

Retinoblastoma: recorrência em famílias brasileiras¹

CLÉLIA MARIA ERWENNE² & JOSÉ CARLOS GOUVÊA PACHECO³

INTRODUÇÃO

A etiologia gênica do retinoblastoma parece estar confirmada laboratorialmente pelo trabalho recente de LEE e col. (1987). Os autores verificaram um gene de 12 "exons" localizado no cromossomo 13 e distribuído por uma região

de mais de 100 kilobases, que parece ser o gene do retinoblastoma. Este gene codifica um RNA mensageiro e 4,6 kilobases, cuja transcrição estava alterada em todos os 6 retinoblastomas por eles estudados. O trabalho apresenta ainda a seqüência de nucleotídeos desse gene e a proteína complementar hipotética a ele correspondente, que contém um total de 816 aminoácidos.

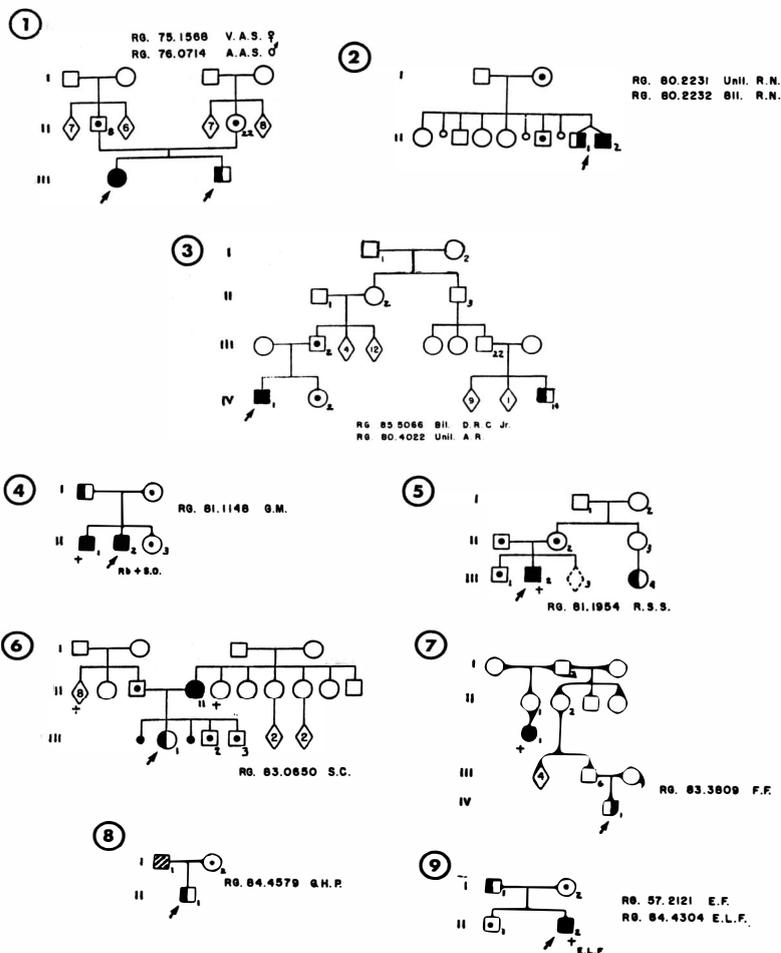


Fig. 1 — Heredogramas das famílias onde houve recorrência do tumor.

- 1 Trabalho realizado no Serviço de Oftalmologia do Hospital Antonio Candido Camargo da Fundação Antonio Prudente — São Paulo.
 - 2 Doutor em Oftalmologia pela Escola Paulista de Medicina — Titular do Serviço de Oftalmologia do Hospital A. C. Camargo da Fundação Antonio Prudente — São Paulo.
 - 3 Livre Docente pela Universidade de Mogi das Cruzes — Titular e chefe do Serviço de Oftalmologia do Hospital A. C. Camargo da Fundação Antonio Prudente — São Paulo.
- * Correspondência: Clélia Maria Erwenne — R. Escobar Ortiz, 730 — CEP 04512 — São Paulo — SP — Brasil.

