

Aspectos genéticos do transtorno obsessivo-compulsivo

Christina H Gonzalez

Departamento de Psiquiatria da Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina. São Paulo, SP, Brasil

Abstract *Since the first descriptions of obsessive-compulsive disorder (OCD), genetic factors have been implicated in the etiology of the illness. Twin studies show a high concordance rate for monozygotic twins. Family studies found a higher risk for OCD among relatives of OCD patients. Segregation analysis studies suggest the possible role of a major effect gene in the etiology of OCD. Association studies using molecular techniques have been conducted to try to find a specific gene or polymorphism involved in OCD. This review outlines the evidence gathered to date, including the recent findings in the molecular genetics analysis.*

Keywords *Obsessive-compulsive disorder. Etiology. Genetics. Genetic predisposition to disease.*

Introdução

Desde o início do século XX, os autores que descreveram o transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) fizeram referências à importância da hereditariedade na etiologia da doença. Pierre Janet, na sua descrição sobre a “psicastenia” em 1903,¹ observou uma frequência de 28% de psicastenia entre os genitores dos pacientes. Vários autores se dedicaram ao estudo dos aspectos genéticos do TOC e, em sua maioria, observaram que o transtorno se agrega em famílias.²

Neste artigo, descrevem-se os métodos de estudo de aspectos genéticos no TOC, os principais estudos realizados na área e seus resultados.

Estudos de gêmeos

O método de estudo de gêmeos consiste em comparar o número de pares de gêmeos monozigóticos (MZ) em que os dois indivíduos são afetados pela mesma doença com o número de pares de gêmeos dizigóticos (DZ) em que os dois indivíduos são afetados. O material genético dos gêmeos MZ é idêntico; portanto, diferenças entre os indivíduos são devidas a mutações genéticas ou a diferentes influências ambientais ou de desenvolvimento. Gêmeos DZ têm a mesma proximidade genética apresentada por irmãos nascidos em épocas diferentes. As diferenças entre esses indivíduos são atribuídas a fatores genéticos e ambientais.

Em diversos estudos de gêmeos, as taxas de concordância de TOC entre gêmeos MZ variam de 53% a 87%, enquanto para gêmeos DZ elas variam de 22% a 47%.^{3,4} Os dados obtidos em estudos de gêmeos reforçam a hipótese de que fatores genéticos estão envolvidos na etiologia do TOC. Como a concordância entre os gêmeos MZ é sempre inferior a 100%, outros fatores além dos genéticos devem estar envolvidos na determinação do aparecimento dos sintomas.

Não há relatos na literatura de estudos sobre as taxas de concordância de TOC entre gêmeos criados separadamente, isto é, não existem estudos de adoção.

Estudos de famílias

Vários estudos de famílias com casos de TOC realizados a partir de 1930² concluíram que a sintomatologia obsessivo-compulsiva é familiar. Entretanto, os resultados são controversos. Enquanto em alguns estudos a frequência de TOC entre os parentes de primeiro grau de pacientes com TOC foi de 35%,⁵ em outros,^{6,7} não se observou aumento na frequência de TOC entre os familiares dos pacientes. A comparação entre esses estudos é difícil, e a interpretação dos resultados deve ser cuidadosa devido aos diferentes critérios diagnósticos e metodologias utilizados.

Mais recentemente, os estudos de famílias têm utilizado critérios diagnósticos padronizados e metodologias mais adequadas. Neles, são comparadas as taxas de frequência de uma doença entre os familiares de um indivíduo afetado pela doença (probanda) com as taxas de frequência dessa doença entre os familiares de indivíduos não afetados (controles).

Os dados dos trabalhos realizados sugerem que há maior prevalência de TOC, sintomas obsessivo-compulsivos, transtorno de Tourette e transtorno de tique motor ou vocal crônico entre familiares de pacientes com TOC.

