

# Estudo clínico e padrão de herança em pacientes com retinose pigmentar

## *Clinical study and pattern of inheritance in patients with retinitis pigmentosa*

Ana Cristina Cotta de Queiroz<sup>1</sup>, Maria Frasson<sup>1</sup>, Carlos Eduardo dos Reis Veloso<sup>1</sup>, Rodrigo Rezende Arantes<sup>2</sup>, Márcio Bittar Nehemy<sup>3</sup>

### RESUMO

**Objetivo:** Realizar análise epidemiológica de pacientes com retinose pigmentar (RP), caracterizando aspectos clínicos da doença e o padrão de herança encontrado em nosso meio, de acordo com a presença ou não de síndrome de Usher. **Métodos:** Foram estudados 155 pacientes com RP, tendo sido a amostra dividida em 2 grupos: grupo 1 (n=130), com pacientes diagnosticados com RP clássica, sem associação com alterações sistêmicas; e grupo 2 (n=25), com pacientes diagnosticados com Síndrome de Usher (USH). Foram caracterizados aspectos clínicos da doença (sexo, idade, sintomas oculares, acuidade visual, alterações do segmento anterior e posterior e alterações em exames complementares) e o padrão de herança encontrado. Os dados foram obtidos através de anamnese, exame oftalmológico completo e exames subsidiários (campo visual manual, eletrorretinograma, retinografia simples e fluorescente), no período de fevereiro de 2003 a dezembro de 2009. Foi utilizado o programa SPSS versão 13.0 para análise dos dados estatísticos. **Resultados:** A herança autossômica recessiva foi a forma mais comumente encontrada (76,2% no grupo 1), mas em proporção maior do que a de outros trabalhos da literatura. Um menor número de casos com padrão recessivo ligado ao X (1,5%) também foi notado no grupo 1. Não houve diferença estatisticamente significativa entre as características clínicas entre os dois grupos. **Conclusão:** O padrão de herança encontrado nos pacientes com RP clássica foi similar ao encontrado em outros trabalhos. As características clínicas foram semelhantes nos dois grupos estudados.

**Descritores:** Retinite pigmentosa/genética; Síndromes de Usher; Padrões de herança; Genes

### ABSTRACT

**Objective:** To make an epidemiological analysis of patients with retinitis pigmentosa (RP), characterizing clinical aspects of the disease and the pattern of inheritance found in the population studied, according to the presence or not of Usher Syndrome. **Methods:** 155 patients with RP were studied and the sample was divided into two groups: group 1 (n = 130) with patients diagnosed with classical RP not associated with systemic symptoms; and group 2 (n = 25) with patients diagnosed with Usher syndrome (USH). We characterized clinical aspects of the disease (sex, age, ocular symptoms, visual acuity and anterior and posterior segment changes) and the pattern of inheritance. Data were obtained through medical history, complete ophthalmic examination and complementary exams (manual visual field, electroretinogram, retinography and fluorescent angiography) for the period of February 2003 to December 2009. We used SPSS version 13.0 for statistical data analysis. **Results:** The autosomal recessive inheritance was the most commonly found (76.2% in group 1), but in greater proportion than that of other studies. A smaller number of cases with X-linked recessive pattern (1.5%) was also noted in group 1. There was no statistically significant difference between the clinical characteristics of the two groups. **Conclusion:** The pattern of inheritance found in patients with classical RP was similar to that found in other studies. Clinical characteristics were similar in both groups.

**Keywords:** Retinitis pigmentosa/genetics; Usher syndromes; Inheritance patterns; Genes

<sup>1</sup>Hospital São Geraldo, Ambulatório de Distrofias Retinianas do Serviço de Retina e Vítreo; Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) – Belo Horizonte (MG), Brasil;

<sup>2</sup>Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Serviço de Genética Clínica – Belo Horizonte (MG), Brasil;

<sup>3</sup>Hospital São Geraldo, Serviço de Retina e Vítreo; Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) – Belo Horizonte (MG), Brasil;

Hospital São Geraldo, Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) – Belo Horizonte (MG), Brasil.

