

# Retinoblastoma: abordagem genético-clínica

## Estudo comparativo entre 55 famílias da literatura e 27 famílias de nossa casuística

Erwenne, C. M. \*, Nazareth, H. R. S. \*\*, Pacheco, J. C. G. \*\*\*

### INTRODUÇÃO

O retinoblastoma é um tumor ocular de frequência variável na população (de 1/30.000 a 1/14.000 nascidos vivos). De prognóstico grave, bilateral em 30% dos casos, comporta-se como patologia de herança autossômica dominante com penetrância incompleta (90%) em algumas famílias mas é de aparecimento esporádico em cerca de 96% dos casos. Os estudos familiares permitem concluir que os tumores bilaterais são geralmente herdados e que os unilaterais estão divididos em 2 grupos: hereditários e não hereditários, estes, possivelmente decorrentes de mutações novas.

Estudos citogenéticos realizados recentemente permitiram a descrição de uma anomalia cromossômica (deficiência parcial do braço longo do cromossoma 13) associada ao retinoblastoma. Esta anomalia aparece isoladamente em preparações de células tumorais ou em cultivo de leucócitos de sangue periférico (5-7-10-12-13). Neste último caso o retinoblastoma aparece em associação a anomalias congênitas constituindo quadros sindrômicos ainda não totalmente definidos, encontrando-se entretanto, retardo neuro-motor, anomalias esqueléticas, microftalmia, cardiopatia congênita e outras anomalias somáticas. Observou-se ainda que a incidência de debilidade mental em famílias com retinoblastoma é significativamente maior que em famílias de população geral.

Estudos do comportamento celular em cultura de tecido tumoral permitiram evidenciar dois padrões de crescimento dentro do grupo de aparecimento esporádico, o que possibilitaria diferenciar laboratorialmente os tumores de comportamento hereditário dos não hereditários (3-6). Estes dados possibilitam então, uma abordagem genética mais direta e conclusiva quanto a orientação de uma família ou de um indivíduo afetado.

Os Serviços de Oftalmologia e de Oncologia Pediátrica do Hospital A. C. Camargo,

em estudo colaborativo com a Disciplina de Genética da Escola Paulista de Medicina, abordam o paciente com retinoblastoma de acordo com um protocolo sumariado em 3 itens:

1. Diagnóstico clínico-laboratorial com estadiamento clínico e anátomo-patológico do tumor.

2. Levantamento familiar com exame ocular dos pais e irmãos do afetado e estudo citogenético do paciente. Quando necessário estende-se o estudo citogenético aos pais e irmãos.

3. Estudo das possibilidades terapêuticas com orientação familiar e aconselhamento genético.

Restringir-nos-emos a desenvolver objetivamente a abordagem genético-clínica, deixando à parte a discussão do diagnóstico clínico-anátomo-patológico e estadiamento do tumor.

### Abordagem Genético-Clinica

A abordagem genético-clínica caracteriza inicialmente a história da moléstia e em seguida investiga detalhadamente os antecedentes pessoais e gestacionais do paciente. A anamnese familiar é realizada a partir de entrevista com um parente próximo do afetado procurando-se caracterizar pelo menos 3 gerações. Investigamos a irmandade do propósito e a de seus pais, e respectivas proles; a presença ou não de consanguinidade entre os genitores e de qualquer patologia entre os familiares (ocular significante ou sistêmica), procedendo então à construção do heredograma.

Cada paciente é submetido a propedêutica física completa procurando-se qualquer malformação congênita, sinal menor ou ainda retardo mental.

Com estes dados chegamos basicamente a 3 situações:

1. O quadro é familiar.

\* Médica oftalmologista, titular do Serviço de Oftalmologia do Hospital A. C. Camargo e Pós-Graduada do Departamento de Morfologia, Disciplina de Genética da Escola Paulista de Medicina.

\*\* Professor Adjunto, livre docente, Chefe da Disciplina de Genética do Departamento de Morfologia da Escola Paulista de Medicina.

\*\*\* Professor titular, livre docente, Fac. Med. Mogi das Cruzes, Chefe do Serviço de Oftalmologia do Hospital A. C. Camargo — Fundação Antonio Prudente — São Paulo.

2. O quadro sistêmico é sugestivo de uma aberração cromossômica e está indicado o exame citogenético do paciente.

3. O caso é esporádico e devemos avaliar todos os parâmetros que possam caracterizar o fator etiológico, tais como:

Idade de aparecimento da moléstia.