Estudando os parentes de primeiro grau de 46 crianças e adolescentes com TOC, Lenane et al⁵ encontraram um risco mórbido de TOC e TOC subclínico (indivíduos com sintomas obsessivos e compulsivos que não preenchiam critérios diagnósticos de TOC) de 35%, sendo que 25% dos pais, 9% das mães e 5% dos irmãos apresentavam TOC. Entrevistando os genitores de 21 crianças e adolescentes com TOC, Riddle et al⁸ observaram a presença de TOC e TOC subclínico em 35,7% dos mesmos. Bellodi et al⁹ observaram apenas 3,4% de TOC entre os parentes de primeiro grau de 92 pacientes com TOC, mas o risco mórbido foi de 8,8% quando se consideraram apenas os pacientes com idade de início do TOC inferior a 14 anos. Dos parentes de primeiro grau de probandos com TOC de início na infância, 13% preenchiam critérios diagnósticos

para TOC em estudo realizado por Leonard et al.¹⁰ Black et al¹¹ estudaram os familiares de 32 probandos com TOC e de 33 controles saudáveis. Não foi encontrado maior risco mórbido para TOC entre os familiares dos probandos (2,6%) quando comparado com o grupo-controle (2,4%). Porém, quando foram incluídos parentes que tinham sintomas obsessivos e compulsivos e que não preenchiam critérios diagnósticos para TOC, o risco observado foi maior nos parentes dos probandos do que nos parentes dos controles saudáveis (16% *versus* 3%,

respectivamente). Pauls et al¹² estudaram, com entrevistas psiquiátricas estruturadas, parentes de primeiro grau de 100 probandos com TOC (n=466) e 133 parentes (controles) de primeiro grau de 33 indivíduos saudáveis. Observaram 10,9% de TOC e 7,9% de TOC subclínico nos parentes de primeiro grau dos probandos. Entre os controles, as taxas foram de 1,9% de TOC e 2,0% de TOC subclínico. Os autores também observaram uma diferença estatisticamente significativa nas taxas de transtornos de tiques (transtorno de Tourette e transtorno de

Tabela - Estudos de associação com genes e polimorfismos realizados em probandos com TOC.