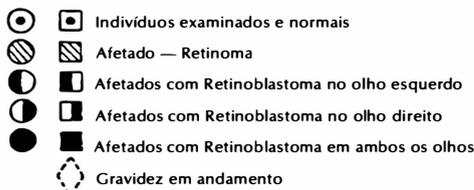
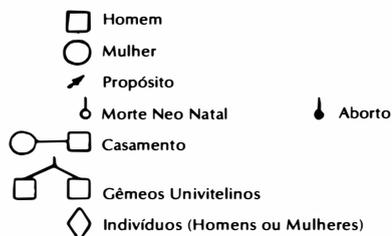


Fig. 2 — Símbolos utilizados nos Heredogramas.

À luz dessa comprovação parece estranho que a recorrência familiar em retinoblastoma tenha sido estimada em apenas 6% (François, 1978).

Neste trabalho estudamos as famílias, em que houve recorrência de retinoblastoma, atendidas, no Hospital A. C. Camargo da Fundação Antonio Prudente — São Paulo, no período de janeiro de 1975 a dezembro de 1985. Procuramos demonstrar o tipo de herança com que o gene se manifestou e discutimos as hipóteses levantadas na literatura para explicar as observações da prática diária com esta doença.

MATERIAL E MÉTODO

No período supra citado atendemos 161 pacientes portadores de retinoblastoma, distribuídos em 149 famílias; sendo 58 portadores de retinoblastoma bilateral e 103 de unilateral.

A história familiar foi levantada em todos os pacientes. A recorrência do tumor foi interrogada entre a irmandade, pais, avós, tios e primos em 1º grau do propósito. A oftalmoscopia indireta dos pais e irmãos do afetado foi realizado sempre que possível.

À figura 1 são apresentados os heredogramas dos casos onde se constatou a recorrência familiar e à figura 2 os símbolos utilizados na sua construção.

O diagnóstico foi feito pela oftalmoscopia indireta sob narcose e confirmado pelo exame anátomo patológico em todos os casos à exceção do paciente III — 1 da família 5 que se submeteu-se apenas à tratamento com conservação do globo ocular.



fig. 3 — Retinografia de lesão avascular em "cheese-cottage" — retinoma (indivíduo I-1, heredograma 8).

RESULTADOS

Das 149 famílias a recorrência familiar foi observada em 9 (6,04%) com um total de 12 pacientes (7,45%). Em 6 (50%) os tumores eram unilaterais e em 6 (50%) bilaterais, sendo que observou-se alternância de tumorais bilaterais e unilaterais em todas as famílias. Na de número 8, no indivíduo II — 1 evidenciou-se à oftalmoscopia uma lesão branca, avascular, de aspecto em "cottage cheese", temporal à mácula em ambos os olhos referida pelo portador, como presente desde o seu primeiro exame oftalmológico, aos 11 anos de idade e, considerada por nós, como um retinoma ou retinocitoma (figura 3).

DISCUSSÃO

Em 1971, KNUDSON resumiu a distribuição dos casos de retinoblastoma como na tabela representada à figura 4.

	Bilaterais	Unilaterais	Total
Hereditários	25 — 30%	10 — 15%	35 — 45%
Não-hereditários	0	55 — 65%	55 — 65%
Total	25 — 30%	70 — 75%	100%

Fig. 4 — Distribuição dos casos de retinoblastoma segundo Knudson, A. G., 1971.