Unilateralidade x Bilateralidade.

Grupo étnico.

Sexo.

Idade dos progenitores ao nascimento do filho afetado.

Ordem de nascimento do afetado na irmandade.

Analisando cada um dos fatores supra citados, fizemos um estudo comparativo entre os dados apresentados por Carlson, E. A. (1979) em 55 casos de retinoblastoma e os 29 casos por nós avaliados no Hospital A. C. Camargo.

Dos 55 casos estudados por Carlson 50 eram esporádicos e 5 familiares. Entre os esporádicos 2 mostraram aberração cromossômica e os 48 restantes são os esporádicos de possível etiologia gênica.

Dos 29 casos por nós estudados 2 são familiares bem caracterizados e 2, apesar de presentes na mesma família serão aqui con-

siderados como esporádicos por tratar-se de 1 par de gêmeas aparentemente idênticas (as características fenotípicas do par gemelar são muito similares, porém os testes de zigozidade não estão concluídos).

### Estudo dos casos familiares

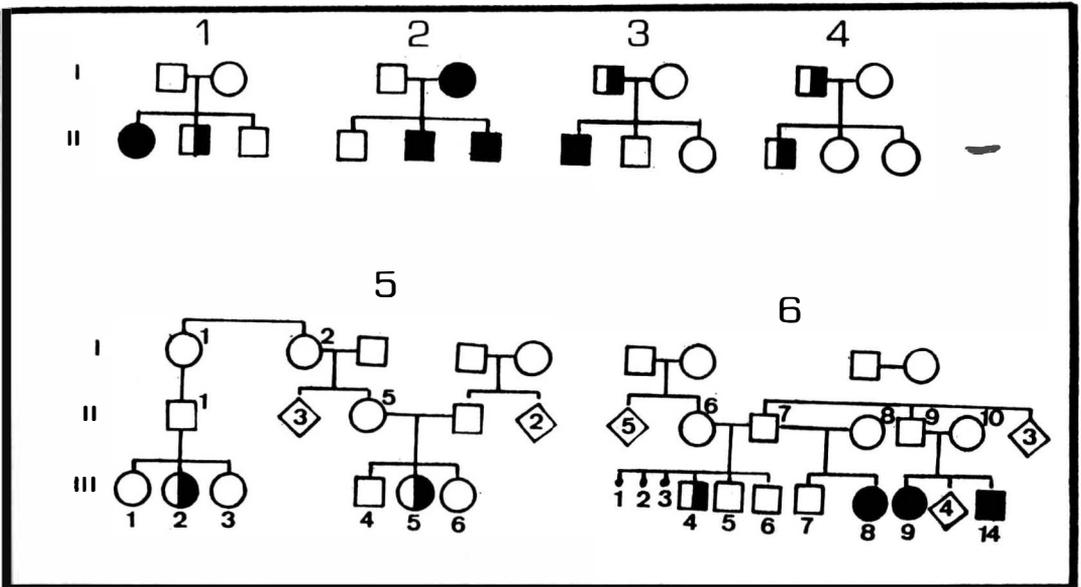
Consideramos familiares os casos em que a anamnese familiar revela presença de um parente do afetado, que também seja portador de retinoblastoma ou que apresente sinais oftalmológicos, cicatrizes ou calcificações de retina, sugestivas de um retinoblastoma que sofreu regressão espontânea.

Em nossa casuística encontramos, uma família em que ocorreu retinoblastoma em 2 irmãos (genealogia 1).

Nesta genealogia o casal, sem anormalidades oculares, proveniente de famílias onde não há relato de antecedente semelhante, gerou 2 filhos com retinoblastoma, o primeiro bilateral e o segundo unilateral. Seguramente um dos genitores é portador do gene determinante do retinoblastoma, o qual não se expressou ou é um mosaico criptico (gonadal).

As 5 famílias estudadas por Carlson estão representadas nas genealogias 2, 3, 4, 5 e 6.

### GENEALOGIAS



■ RETINOBLASTOMA BILATERAL

◐ RETINOBLASTOMA UNILATERAL

As genealogias 2, 3 e 4 mostram a transmissão autossômica dominante clássica. O fato de o tumor aparecer somente em um dos olhos ou ser bilateral é decorrente do caráter multifocal deste tumor e da expressividade variável do gene.