Autores	Genes e/ou polimorfismos estudados	Indivíduos estudados	Resultados/comentários
Novelli et al ¹⁷	DRD2 - exons 4, 5 e 6	45 pacientes com TOC 26 controles saudáveis	Sem evidências de associação.
Catalano et al ¹⁸	DRD3 - polimorfismo MspI	97 pacientes com TOC 97 controles saudáveis	Sem evidências de associação.
Di Bella et al ¹⁹	DRD4 - mutação nula no exon 1	157 pacientes com TOC 162 controles saudáveis	Esta mutação nula no exon 1 do gene não confere susceptibilidade ao TOC.
Nicolini et al ²⁰	5HT2A - polimorfismo T102C DRD2 - polimorfismo TaqIA DRD3 - polimorfismo MspI	67 pacientes com TOC 54 controles saudáveis	Sem diferenças entre pacientes e controles quanto às frequências genotípicas ou alélicas. Maior frequência de homozigose do genótipo DRD2/A2A2 nos pacientes com tiques.
Altemus et al ²¹	5HTT	22 pacientes com TOC 4 controles saudáveis	Sem alterações na estrutura do gene em pacientes e controles.
Karayorgou et al ²²	COMT - polimorfismo no codon 158	73 pacientes com TOC 148 controles	Genótipo L/L do gene da COMT é um fator de risco para TOC. Maior frequência do alelo L em pacientes do sexo masculino.
Cruz et al ²³	DRD4 - polimorfismo VNTR caracterizado por um número variável de uma repetição de 48 bp no exon 3 do gene	61 pacientes com TOC (12 com tiques e 49 sem tiques) 35 controles sem TOC	Maior prevalência do alelo 7 entre os pacientes com tiques quando comparado aos pacientes sem tiques.
Billiett et al ²⁴	5HTT - polimorfismo de inserção/deleção de 44bp na região promotora do gene	72 pacientes com TOC 72 controles pareados	Sem diferenças estatisticamente significantes entre os grupos. Tendência à homozigose no grupo de pacientes.
Cavalini et al ²⁵	5HT2C - polimorfismo Cys23/Ser23	109 pacientes com TOC 107 controles saudáveis	Sem diferenças nas frequências alélicas entre os grupos.
McDougle et al ²⁶	5HTT - polimorfismo SLC6A4 da região promotora do gene	34 trios de famílias	Indicativos de associação entre TOC e desequilíbrio de ligação do alelo "I" do SLC6A4.
Enoch et al ²⁷	5HT2A - polimorfismo -1438G/A da região promotora do gene	62 pacientes com TOC 144 controles sem TOC	Aumento não significante da frequência do alelo -1438A no grupo de pacientes quando comparado ao grupo controle.
Nicolini et al ²⁸	DRD2 - polimorfismo TaqIA DRD4 - polimorfismo VNTR	66 pacientes com TOC (12 com tiques e 54 sem tiques) 54 controles saudáveis	DRD2: maior frequência do alelo TaqIA2 e excesso de indivíduos homozigotos A2A2 entre pacientes com tiques quando comparados aos controles. DRD4: maior prevalência e maior frequência do alelo 7 nos pacientes com tiques quando comparados aos pacientes sem tiques.
Billiett et al ²⁹	DAT - polimorfismo caracterizado por uma repetição de 4bp; DRD2 - polimorfismo TaqIA; DRD3 - polimorfismo MspI e DRD4 - polimorfismo VNTR	100 pacientes com TOC 100 controles pareados	DRD4: diferenças nas frequências dos alelos do gene comparando pacientes e controles.
Han et al ³⁰	TPH - polimorfismo T1095C	88 pacientes com TOC 142 controles	Sem evidências de associação.
Karayorgou et al ³¹	COMT MAO-A - polimorfismo Fnu 4H1 no exon 8	103 pacientes com TOC	Genótipo L/L do gene da COMT é um fator de risco para TOC. Maior frequência do alelo L da COMT em pacientes do sexo masculino. Associação do alelo MAOA*297CGG com TOC. Indica associação entre 5HTTLPR e TOC.
Bengel et al ³²	5HTT - polimorfismo 5HTTLPR	75 pacientes com TOC 397 controles etnicamente pareados	
Frisch et al ³³	TPH 5HT2A 5HT2C 5HTT DRD4 DAT1	75 pacientes com TOC 172 controles etnicamente pareados	Sem evidências de associação.
Mundo et al ³⁴	5HT1Db - polimorfismo G861C	67 pacientes com TOC e famílias (genitores ou irmãos)	Indica associação entre a transmissão do alelo "G" e TOC.
Schindler et al ³⁵	COMT - polimorfismo no codon 158	72 trios de famílias de pacientes com TOC	Sem evidências de associação. Tendência à homozigose nos pacientes com TOC.

TOC - Transtorno obsessivo-compulsivo. DR - receptor dopaminérgico. 5HT - receptor serotoninérgico. 5HTT - transportador da serotonina. COMT - catecol-O-metiltransferase. DAT - transportador da dopamina. TPH - triptofano-hidroxilase. MAO - monoamino-oxidase.

*Gonzalez CH, Miranda MA, Del Porto JA: Estudo familiar do transtorno obsessivo-compulsivo. Pesquisa em andamento.

tique motor ou vocal crônico) nos parentes dos probandos quando comparados aos controles: 4,6% e 1,0%, respectivamente. Os autores propuseram três fenótipos possíveis para o TOC: TOC “esporádico”, TOC com história familiar positiva e TOC associado a tiques. Em estudo recente, Nestadt et al¹³ concluíram que parentes de pacientes com TOC apresentam um aumento de quase cinco vezes na prevalência de TOC ao longo da vida em relação aos controles.

