares de neurofibromas, gliomas ópticos (tumores benignos do nervo óptico), incapacidade de aprendizado, hipertensão, escoliose (curvatura lateral da espinha dorsal) e malignidades (ex., tumores malignos da bainha do nervo periférico, os quais podem surgir a partir de neurofibromas plexiformes). Felizmente, cerca de dois terços dos pacientes possuem apenas um leve envolvimento cutâneo. Menos de 10% desses pacientes desenvolvem malignidades como resultado do distúrbio. A expressão pode variar significativamente dentro da mesma família: um genitor levemente afetado pode produzir uma prole severamente afetada.

Um conjunto-padrão de critérios diagnósticos foi desenvolvido para a NF1. Dois ou mais dos seguintes aspectos devem estar presentes:

1. Seis ou mais manchas *café-au-lait* maiores do que 5 mm de diâmetro em pacientes pré-púberes e maiores do que 15 mm em pacientes pós-púberes
2. Sardas nas axilas ou na área da virilha
3. Dois ou mais neurofibromas de qualquer tipo ou um neurofibroma plexiforme (i. e., um crescimento extenso que ocorre ao longo da bainha de um grande nervo)
4. Dois ou mais nódulos de Lisch
5. Glioma óptico
6. Lesões ósseas características, particularmente um osso esfenóide anormalmente formado ou pseudartrose tibial*
7. Um parente em primeiro grau diagnosticado com neurofibromatose usando os seis critérios prévios

Embora a NF1 tenha uma expressão altamente variável, a penetrância desse gene é de virtualmente 100%. Ele tem uma das maiores taxas de mutação conhecidas, cerca de 1 em 10.000 por geração. Aproximadamente 50% dos casos de NF1 são resultado de mutações novas. Em 1987, o gene foi mapeado

*A pseudartrose pode ocorrer quando um osso longo, tal como a tíbia, sofre uma perda de córtex óssea, levando ao enfraquecimento e fratura. A formação anormal de calos causa uma “falsa articulação” no osso, levando ao termo (“arthron” = articulação).

COMENTÁRIO CLÍNICO 4.4

Neurofibromatose: Uma Doença com Expressão Altamente Variável

no cromossomo 17q por pesquisadores em Salt Lake City e foi isolado e clonado três anos depois. É um gene grande, ocupando aproximadamente 350 kb de DNA. Seu tamanho grande, que apresenta um “alvo” bastante grande para mutação, pode ajudar a responder pela alta taxa de mutação. O gene codifica um transcrito de mRNA de 13 kb, e o produto gênico, denominado neurofibromina, atua como um supressor tumoral (veja o Capítulo 11).

Uma mutação no gene *NF1* que ocorre durante o desenvolvimento embrionário afetará apenas algumas células do indivíduo, resultando em mosaïcismo somático. Neste caso, as características da doença podem estar confinadas a apenas uma parte do corpo (neurofibromatose segmentar).

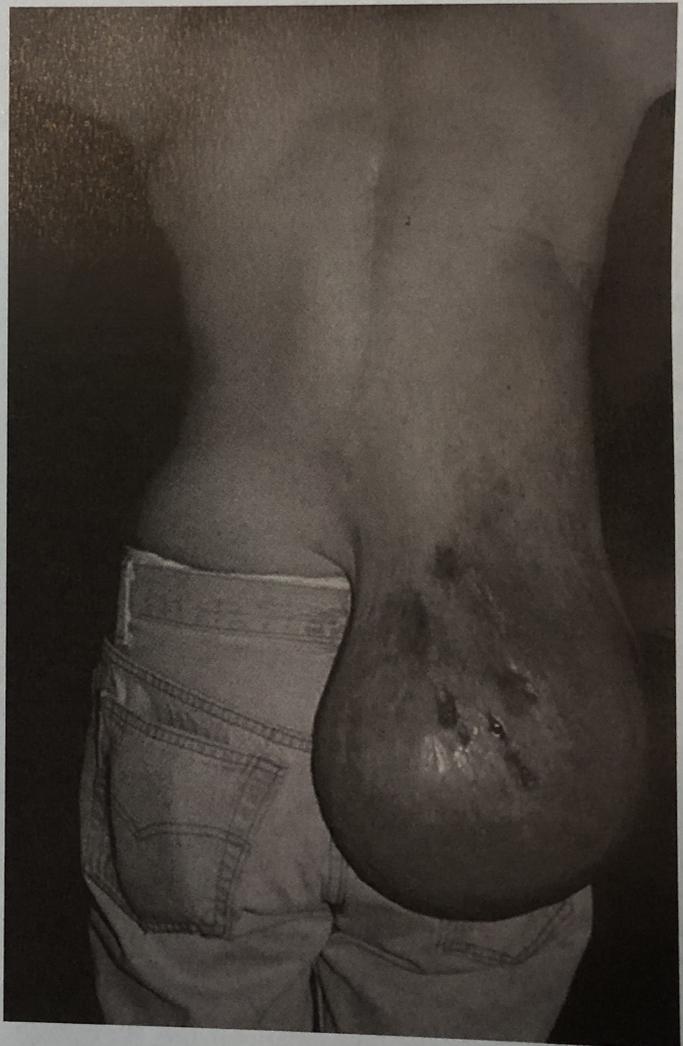
A neurofibromatose tipo 2 (NF2) é muito mais rara do que a NF1 e envolve manchas *café-au-lait* e neuromas acústicos bilaterais (tumores afetando o oitavo nervo craniano). Ele não envolve, porém, neurofibromas verdadeiros. O termo “neurofibromatose tipo 2” é portanto um nome inadequado. O gene *NF2* foi mapeado no cromossomo 22 e subsequentemente clonado.

Casos mais brandos de neurofibromatose podem envolver muito pouco controle clínico. Entretanto, a cirurgia pode ser necessária quando se

desenvolvem malignidades ou se tumores benignos interferirem com a função normal. Escoliose, pseudartrose tibial e/ou arqueamento tibial, vistos em menos de 5% dos casos, podem requerer controle ortopédico. A hipertensão pode desenvolver-se e é freqüentemente secundária a um feocromocitoma ou à estenose (estreitamento) da artéria renal. Os problemas clínicos mais comuns em crianças são a incapacidade de aprendizado (vista em cerca de 50% dos indivíduos com NF1), a estatura baixa e os gliomas ópticos (os quais podem levar à perda da visão). Um acompanhamento rigoroso pode ajudar a detectar esses problemas e minimizar seus efeitos.



A



B

FIGURA 4.17 ■ Neurofibromatose tipo 1 (NF1). **A**, Um adulto jovem com múltiplos neurofibromas dérmicos do tronco. Um sinal *café-au-lait* pode ser visto na parte superior direita do abdome. **B**, Em um segundo paciente com NF1, um grande neurofibroma plexiforme pendendo da parte inferior direita do dorso, causando desconforto e emaranhada, desses tumores). A condição do paciente foi substancialmente melhorada pela remoção cirúrgica do tumor. Aproximadamente 25% dos pacientes com NF1 desenvolvem neurofibromas plexiformes (B, Cortesia do Dr. David Viskochil, Centro de Ciências da Saúde de Universidade de Utah).