A genealogia 5 mostra a presença de 2 afetados, primos em terceiro grau. A probabilidade de ambos serem casos esporádicos é extremamente baixa ( $1/3 \cdot 10^4$  em cada caso e  $1/9 \cdot 10^8$  de ocorrerem na mesma família). A hipótese mais provável é a de um caso familiar de herança autossômica dominante com baixa penetrância (o indivíduo I-1, I-2, II-1 e II-5 são portadores do gene e não apresentam a doença).

A genealogia 6 é também a expressão de uma transmissão colateral. Observando a prole do casal II-6 e II-7 verificamos a presença de 3 abortos espontâneos. Em relação ao retinoblastoma podemos verificar que os indivíduos III-4 e III-8 são irmãos por parte de pai e primos em primeiro grau dos indivíduos III-9 e III-14. O modelo autossômico dominante com penetrância incompleta explica estes achados familiares e permite o cálculo dos riscos de recorrência em cada caso.

Assim, os casos com herança autossômica dominante com penetrância de 90% tem um risco genético, para os próximos filhos do casal ou para filhos do afetado, calculado em 45%.

### Estudos dos casos com aberração cromossômica

Dos 29 casos por nós estudados no Hospital A.C. Camargo foi possível a cariotipagem com resultado satisfatório em 11. Os demais, encontravam-se em tratamento quimioterápico no início deste projeto, razão pela qual não foi possível a obtenção da resposta blástica em leucócitos de sangue periférico para estudo cromossômico. Nenhum

de nossos casos mostrou alterações estruturais ou numéricas do cromossomo 13. Um paciente, com quadro clínico de mongolismo e retinoblastoma unilateral apresentou cariótipo 47, XX, + 21, sem alterações do cromossoma 13.

Carlson descreve 2 pacientes com aberração cromossômica, ambos com deficiência do braço longo do cromossomo 13 (13q-). O primeiro, de raça branca, era clinicamente portador de um fascies "incomum" e retardado neuro-psico-motor. O segundo, de origem oriental apresentava atresia de jejuno e retardado neuro-psico-motor.

Em todos os casos descritos na literatura as anormalidades somáticas são variáveis e possivelmente dependem da porção total do cromossomo que se perdeu. Deve-se investigar o cariótipo dos pais a fim de se verificar uma possível translocação equilibrada. Esta, caso presente, justifica o diagnóstico pré-natal para os filhos subsequentes. Se os pais forem cariotipicamente normais, considera-se que a deficiência cromossômica presente no propósito originou-se de erro ocorrido na meiose de um dos genitores. Neste caso o risco de recorrência é baixo, não havendo contraíndicação para a continuidade da prole.

O afetado, portador da deficiência cromossômica em geral não chega a procriação em decorrência do quadro clínico geral. No entanto, se isto ocorrer deve-se proceder ao diagnóstico pré-natal para seus filhos.

### Estudo dos casos esporádicos

Este é o grupo maior e mais heterogêneo onde o aconselhamento genético torna-se mais difícil e de grande importância, como veremos adiante.

A unilateralidade e bilateralidade, a distribuição racial e entre os sexos estão representados na tabela I.

TABELA I

	Total	Unil.	Bil.	Fem.	Masc.	Bco.	Mlto.	Ngo.	Amar.	Ind. am.
Carlson										
1979	48	25	23	23	25	45	0	1	0	2
Hosp.										
A. C. Camargo	27	9	18	14	13	25	1	0	1	0

Podemos observar que a amostra de Carlson tem aproximadamente 50% dos casos unilaterais e 50% bilaterais enquanto nós temos praticamente 67% de bilaterais para 33% de unilaterais. Isto se explica, a nosso ver, pelo fato de a maioria de nossos pa-

cientes vir referida de outros hospitais de São Paulo e de outros estados do Brasil, a fim de que se proceda a melhor escolha terapêutica para o 2.º olho, já afetado. É sabido que em tumores bilaterais, é frequente a observação de diferentes estádios de evolução em cada olho.

Em relação ao sexo verifica-se praticamente igual porcentagem entre os sexos em ambas as amostras, assim como verifica-se ser este tumor predominantemente característico da raça branca, sendo raro nos mulatos, negros, amarelos ou índios americanos.

