

DOENÇA DE LEBER

ESTUDO GENETICO DE UMA FAMILIA

WILSON L. SANVITO *

DECIO C. ALTIMARI **

MARCO AURELIO S. FILGUEIRAS ***

CLAUDIO C. ORTEGA ****

ROBERTO M. ENDO *****

A atrofia óptica primária de Leber é caracterizada por um rebaixamento visual acometendo ambos os olhos, mostrando em seu estágio inicial hiperemia da papila, seguida de atrofia. A atrofia de papila determina um distúrbio da visão central, sendo porém excepcional a perda total da visão. A instalação da amblopia pode ser aguda ou subaguda e não costuma ser progressiva. A palidez da papila costuma desenvolver-se gradualmente, sendo que uma atrofia completa pode ser encontrada em aproximadamente 2/3 dos casos¹¹. Muitos doentes podem apresentar palidez apenas do setor temporal das papilas.

A atrofia óptica de Leber raramente se acompanha de outras manifestações neurológicas^{3, 5, 6}. Entretanto, anormalidades neurológicas têm sido relatadas nos afetados ou nos seus familiares. Entre as anormalidades neurológicas referidas, as mais comuns são enxaqueca, epilepsia, nistagmo, tremores e retardo mental¹¹.

Aspectos genéticos — As atrofias hereditárias do nervo óptico, sem alterações do sistema nervoso central, podem ser classificadas como segue: *a*) forma ligada ao sexo e recessiva (Leber); *b*) formas dominantes autossômicas (da infância e tardia); *c*) forma recessiva.

A forma recessiva, caracterizada principalmente pela consanguidade dos pais dos afetados¹⁰, aparece quase sempre antes dos 3 anos de idade. A forma dominante da infância, onde os afetados têm pelo menos um dos progenitores afetado, onde a prole dos afetados apresenta uma proporção não significativamente diferente de 1:1 de normais para afetados e onde homens e mulheres são igual e numericamente afetados, inicia-se de modo inadvertido nos primeiros anos de vida e a evolução é favorável. A forma dominante tardia diferencia-se da forma ligada ao sexo recessiva por apresentar homens afetados transmitindo a anomalia a filhos do sexo masculino. A forma recessiva ligada ao sexo (Le-

Trabalho das Disciplinas de Neurologia e de Genética Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo; * Professor de Neurologia; ** Professor Assistente de Genética Médica; *** Residente de Neurologia; **** Instrutor de Genética Médica; ***** Oftalmologista.

ber) afeta indivíduos do sexo masculino principalmente, entre 20 e 30 anos (se bem que a idade de manifestação oscile entre os 8 e os 65 anos de vida), enquanto indivíduos do sexo feminino têm uma idade média de manifestação mais tardia (entre os 30 e os 40 anos de idade) segundo Asseman¹. Esta forma mostra algumas particularidades no seu padrão de herança que contrariam as regras habituais, isto é, homens afetados com prole normal e doença transmitida pelas mães portadoras. Por outro lado, nesta forma, mulheres sabidamente heterozigotas manifestam a anomalia em alta porcentagem (13 a 20% nas européias, segundo Asseman¹ e 30 a 42% nas japonesas, segundo Kawkami⁸ e Imachi e col.⁷). Do ponto de vista étnico há referências de interesse, já que Imachi & col.⁷ concluem que a evolução nas japonesas é menos grave que nas européias.

Surpreende ainda o fato do número de mulheres portadoras ser maior que o esperado. Costumeiramente, na herança de genes recessivos ligados ao sexo, numa irmandade onde existe um homem afetado, do ponto de vista estatístico 50% das suas irmãs serão heterozigotas (nos casos em que os pais da irmandade sejam fenotipicamente normais). Na doença de Leber, 86,5 a 97% das irmãs dos afetados são heterozigotas, segundo Franceschetti² e François⁴.

Outra particularidade é o fato observado de que a doença não se transmite de avô a neto através da mãe deste. Não obstante o grande número de heredogramas estudados e publicados, apenas em um, relatado por Lysen & Oliver⁹, tal situação se apresenta.

OBSERVAÇÕES

Examinamos 7 indivíduos naturais do município de Caeté (Bom Jesus da Lapa) no sul da Bahia. Destes indivíduos, pertencentes a uma mesma família, 3 eram os afetados. Além da atrofia óptica primária, encontramos em alguns membros da família um quadro de enxaqueca.

A partir do propósito (IV-17), mostrado no heredograma (Fig. 1), foram levantados 134 indivíduos, distribuídos em 5 gerações. Treze são afetados, sendo apenas um do sexo feminino: III-14 (se bem que nas gerações IV e V existam mulheres com idade inferior àquela da manifestação habitual da doença).