**Os autores declaram não haver conflitos de interesse**

Recebido para publicação em: 18/1/2012 - Aceito para publicação em: 25/7/2012

## INTRODUÇÃO

A retinose pigmentar (RP) é a forma mais comum das distrofias hereditárias da retina, com prevalência aproximada de 1: 4000 indivíduos<sup>(1)</sup>. A RP se subdivide em vários tipos causados por mutações genéticas diferentes em diversos cromossomos, transmitida como herança mendeliana e não mendeliana. A síndrome mais comum associada à RP é a Síndrome de Usher (USH), transmitida como herança autossômica recessiva e caracterizada por perda congênita neurosensorial da audição e disfunção vestibular. Sua prevalência é de cerca de 1:100000<sup>(2)</sup>. Até o momento não existe tratamento efetivo para a RP. Abordagens terapêuticas envolvendo terapia gênica recentemente foram iniciadas com testes clínicos em humanos<sup>(3,4)</sup>. A partir da pesquisa dos genes será possível classificar as distrofias da retina e aplicar o tratamento específico para cada uma delas. Este trabalho visa avaliar as diferenças do padrão de herança entre pacientes com RP e nos aspectos clínicos da doença com e sem Síndrome de Usher. Este trabalho tem o intuito de fundamentar as bases para estudos futuros, especialmente na área de genética da RP. Este é o primeiro passo para estudos de correlação entre fenótipo e genótipo.

## MÉTODOS

Os 155 pacientes, com RP do Ambulatório de Distrofias Retinianas do Hospital São Geraldo, Belo Horizonte (MG), Brasil, foi dividido em 2 grupos: grupo 1 (n=130), pacientes diagnosticados com RP clássica, sem associação com alterações sistêmicas; e grupo 2 (n=25), pacientes diagnosticados com USH. Foram caracterizados aspectos clínicos da doença (sexo, idade, sintomas oculares, acuidade visual, alterações do segmento anterior e posterior e alterações em exames complementares) e o padrão de herança encontrado em nosso meio. Os dados foram obtidos através de anamnese, exame oftalmológico completo e exames complementares (campo visual manual, eletrorretinograma, retinografia simples e fluorescente), em pacientes cadastrados no serviço, no período de fevereiro de 2003 a dezembro de 2009. A história familiar detalhada, passado de consanguinidade e heredograma foram analisados para se determinar o padrão de herança envolvido para cada paciente. Foi utilizado o programa SPSS versão 13.0 para análise dos dados estatísticos. Em todas as análises foi utilizado o percentual válido, excluindo-se os dados não obtidos na anamnese.

## RESULTADOS

Houve predomínio do sexo feminino (55%) no grupo 1 e no grupo 2 houve predomínio do sexo masculino (52%). Sessenta e cinco pacientes com RP (51%) e 18 pacientes com USH (72%) apresentavam déficit visual há mais de dez anos. A idade média dos pacientes do grupo 1 foi de 42,63 anos, variando de 8 a 80 anos. No grupo 2 a idade média foi de 40,72 anos, variando de 15 a 76 anos. Setenta e sete pacientes (70%) do grupo 1 e 16 pacientes (76,2%) do grupo 2 relataram nictalopia (cegueira noturna), sintoma típico da doença.

Para a medida da acuidade visual (AV), utilizou-se a melhor correção obtida na tabela de Snellen. A classificação de cegueira legal (AV em ambos os olhos menor ou igual a 20/200) e baixa visão (AV menor ou igual a 20/60) foram consideradas

levando-se em conta apenas a AV do paciente. Cinquenta e sete pacientes (43,9%) do grupo 1 e 6 pacientes (25%) do grupo 2 eram legalmente cegos. Vinte e quatro pacientes (18,5%) do grupo 1 e 2 pacientes (8%) do grupo 2 apresentavam AV maior que 20/60 em ambos os olhos.

Quanto aos achados da biomicroscopia do segmento anterior, a maioria dos pacientes do grupo 1 não apresentava alterações (52,1%) e em 28 pacientes (23,5%) a catarata foi encontrada em pelo menos um olho. No grupo 2, dez pacientes (41,7%) apresentaram catarata.

O segmento posterior foi examinado, sendo encontradas as alterações fundoscópicas típicas da doença: palidez de disco óptico, afilamento vascular e pigmentação retiniana em espículas. Estes achados podem ser de grau bastante variável, podendo a doença se apresentar sem a tríade completa. Alterações vítreas foram também frequentemente detectadas, principalmente opacidades leves associadas ou não a descolamento do vítreo. No grupo 1, opacidades leves exclusivamente, não associadas a descolamento do vítreo posterior, estavam presentes em 52,7% e no grupo 2 em 60%.

Dentre os exames complementares, tanto o campo visual manual (CVM) como o eletrorretinograma (ERG) mostraram alterações avançadas em ambos os grupos (Tabela 1). Foram consideradas como alterações graves no CVM as perdas na visão central com um resultado menor que 20°, e no ERG um resultado com respostas não registráveis.