Estes dados são apenas uma comprova-

ção prática daquilo que é citado na literatura clássica sobre retinoblastoma.

Os outros parâmetros que só mais recentemente tem sido abordados, fornecem melhores subsídios para a orientação genético-clínica.

Na tabela II encontra-se discriminada a época do aparecimento do retinoblastoma, considerando-se 7 faixas etárias.

TABELA II

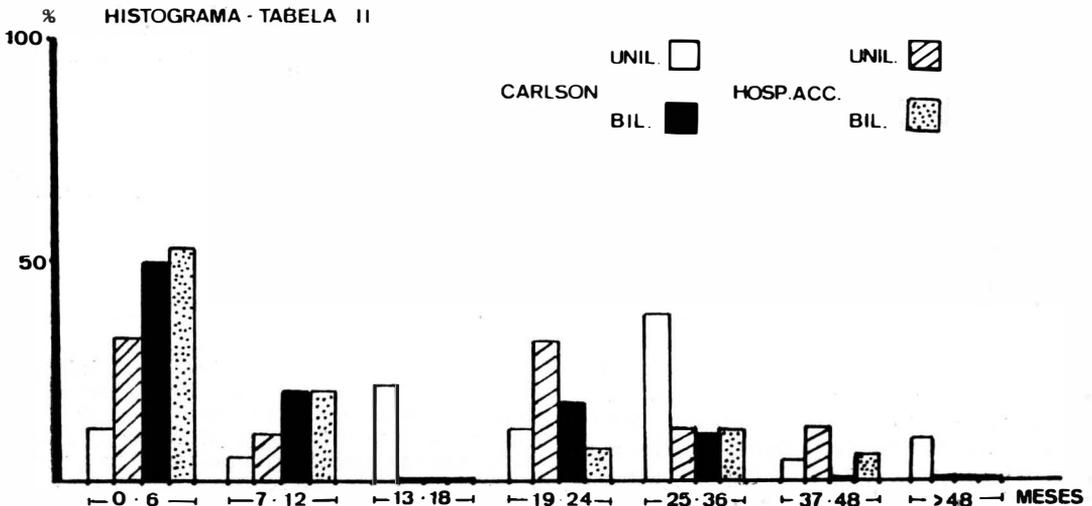
Meses		0-6	%	7-12	%	13-18	%	19-24	%	25-36	%	37-48	%	>48	%
Carlson 1979	Unil.	3	12	1	4	6	24	3	12	9	36	1	4	2	8
	Bil.	12	52	5	22	0	0	4	17	2	9	0	0	0	0
Hosp. A. C. Camargo	Unil.	3	33	1	11	0	0	3	33	1	11	1	11	0	0
	Bil.	10	56	4	22	0	0	1	6	2	11	1	6	0	0

Analisando os dados na tabela II, e o histograma construído a partir dela, verificamos que a maioria dos tumores bilaterais aparece durante o 1.º ano de vida. Podemos inclusive verificar que os valores correspondentes às duas amostras são bastante próximos. Em contrapartida, os tumores unilaterais são de aparecimento mais tardio, nas duas amostras, entre o 1.º e 3.º anos de vida. De fato, Carlson relata em seu trabalho que a idade média de aparecimento dos tumores bilaterais esporádicos é de 10 meses e a dos unilaterais esporádicos de 24,2 meses. Em nossa casuística verificamos que 77,7% dos casos bilaterais ocorrem durante

o 1.º ano de vida e 55,5% dos unilaterais após o 19.º mês de vida.

Devemos assinalar aqui que estas idades consideradas não correspondem à data do diagnóstico clínico mas sim à referida pela mãe ou responsável, como a do primeiro sinal estranho nos olhos da criança (brilho pupilar diferente, desvio de um dos olhos, nistagmo, sinais inflamatórios, etc.).