Para o autor, todos os casos bilaterais e parte dos unilaterais são hereditários, ocorrendo, entretanto, na maior parte das vezes como casos esporádicos decorrentes de mutações novas. Num estudo de probabilidades KNUDSON (1971) calculou que o retinoblastoma seria decorrente de dois eventos mutacionais. Nos casos hereditários, a primeira mutação ocorreria na célula germinal (óvulo ou espermatozóide) e a segunda somática (retinoblasto). Nos casos esporádicos, os dois eventos seriam somáticos. Os casos pré-zigóticos (germinais) apareceriam mais precocemente com idade média ao diagnóstico igual a 14 meses e com um número médio de 3 a 4 lesões tumorais que poderiam se localizar, aleatoriamente, em um só olho ou nos dois. Nos casos pós-zigóticos (duas mutações somáticas), a idade média ao diagnóstico estaria ao redor de 30 meses. Estes casos seriam invariavelmente unifocais, portanto unilaterais.

No mesmo trabalho o autor calcula que cada uma das duas mutações ocorre na frequência de 2×10^{-7} /ano. Uma destas mutações pode ser herdada a partir de uma mutação germinal prévia que ocorre na mesma taxa.

MATSUNAGA (1978), baseando-se na expressividade variável entre pais e filhos, calculou a penetrância do gene

para retinoblastoma utilizando a probabilidade de cada olho ser ou não afetado isoladamente. Encontrou os seguintes valores:

- Famílias com pais portadores, não afetados = 75%
- Famílias com um dos pais afetado unilateral = 93%
- Famílias com um dos pais afetado bilateral = 100%

Calculou posteriormente a penetrância em relação aos mesmos grupos, utilizando as famílias publicadas por outros autores e obteve, respectivamente, os valores de 92,7%, 98,4% e 99,6%.

A penetrância do gene para retinoblastoma, foi estimada por FRANÇOIS (1978) em 75 e 95%.

MATSUNAGA (1978), utilizando os dados de 29 famílias com dois ou mais afetados, discute a etiologia gênica do retinoblastoma, tomando duas hipóteses: mutação tardia e resistência do hospedeiro. A mutação tardia pressupõe um evento premutacional num gene principal.

O modelo proposto por KNUDSON (1971) tem sido aplicado para esclarecer a origem de vários tumores huma-

nos, além do retinoblastoma, incluindo o tumor de Wilms e o neuroblastoma (KNUDSON, 1975, 1976).

O conceito de que dois eventos estariam envolvidos na transformação neoplásica é o resultado de um modelo matemático aplicado sobre fatos epidemiológicos. Seu autor, KNUDSON, não tentou especificar a natureza do primeiro evento ou se esse evento poderia ter expressão morfológica.

Em 1983, CAVENEE e col. e CAVENEE W.K., 1985, mostram que o segundo evento pode ser uma recombinação gênica ou uma não disjunção mitótica levando a homozigose a nível tumoral.

A combinação do modelo proposto por KNUDSON com o de CAVENEE pode ser representada como na figura 5, elaborada por MURPHREE e VENEDICT (1984). Para esses autores este pode ser um modelo de câncer recessivo com função supressora ou reguladora. A mutação, perda ou inativação dos dois alelos selvagens do gene é o mecanismo primário no desenvolvimento do retinoblastoma.