Doentes examinados:

IV-17 (propósito) G.A.B., registro 795.767, sexo masculino, branco, com 22 anos de idade. Início do quadro ocular aos 19 anos de idade com diminuição súbita da acuidade visual. Ao exame da acuidade visual conta dedos a 3 metros em ambos os olhos. O fundo de olho mostra atrofia papilar bilateral, com conservação em cada setor temporal de 3 arteríolas de Magnus. A biomicroscopia mostra meios transparentes normais.

IV-12 — J.A.B., registro 928.484, sexo masculino, branco, com 30 anos de idade. Início do quadro aos 25 anos de idade com diminuição súbita da acuidade visual. Ao exame da acuidade visual: no olho direito conta dedos a 0,5 metros e, no olho esquerdo, conta dedos a 1 metro. O exame do fundo de olho mostra atrofia bilateral de papila, com conservação de 3 arteríolas de Magnus.

IV-25 — S.A.B., registro 925.764, sexo masculino, branco, com 11 anos de idade. Início do quadro, de maneira gradual, aos 9 anos de idade com diminuição da acuidade visual. Ao exame da acuidade visual apenas projeção e percepção luminosa no

olho direito, sendo a acuidade de 0.1 no olho esquerdo. Ao exame do fundo de olho observa-se atrofia bilateral de papila. A biomicroscopia mostra no olho direito catarata cortical posterior, ocupando o quadrante súpero-nasal.

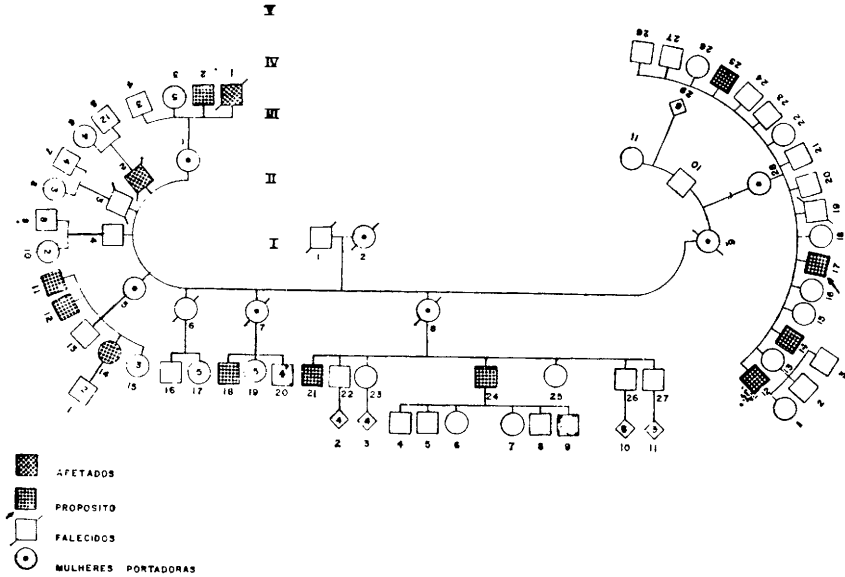


Fig. 1 — Heredograma cobrindo 5 gerações e mostrando 13 indivíduos afetados.

COMENTARIOS

A análise do heredograma da família em estudo permite a verificação de determinados aspectos, sumamente importantes para o aconselhamento genético. Assim: *a*) a incidência de mulheres portadoras (heterozigotas) é maior que a esperada (na geração II, 5 das 6 mulheres são, sem dúvida, portadoras); *b*) a prole dos homens afetados, que compreende 22 indivíduos (16 homens e 6 mulheres), é normal; *c*) na prole das irmãs normais de afetados, onde segregou o gene (II-1, II-5, II-7, II-8 e II-9), é alta a incidência de afetados (aproximadamente 23%) e dentre os normais um (III-28) é a mãe do propósito, sendo, portanto, portadora; *d*) lembrando a manifestação tardia, há, no heredograma, uma grande quantidade de indivíduos, homens e mulheres que, respectivamente, ou manifestarão a doença ou terão filhos afetados.

O conhecimento do padrão de herança da doença de Leber é o aspecto mais importante desta publicação, no sentido de se alertar o oftalmologista e o neurologista na conduta em relação aos doentes e aos seus familiares. Considerando que: *a*) homem afetado tem filhos normais e filhas portadoras; *b*)

irmãs de afetados podem transmitir a doença; c) a doença manifesta-se tardiamente; — conclui-se que: a) desaconselha-se o casamento de irmãs normais de homens afetados, ou sua procriação; b) não se desaconselha o casamento de indivíduos masculinos afetados, ou sua procriação; c) aconselha-se o encaminhamento ao oftalmologista de toda a prole de mulheres normais, irmãs de afetados ou em cuja prole haja um afetado.