No Brasil,* observa-se prevalência de 6,9% de TOC entre 173 parentes de primeiro grau de 30 probandos com TOC e de 1,4% de TOC entre os controles (n=348). Observa-se também prevalência de 19,1% de sintomas obsessivos e compulsivos entre os parentes dos pacientes com TOC e de 3,2% desses sintomas entre os controles.

Estudos de análise de segregação

Nos estudos de análise de segregação, famílias de pacientes com uma doença são estudadas para se entender como esta doença se transmite de uma geração para outra. O modo de transmissão da doença num determinado grupo de famílias é estudado e é comparado com modelos teóricos para se saber qual o modelo que melhor se ajusta aos dados obtidos.

Nicolini et al¹⁴ realizaram um estudo com 24 famílias de pacientes com TOC e concluíram não ser possível excluir um modelo de transmissão autossômica recessiva. O modelo mais compatível e provável foi o de transmissão autossômica dominante com penetrância de 80%.

Os padrões de transmissão de 107 famílias de pacientes com TOC foram estudados por Cavalini et al.¹⁵ Concluíram que o modelo de transmissão mais compatível seria o autossômico dominante com penetrância maior nas mulheres.

Alsobrook et al,¹⁶ realizando análise de segregação em dados obtidos de famílias de pacientes com TOC, concluíram que nas famílias de pacientes com escores elevados de sintomas de simetria e ordenação, existe o provável envolvimento de um gene de efeito maior.

Estudos de associação

Nos estudos de associação, observa-se a frequência de um gene ou de um determinado polimorfismo no grupo de afetados e

compara-se com um grupo de controles não-afetados. Genes de receptores serotoninérgicos e dopaminérgicos têm sido investigados, uma vez que esses neurotransmissores são os que apresentam uma provável implicação na fisiopatologia do TOC.

Os genes do sistema serotoninérgico estudados para investigar uma possível associação com o TOC foram: genes dos receptores serotoninérgicos 5HT1D β , 5HT2A, 5HT2C e transportador da serotonina.

Os genes do sistema dopaminérgico estudados foram: genes dos receptores dopaminérgicos DRD2, DRD3, DRD4 e transportador da dopamina.

Os genes das enzimas catecol-O-metiltransferase (COMT), monoamino-oxidase tipo A (MAO-A) e triptofano-hidroxilase e as enzimas envolvidas no metabolismo das aminas biogênicas, incluindo os neurotransmissores dopamina e serotonina, também foram investigados.

Os estudos moleculares realizados em probandos com TOC e seus resultados são apresentados na Tabela.

Os estudos moleculares apontam no sentido de diferenças genéticas entre TOC associado a tiques e TOC não associado a tiques^{20,23,28} (veja também, neste volume, artigo de Hounie et al sobre possíveis subtipos do TOC). Pacientes com TOC do sexo masculino e do sexo feminino também parecem apresentar diferenças na susceptibilidade ao transtorno.^{22,31}

Conclusões

A maior parte dos estudos de gêmeos e de famílias apóia a hipótese de que o TOC é familiar e que fatores genéticos são importantes na expressão do transtorno. Estudos de análise de segregação sugerem o possível envolvimento de um gene de efeito maior na susceptibilidade ao TOC. Nos últimos anos, vários estudos moleculares têm sido realizados para se tentar identificar um gene envolvido na etiologia do transtorno. Até o momento, poucos são os achados positivos, e mais avanços são necessários para um melhor entendimento da contribuição de fatores genéticos na patogênese da doença.

Este trabalho foi realizado com apoio da Fapesp (Processo nº 97/2553-2).