Do ponto de vista genético os dados relativos à idade de aparecimento da moléstia podem ter significância, uma vez que considerando-se a patologia como de herança autossômica dominante os casos esporádicos são possíveis mutações novas. Sabemos que



uma mutação pode ocorrer em qualquer período da vida de um indivíduo. Assim, os indivíduos gerados a partir de uma célula germinativa paterna ou materna portadora de mutação terá a potencialidade de desenvolver o tumor em todas as suas células, sendo, estes casos predominantemente bilaterais e com o tumor muitas vezes já presente ao nascimento. Uma mutação pós fertilização, ou seja, durante o desenvolvimento fetal produzirá fetos mosaicos e conseqüentemente maior porcentagem de casos unilaterais e de aparecimento mais tardio. Dessa forma, a mutação fetal pode atingir somente a porção cefálica do feto, somente a porção caudal, ou se bem no início da embriogênese, todo o embrião. A mutação na porção cefálica atingirá as células que diferenciarão a retina e levará ao quadro de retinoblastoma neste feto. A mutação caudal poderá não atingir as células da futura retina do feto, mas suas células gonadais. Se isto ocorreu o indivíduo passará a transmitir a mutação a seus descendentes apesar de não apresentar o retinoblastoma. São os chamados mosaicos gonadais ou mosaicos crípticos. Os fetos que sofreram a mutação precoce se comportarão como casos esporádicos de retinoblastoma e transmitirão a doença de acordo com o modelo autossômico dominante já citado.

A tabela III mostra as médias de idade dos progenitores ao nascimento do filho afetado encontradas por Carlson e por nós no Hospital A. C. Camargo.

TABELA III

	Paterna		Materna	
	Bil.	Unil.	Bil.	Unil.
Carlson 1979	30.6	29.6	28.3	26.4
Hosp. A. C. Camargo	29.6	28.2	23.4	24.3

Verificamos que esta patologia ocorre entre filhos de casais jovens, em idade ótima de procriação, o que vem aumentar a importância da orientação genético-clínica para estas famílias. Em nossa casuística observamos ainda que 21 famílias (77,7%) encerram a prole na vigência do diagnóstico de retinoblastoma em um dos filhos.

### Aconselhamento Genético

Do exposto podemos verificar que temos basicamente 3 grupos de pacientes a orientar:

1 — Casos familiares de herança autossômica dominante onde o risco genético para a doença está ao redor de 50%.

2 — Casos onde há uma aberração cromossômica transmitida por um dos genitores ao afetado. O diagnóstico pré-natal da aberração cromossômica em outros conceitos pode pelo menos estabelecer o tratamento conservador precoce por fotocoagulação e/ou crioterapia, uma vez que o aborto terapêutico não é permitido em nossa legislação.

3 — Casos esporádicos uni ou bilaterais onde não podemos saber se a moléstia é decorrente de uma mutação fetal ou de um mosaico gonadal críptico. Empiricamente estima-se que o risco do retinoblastoma ser devido a uma mutação nova é de 1/30.000 e o risco de um indivíduo ser um mosaico críptico é de 5%. Assim, o risco genético para recorrência de retinoblastoma na irmandade de um afetado esporádico é considerado baixo, não contraindicando a procriação desse casal.

Em relação aos filhos de um portador do retinoblastoma bilateral, o risco é de 50%. Para os casos unilaterais tem importância a idade de aparecimento da moléstia. Assim, se o aparecimento do tumor se deu após os 2 anos de idade considera-se que a mutação tenha sido fetal tardia, com o embrião já diferenciado e com risco de transmissão baixo (empiricamente de 1 a 5%). Para os casos unilaterais de aparecimento precoce (antes dos 2 anos) estima-se que o risco genético é de 25% (considerando geneticamente alto), pois a mutação ocorreu no início do período de clivagem do embrião, atingindo também parte das células gonadais.

Faz-se necessário, aqui, ressaltar que na maioria das vezes o geneticista trabalha, nesta patologia, com riscos empíricos e hipóteses que apenas justificam a variabilidade genético-clínica desta doença. A orientação precisa do casal quanto ao prognóstico da doença, a avaliação exata do relacionamento íntimo da família com o filho afetado e os filhos normais, o conhecimento da própria necessidade interior do casal quanto ao desejo de ter outros filhos constituem a chave da orientação a ser dada pelo médico. O Aconselhamento Genético é a atividade em que o relacionamento médico-paciente está caracterizado pela triade médico-casal-família. Geralmente a família existe antes da ocorrência da patologia. No momento em que informamos a família, que inclui os pais, irmãos e colaterais de um afetado, a respeito das possibilidades terapêuticas, da importância do diagnóstico precoce, do controle emocional frente a condutas médicas muitas vezes obrigatoriamente mutilantes, das oportunidades educacionais que o nosso sistema de saúde pode oferecer ao deficiente visual, estaremos dando à mesma, a oportunidade da opção em relação a outros filhos. É im-

portante frisar que nos baseamos não apenas num risco numérico, mas sim, no balanço exato entre a carga imposta a esta família e todos os outros fatores que permitirão seu equilíbrio na sociedade.