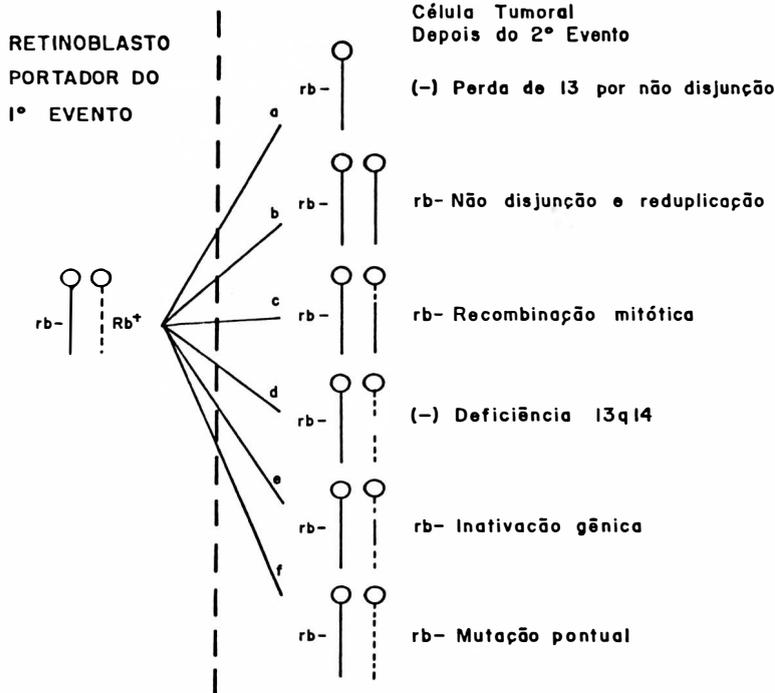


Fig. 5 — Representação dos eventos cromossômicos que podem levar a mutações recessivas (MURPHREE & BENEDICT, 1984).

RB⁺ = alelo selvagem dominante;
 rb⁻ = alelo recessivo;
 a - f = mecanismo cromossômico

O modelo de KNUDSON pode ser aplicado a outros estudos como, por exemplo, a hipótese de oncogenes de TODARO e HUEBNER (1972), COMINGS (1973). Tanto para COMINGS como para KNUDSON, o retinoblastoma é resultado da combinação de duas mutações. A primeira mutação ou fator dominante herdado poderia ser um gene i^+_{Tr} , tecido específico modificado para a forma i^0_{Tr} . A segunda mutação seria somática no locus i^+_{Tr} homólogo, levando ao genótipo

i^0_{Tr}/i^0_{Tr} . Estes seriam genes reguladores inativos e não suprimiriam o locus Tr , normalmente ativo durante a embriogênese, conduzindo assim o desenvolvimento do tumor, por manutenção da retina em estado imaturo.

A análise dos heredogramas apresentados neste trabalho, segundo a hipótese de duplo evento mutacional (KNUDSON, 1975; CAVENEE e col., 1983; CAVENEE, WK. 1985) permite evidenciar a segregação gênica nestas famílias.

Verificamos que as famílias de números 4, 8 e 9 apresentam o modelo de herança autossômico dominante clássico, com transmissão vertical e de homem para homem.

Segundo a hipótese de Knudson/Cavenee, todos os afetados nessas famílias apresentam o genótipo $rb - /Rb +$ (1º evento) onde o $rb -$ apresenta o alelo responsável pelo retinoblastoma e o $Rb +$ é o alelo selvagem normal. Na célula da retina desses afetados, houve a perda do alelo selvagem (2º evento) por um dos mecanismos apresentados à figura 5 (MURPHREE e BENEDICT, 1984), ficando a célula retiniana em homocigose para o gene $rb - (rb - / rb -)$. Nessas genealogias, os indivíduos não afetados, porém, filhos de afetados (ex.: indivíduo II-3, genealogia 4) podem apresentar o genótipo $rb - /Rb +$ ou $Rb + /Rb +$ e seguramente não tiveram o segundo evento mutacional.

Na família 8 o indivíduo II-1 portador de um retinoblastoma bilateral teve um filho com retinoblastoma unilateral.

Para GALLIE e col. (1982), o retinoma ou retinocitoma são induzidos por alterações genéticas semelhantes as do retinoblastoma e indicam a forma hereditária (germinal) da doença. Para esses autores, o fato do retinoblastoma não se desenvolver em indivíduos adultos sugere que mutações ou outros eventos carcinogênicos em retinoblastos diferenciados não levam a desenvolvimento de tumor. Os eventos carcinogênicos devem ocorrer ao acaso em qualquer momento durante o processo de diferenciação dos retinoblastos; se esse evento ocorrer numa célula parcialmente diferenciada, porém antes do final da diferenciação, poderá se formar um nódulo hiperplástico diferenciado, ou seja, um retinoma. Os autores referem, entretanto, o relato de Rychener que observou o desenvolvimento de um retinoblastoma em um adulto de 33 anos de idade que apresentava um retinoma. Alertam que a qualquer sinal de progressão destas lesões "a priori" não progressivas, deve-se instituir o tratamento como se fora um retinoblastoma. Ressaltam ainda que os portadores de retinomas devem submeter-se a exames periódicos por toda a vida.