Referências

1. Janet P. Les obsessions et la psychasténie. Paris, Alcan; 1903, vol 1. In: Pitman RK. Pierre Janet on Obsessive-Compulsive Disorder (1903). Review and Commentary. Arch Gen Psychiatry 1987;44:226-32.
2. Pauls DL, Raymond CL, Robertson MM. The genetics of obsessive-compulsive disorder. In: Zohar Y, Insel T, Rasmussen S, editors. Psychobiological Aspects of OCD. New York: Springer; 1991. p. 89-100.
3. Rasmussen SA, Tsuang MT. Clinical characteristics and family history in DSM-III obsessive-compulsive disorder. Am J Psychiatry 1986;143:317-22.
4. Carey G, Gottesman II. Twin and family studies of anxiety, phobic and obsessive disorders. In: Klien DF, Rabkin J, editors. Anxiety: new research and changing concepts. New York: Raven Press; 1981. p. 117-36.
5. Lenane MC, Swedo SE, Leonard H, Pauls DL, Sceery W, Rapoport J. Psychiatric disorders in first-degree relatives of children and adolescent with obsessive-compulsive disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1990;29:407-12.
6. McKeon P, Murray R. Familial aspects of obsessive-compulsive neurosis. Brit J Psychiatry 1987;151:528-34.
7. Insel TR, Hoover C, Murphy DL. Parents of patients with obsessive compulsive disorder. Psychol Med 1983;13:807-11.
8. Riddle MA, Scahill L, King R, Hardin MT, Towbin KE, Ort SI, et al. Obsessive-compulsive disorder in children and adolescents: phenomenology and family history. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1990;29:766-72.
9. Bellodi L, Sciuto G, Diaferia G, Ronchi P, Smeraldi E. Psychiatric disorders in the families of patients with obsessive-compulsive disorder. Psychiatry Res 1992;42:111-20.