Ao exame do heredograma, observa-se ainda, que dos 13 afetados, apenas 3 eram casados, sendo um deles a única mulher afetada. Dos 10 restantes, apenas um, presentemente, encontra-se em idade pré-matrimonial (IV-25) o que resulta em um total de 9 homens solteiros, pertencentes a uma família tradicionalmente prolífica (casais com 17, 16 e 10 filhos são observados). A alta incidência de homens solteiros sugeriu uma revisão de heredogramas de trabalhos publicados^{5, 6, 9, 10}, sendo possível, através dos dados computados, a elaboração da tabela abaixo discriminada.

Homens afetados	263	71%
Mulheres afetadas	98	29%
Homens casados	111	43,2%
Homens solteiros	146	56,8%
Mulheres casadas	71	70,4%
Mulheres solteiras	20	29,6%

Tabela 1 — Doença de Leber (361 indivíduos afetados).

Mesmo considerando que a proporção de homens solteiros para homens casados não seja tão dispar como na relação apresentada neste trabalho, a porcentagem de homens solteiros é bastante alta. Considerando-se estes aspectos os indivíduos afetados (IV-12, IV-17 e IV-25) foram então encaminhados ao endocrinologista que, em exame clínico, constatou discreto eunucoidismo e evidente macrogenitossomia. Os exames laboratoriais necessários para estudo mais rigoroso e possível conclusão a estes dados, não foram realizados, mas restou, obviamente, uma excelente hipótese de trabalho.

RESUMO

É feito o estudo genético de extensa família que segrega o gene da atrofia óptica hereditária. A modalidade de transmissão hereditária é a forma recessiva ligada ao sexo (ou forma de Leber). Foram levantadas 5 gerações, com um total de 134 indivíduos. Treze são afetados (12 homens: 1 mulher). O estudo do heredograma permite observar a alta ocorrência de mulheres portadoras e que homens afetados com descendência (2 casados no heredograma) apresentam prole normal (22 indivíduos, sendo 16 homens e 6 mulheres). Foi assi-

nalada a existência de uma mulher portadora afetada. Tais observações estão de acordo com a literatura. Este estudo permite concluir pela importância do aconselhamento genético, considerando que as mulheres portadoras normais, as quais ocorrem em grande número, segregam o gene a indivíduos que manifestarão a atrofia.

SUMMARY

Leber's disease. Genetic study of one family.

In this paper it is done the genetic study of a large family that segregates the hereditary optical atrophy gene. The modality of the hereditary transmission is the sex-linked recessive form (Leber's form). Five generations were studied, with a total of 134 individuals. Thirteen are affected (12 men: 1 woman). The study of the heredogram allows the observation of the high occurrence of women carriers and that affected men with descendants (2 married men in the heredogram) exhibit normal offspring (22 individuals, being 16 men and 6 women). One affected woman carrier is also observed. Such observations are in accordance with the literature. This study allows one to conclude by the high importance of genetic counselling, considering that the normal women carriers, which occur in great number, segregate the gene to individuals who will manifest the atrophy.

REFERENCIAS

1. ASSEMAN, R. — La maladie de Leber; étude clinique et génétique. A propos de 86 cas examinés. Thèse, Lille, 1958.
2. FRANCESCHETTI, A. — Die Vererbung von Angenleiden. In Schieck & Brückner — Kurzes Handbuch der Ophthalmologie. Springer Verlag, Berlin, 1930. pp. 631-665.
3. FRANCESCHETTI, A. — Le syndrome de Behr, ses rapports avec la maladie de Leber et les hérédotoaxies. Ophthalmologica (Basel) 17:107, 1944.
4. FRANÇOIS, J. — L'Héredité en Ophthalmologie. Masson et Cie., Paris, 1958.
5. FRANÇOIS, J. — Hereditary degeneration of the optic nerve (hereditary optic atrophy). Int. Ophthal. Clin. 8:999, 1968.
6. BRUNETTE, J. R. & BERNIER, R. G. — Diagnostic et pronostic de la maladie de Leber. Incidence de la récupération totale spontanée. Union Méd. Can. 99: 643, 1970.
7. IMACHI, J.; YASO, I. & MATSUMOTO, S. — On thirty-two craniotomized cases of Leber's disease with reference to its genetics problems. Jap. J. Ophthal. 1:236, 1957.
8. KAWAKAMI, R. — Beiträge zur Vererbung der familiären Schnervenatrophie. Graefes Arch. Ophthal. 116:568, 1926.
9. LYSEN, J. C. & OLIVER, C. P. — Four generations of blindness (optic atrophy). The Dight Institute 5:20, 1947.
10. WAARDENBURG, P. J. — Atrophie congénitale du nerf optique avec troubles du sens des couleurs, caractère héréditaire récessif. J. Génét. Hum. 5:99, 1956.
11. WENT, L. N. — Leber disease and variants. In Vinken, P. J. & Bruyn, G. W. — Handbook of Clinical Neurology. Vol. 13. North-Holland, Amsterdam, 1972. pp. 94.