Nas famílias 4 e 9 os progenitores (I-1 e I-1), portadores de retinoblastoma unilateral tiveram filhos com tumores bilaterais (II-1 e II-2 genealogia 4 e II-2 genealogia 9) são a constatação de que tumores unilaterais tem, muitas vezes, etiologia germinal.

A genealogia 6, também é sugestiva do modelo autossômico dominante, embora não se possa afastar a herança dominante ligada ao X pois não se configurou a transmissão de homem para homem.

O heredograma 1, não configura a autossômica dominante típica, pelo contrário, sugere o modelo autossômico recessivo. Os pais dos afetados (indivíduos II-8 e II-22) foram por nós examinados e não apresentam qualquer sinal sugestivo da doença em questão. Dois genótipos podem ser considerados para estes indivíduos. Obedecendo ao modelo autossômico dominante clássico, um desses indivíduos seria portador do primeiro evento mutacional (genótipo $rb - /Rb +$) e o outro seria normal ($Rb + /Rb +$). Os dois filhos afetados teriam recebido o gene $rb - (rb - /Rb +)$ e o segundo evento mutacional teria ocorrido, repetidamente nas duas gestações, desenvolvendo-se a neoplasia. A segunda possibilidade a ser considerada é a de que ambos os pais seriam portadores do primeiro evento ($rb - /Rb +$), o que possibilitaria a configuração $rb - /rb -$ em 25% dos descendentes desse cruzamento, como no padrão autossômico recessivo. Para KNUDSON (1985), esta última combinação gênica seria letal.

O heredograma 2 apresentam um par de gêmeos mono- zigóticos (probabilidade de monozigose calculada em 0,8201 para os grupos sanguíneos testados ABO, Rh, Mn, Duffy, Kell, S e P). Um é portador de retinoblastoma unilateral e o outro bilateral; neste se observou em um dos

olhos regressão espontânea de uma pequena massa tumoral. Pelo modelo de Knudson/Cavenee a primeira mutação estava presente no zigoto que lhes deu origem a segunda mutação ocorreu nos dois fetos durante o período gestacional. Este caso pode sugerir que fatores ambientais ou transplacentários tenham grande importância na promoção do segundo evento (MATSUNAGA, 1982).

Nas famílias 3, 5 e 7 observou-se a presença de retinoblastoma em colaterais distantes. De acordo com o modelo de Knudson/Cavenee vários indivíduos, em cada uma delas, carregam o primeiro evento mutacional (genótipo $rb - /Rb +$), sem apresentar o retinoblastoma pois neles não se concretizou o segundo evento. Na de número 3, por exemplo, a primeira mutação deve ter ocorrido na geração I no indivíduo I-1 ou I-2; foi transmitida aos indivíduos II-2, II-3, III-2, III-22, IV-1 e IV-14. Somente nos dois últimos se deu a grande mutação configurando a patologia tumoral.

A hipótese do duplo evento mutacional torna discutível o conceito de penetrância incompleta em retinoblastoma, estimada de 75 a 90% (MATSUNAGA, 1978; FRANÇOIS, 1978), assim como o conceito clássico de herança dominante para essa patologia. A transmissão do genótipo $rb - /Rb +$ obedece a distribuição mendeliana, porém o gene determinante do retinoblastoma não é dominante sobre o alelo selvagem, e sim recessivo, expressando o fenótipo somente quando duplicado ou na perda do alelo selvagem.

A luz destes fatos, não dispomos, no momento, de uma estimativa exata do risco de recorrência para as famílias de portadores de retinoblastoma, devendo-se utilizar para o aconselhamento genético, os riscos empíricos.