10. Leonard HL, Lenane MC, Swedo SE, Rettew DC, Gershon ES, Rapoport JL: Tics and Tourette's disorder: a 2-to 7-year follow-up of 54 obsessive-compulsive children. *Am J Psychiatry* 1992;149:1244-51.
11. Black DW, Noyes R, Goldstein LB, Blum N. A family study of obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:362-8.
12. Pauls DL, Alsobrook II JP, Goodman W, Rasmussen S, Leckman JF. A family study of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1995;152:76-84.
13. Nestadt G, Samuels J, Riddle M, Bienvenu J, Liang KY, LaBuda M et al. A Family Study of Obsessive-compulsive Disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:358-63.
14. Nicolini H, Hanna G, Baxter L, Schwartz J, Weissbacker K, Spence MA. Segregation analysis of obsessive-compulsive and related disorders. Preliminary results. *Ursus Med* 1991;1:25-8.
15. Cavalini MC, Pasquale L, Bellodi L, Smeraldi E. Complex segregation analysis for obsessive-compulsive disorder and related disorders. *Am J Med Genet* 1999;88:38-43.
16. Alsobrook JP, Leckman JF, Goodman WK, Rasmussen AS, Pauls DL. Segregation analysis of obsessive-compulsive disorder using symptom-based factor scores. *Am J Med Genet (Neuropsychiatr Genet)* 1999;88:669-75.
17. Novelli E, Nobile M, Diaferia G, Sciuto G, Catalano M. A molecular investigation suggests no relationship between obsessive-compulsive disorder and the dopamine D2 receptor. *Neurophychobiology* 1994;29:61-3.
18. Catalano M, Sciuto G, Di Bella D, Novelli E, Nobile M, Bellodi L. Lack of association between obsessive-compulsive disorder and the dopamine D3 receptor gene: some preliminary considerations. *Am J Med Genet* 1994;54:253-5.
19. Di Bella D, Catalano M, Cichon S, Nothen MM. Association study of a null mutation in the dopamine D4 receptor gene in Italian patients with obsessive-compulsive disorder, bipolar mood disorder and schizophrenia. *Psychiatr Genet* 1996;6:119-21.
20. Nicolini H, Cruz C, Camarena B, Orozco B, Kennedy JL, King N, et al. DRD2, DRD3 and 5HT2A receptor genes polymorphisms in obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiatry* 1996;1:461-5.
21. Altemus M, Murphy DL, Greenberg B, Lesch KP. Intact coding region of the serotonin transporter gene in obsessive-compulsive disorder. *Am J Med Genet* 1996;67:409-11.
22. Karayiorgou M, Altemus M, Galke BL, Goldman D, Murphy DL, Ott J, et al. Genotype determining low catechol-O-methyltransferase activity as a risk factor for obsessive-compulsive disorder. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:4572-5.
23. Cruz C, Camarena B, King N, Páez F, Sidenberg D, Fuente JR, et al. Increased prevalence of the seven-repeat variant of the dopamine D4 receptor gene in patients with obsessive-compulsive disorder with tics. *Neurosci Lett* 1997;231:1-4.
24. Billiet EA, Richter MA, King N, Heils A, Lesch KP, Kennedy JL. Obsessive-compulsive disorder, response to serotonin reuptake inhibitors and the serotonin transporter gene. *Mol Psychiatry* 1997;2:403-6.
25. Cavalini MC, Di Bella D, Pasquale L, Henin M, Bellodi L. 5HT2C CYS23/SER23 polymorphism is not associated with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res* 1998;77:97-104.
26. McDougle CJ, Epperson CN, Price LH, Gelernter J. Evidence for linkage disequilibrium between serotonin transporter gene (SLC6A4) and obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiatry* 1998;3:270-3.
27. Enoch MA, Kaye WH, Rotondo A, Greenberg BD, Murphy DL, Goldman D. 5HT2A promoter polymorphism -1438G/A, anorexia nervosa, and obsessive-compulsive disorder. *Lancet* 1998;351:1785-6.
28. Nicolini H, Cruz C, Páez F, Camarena B. Los genes de los receptores a dopamina D2 y D4 distinguen la presencia clínica de tics en el trastorno obsesivo-compulsivo. *Gac Med Mex* 1998;134:521-7.
29. Billiet EA, Richter MA, Sam F, Swinson RP, Dai XY, King N, et al. Investigation of dopamine system genes in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Genet* 1998;8:163-9.
30. Han L, Nielsen DA, Rosenthal NE, Jefferson K, Kaye W, Murphy D et al. No coding variant of the tryptophan hydroxylase gene detected in seasonal affective disorder, obsessive-compulsive disorder, anorexia nervosa and alcoholism. *Biol Psychiatry* 1999;45:615-9.
31. Karayiorgou M, Sobin C, Blundell ML, Galke BI, Malinova L, Goldberg P et al. Family-based association studies support a sexually dimorphic effect of COMT and MAOA on genetic susceptibility to obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 1999;45:1178-89.
32. Bengel D, Greenberg BD, Cora-Locatelli G, Altemus M, Heils A, Li Q et al. Association of the serotonin transporter promoter regulatory region and obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiatry* 1999;4:463-6.
33. Frisch A, Michaelovsky E, Rockah R, Amir I, Hermesh H, Laor N et al. Association between obsessive-compulsive disorder and polymorphisms of genes encoding components of the serotonergic and dopaminergic pathways. *Eur Psychopharmacology* 2000;10:205-9.
34. Mundo E, Richter MA, Sam F, Macciardi F, Kennedy JL. Is the 5-HT(1Dbeta) receptor gene implicated in the pathogenesis of obsessive-compulsive disorder? *Am J Psychiatry* 2000;157:1160-1.
35. Schindler KM, Richter MA, Kennedy JL, Pato MT, Pato CN. Association between homozygosity at the COMT locus and obsessive-compulsive disorder. *Am J Med Genet (Neuropsychiatr Genet)* 2000;96:721-4.

Correspondência: Christina H Gonzalez

Rua Botucatu, 740, 3º andar, Vila Clementino – 04023-900 São Paulo, SP, Brasil

Tel.: (0xx11) 5576-4060 – E-mail: kika@psiquiatria.epm.br