Cabe aqui um dos velhos chavões da medicina clássica "cada caso é um caso, semelhante aos demais". Nunca devemos generalizar um Aconselhamento Genético num padrão de herança ou num risco empírico. O médico necessita se inteirar das reais angústias e incertezas de seus pacientes, permitindo assim que estes depositem nele a confiança de que, com seu conhecimento técnico, estará sempre a disposição, acompanhando passo a passo o desenrolar de uma história que principia num diagnóstico e caminha até o repartir das alegrias da cura ou das tristezas de um fracasso.

Ressaltamos ainda que em nenhum momento deixamos de lado a gravidade da patologia em questão, nem os altos riscos de recorrência a que estão sujeitas estas famílias. Apenas não nos damos o direito de contraindicar ou estimular a prole baseados somente em dados que apesar de objetivos são sempre relativos. Assim, como um tumor diagnosticado precocemente tem a possibilidade do tratamento conservador, um risco de recorrência de 50% compete com os outros 50% da não recorrência da patologia. A divulgação dos sinais precoces desta patologia, não somente ao nível da população leiga mas também e principalmente entre os colegas pediatras que muitas vezes negligenciam observações feitas pelos pais de uma criança, retardando o diagnóstico do retinoblastoma de 6 meses a 1 ano, é imperiosa. A padronização do diagnóstico e tratamento com o trabalho integrado de oftalmologistas, patologistas, quimioterapêutas, radioterapêutas e psicólogos ou psiquiatras dentro de protocolos estabelecidos permite não somente o aumento da sobrevida destes pacientes mas também uma avaliação concreta do prognóstico de cada caso. Finalmente, a ampliação de

todo sistema educacional para o deficiente visual a fim de permitir sua integração social como indivíduo independente são medidas indispensáveis para que se possa conscientemente pensar em tratar um tumor maligno hereditário. O tratamento pode levar o afetado a idade da procriação, e então novamente poderemos oferecer-lhe o aconselhamento genético. Este, poderá gerar a dúvida, a insegurança e a auto-castração, às vezes suportadas apenas pelo amparo psicológico essencial à sobrevivência dentro da insatisfação, ou, poderá permitir que o paciente avalie os riscos e as possibilidades que lhe foram oferecidas e opte pela constituição de sua família.

#### SUMMARY

The results obtained from a retinoblastoma study carried out in Hospital A. C. Camargo are compared with the data reported by Carlson 1979.

Genetic etiology of retinoblastoma is speculated considering unilaterality, bilaterality and tumour's onset age.

Genetic counselling is discussed on basis of genetic, clinical and psychological risks.

#### AGRADECIMENTOS

Ao Centro de Estudos de Oftalmologia "Prof. Moacyr E. Alvaro" e ao Conselho Nacional de Pesquisa (CNPq-FIG S/SP 04/021) que tornaram possível este estudo.

#### BIBLIOGRAFIA

1. ABRAM, J. A. — Science: 203, 1027-1029/1979.
2. BEDFORD, M. A. — Mod. Prob. Ophthal.: 18, 101-105/Karger, Basel 1977.
3. CARLSON, E. A. — Am. J. Ophthal.: 87, 449-459/1979.
4. ELLSWORTH, R. M. — Mod. Prob. Ophthal.: 18, 94-100/1977.
5. HOWARD, R. O. — Arch. Ophthal.: 92, 490-493/1974.
6. KNUDSON, A. G. — Cancer: 35, 1022-1026/1975.
7. KNUDSON, A. G. — The New Engl. J. Med.: 295, 1120-1122/1976.
8. KOBRIN, J. L. — J. Ped. Ophthal. and Strab.: 15, 278-281/1978.
9. LENNOX, E. L. — Brit. Med. J.: 3, 731-734/1975.
10. ORYE, E. — Clin. Genet.: 5, 457-464/1974.
11. SEVEL, D. — S.A. Med. J.: 1143-1144/1973.
12. WILSON, M. G. — Am. J. Hum. Genet.: 25, 57-61/1973.
13. WILSON, M. G. — Clin. Genet.: 12, 1-8/1977.