Finalmente, para KNUDSON (1985), 4 fatores predispoem o câncer:

1. Mutações espontâneas — universais e próprias do processo de evolução humana;
2. Mutações induzidas por agentes mutagênicos (químicos, radiações ou vírus);
3. Anormalidades cromossômicas indutoras de mutações (ex.: xeroderma pigmentosum);
4. Herança de uma mutação principal.

Cada um dos grupos foi designado pelo autor como um "oncogene", ou seja, uma unidade demográfica com diferentes expectativas de câncer dependendo de variáveis ambientais e hereditárias. Salienta que, de acordo com o modelo de duplo evento mutacional proposto por ele mesmo em 1971, o quarto grupo apresenta um altíssimo risco de vir a desenvolver câncer pois já é portador do primeiro evento restando apenas um passo na carcinogênese.

RESUMO

A recorrência familiar do retinoblastoma numa amostra brasileira de 161 pacientes distribuídos por 149 famílias foi de 6,04%. Os autores apresentam os heredogramas destas famílias e discutem os possíveis genótipos dos indivíduos envolvidos na transmissão genética, com base nas hipóteses atuais sobre a etiologia deste câncer.

SUMMARY

The familial recurrence of retinoblastoma among 161 Brazilian patients distributed on 149 families was about 6,04%. The genealogies at this families are presented and patients and relatives hypothesis genotypes are analysed according to current literature concerning the etiology of this kind of cancer.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- CAVENEY, W. K.; DRYJA, T. P.; PHILLIPS, R. A.; BENEDICT, W. F.; GOUBOUT, R.; GALLIE, B. L.; MURPHREE, A. L.; STRONG, L. C.; WHITE, R. L. — Expression of recessive alleles by chromosomal mechanisms in retinoblastoma. *Nature* 305: 779-184, 1983.
- CAVENEY, W. K. — Genetic origin of mutations predisposing to retinoblastoma. *Science* 26: 228 (4698): 501-503, 1985.
- COMMINGS, D. E. — A general theory of carcinogenesis. *Proc. Nat. Acad. Sci. (USA)* 70(12): 3324-3328, 1973.

- FRANÇOIS, J.; BIE, S.; MATTON-VAN LEUVEN, M. TH. — Genesis and Genetics of retinoblastoma. *Jpn. J. Ophthalmol.*, **22**: 301-306, 1978.
- GALLIE, B. L.; ELLSWORTH, R. M.; ABRAMSON, D. H.; PHILLIPS, R. A. — Retinoma: spontaneous regression of retinoblastoma or benign manifestation of the mutation? *Br. J. Cancer*, **45**: 513-521, 1982.
- KNUDSON, A. G. — Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc. Nat. Acad. Sci. (Wash)*, **68**(4): 820-823, 1971.
- KNUDSON, A. G. — The genetics of childhood cancer. *Cancer*, **35**: 1022-1026, 1975.
- KNUDSON, A. G. — Genetic and the etiology of childhood cancer. *Pediat. Res.*, **10**: 513-517, 1976.
- KNUDSON, A. G. Jr. — Hereditary cancer, oncogenes and anti-oncogene. *Cancer Research*, **45**: 1437-1443, 1985.
- LEE, W. H.; BOOKSTEIN, R.; HONG, F.; YOUNG, L. J.; SHEW, J. Y.; LEE, E. Y.-H. P. — Human retinoblastoma susceptibility gene: cloning, identification and sequence. *Science* **235**: 1394-1399.
- MATSUNAGA, E. — Hereditary retinoblastoma: delayed mutation or host resistance? *Amer. J. Hum. Genet.*, **30**: 406-424, 1978.
- MURPHREE, A. C.; BENEDICT, W. F. — Retinoblastoma: dues to human oncogenesis. *Science*, **223**(4640): 1028-1033, 1984.
- TODARO, G. J.; HUEBNER, R. J. — The viral oncogene hypothesis: new evidence. *Proc. Nat. Acad. Sci. (USA)*, **69**(4): 1009-1015, 1972.