O padrão de herança mais comum foi o autossômico recessivo, em 99 pacientes (76,2%) do grupo 1 e em 14 pacientes (58,3%) do grupo 2 (Tabela 2).

Tabela 1

Percentual de alterações avançadas encontradas no campo visual manual (CVM) e eletrorretinograma (ERG) nos grupos 1 e 2

Alterações avançadas	Grupo 1 RP clássica (%)	Grupo 2 Síndrome de Usher (%)
CVM (visão central menor que 20°)	67,4	83,3
ERG (respostas não registráveis)	70	80

Tabela 2

Padrões de herança encontrados nos grupos 1 e 2

Padrão de herança	Grupo 1 RP clássica (%)	Grupo 2 Síndrome de Usher (%)
Autossômico recessivo	76,2	58,3
Autossômico dominante	18,5	-
Autossômico recessivo ligado ao X	1,5	-
Casos isolados	-	41,7
Indeterminado	3,8	—
Total	100	100

## DISCUSSÃO

Apesar da maioria dos casos de RP ser de etiologia monogênica sua heterogeneidade genética é grande. Os padrões de herança mendeliana envolvidos na RP têm sido freqüentemente estudados, classicamente divididos em autossômico recessivo, autossômico dominante e recessivo ligado ao X<sup>(5,6)</sup>. Além destes, outros tipos de herança já foram associados à RP tais como mitocondrial e digenismo. Os casos isolados são aqueles em que a história familiar é totalmente negativa. Esses, entretanto, podem ser de fato provenientes de mutações novas, herança autossômica recessiva ou heranças detectáveis apenas à análise genética em nível molecular. Mais de quarenta e cinco genes já foram associados à RP até o momento e vários estudos vêm sendo realizados para estabelecer sua expressão fenotípica<sup>(7-9)</sup>. A maior parte da RP herdada da forma autossômica dominante é causada por mutações no gene da rodopsina<sup>(10)</sup>. Entre os principais responsáveis pela forma autossômica recessiva estão outros genes de proteínas da cascata de fototransdução nos bastonetes, como, por exemplo, o da fosfodiesterase, ou de proteínas dos canais iônicos, e o CNGB1, RPE65 e ABCA4. O gene RPGR é responsável por mais de 70% dos casos de herança recessiva ligada ao sexo<sup>(11,12)</sup>.

A USH é classificada em três tipos: a tipo 1 (USH1) apresenta surdez congênita profunda, ausência de função vestibular e RP progressiva. A tipo 2 (USH2) apresenta surdez congênita moderada a grave, resposta vestibular normal e RP progressiva com início na adolescência, correspondendo à cerca de metade dos casos. A tipo 3 (USH3) se caracteriza por perda auditiva progressiva, respostas vestibulares variadas e RP também com início na adolescência. O primeiro gene a ser identificado foi o gene USH1, denominado MYO7A pertencente a uma classe chamada superfamília da miosina. Outros genes já foram identificados para os outros tipos da USH com mutações variadas<sup>(2)</sup>.

Neste estudo, a classificação do padrão de herança foi feita através da análise do heredograma obtido na anamnese, com o maior número possível de gerações. Informações detalhadas sobre a história familiar de doenças oculares e consangüinidade também foram obtidas. No grupo 1 o padrão de herança mais comum foi o autossômico recessivo, dentro do qual consideramos os casos isolados, seguido do autossômico dominante e recessivo ligado ao X. No grupo 2 todos os casos foram considerados autossômicos recessivos. O padrão de herança foi considerado indeterminado em casos duvidosos, em que não foi possível estabelecer um padrão específico para aquela família. O estudo genético molecular será o próximo passo para a correlação entre o fenótipo e o genótipo na RP. Sabe-se que há verdadeiras correlações com tipos específicos de mutações com a apresentação fenotípica.

Pôde-se obter o perfil de características clínicas dos dois grupos, como AV, presença de catarata e alterações vítreas. Alterações avançadas no CVM e ERG em um percentual elevado de pacientes mostraram o alto grau de comprometimento funcional da doença.

Não houve diferença estatisticamente significativa, pelo teste do qui-quadrado, nas características clínicas entre os grupos 1 e 2.

## CONCLUSÃO

A RP tem sido estudada em todo o mundo para classificação dos tipos de herança predominante em cada região. Neste estudo, foi possível determinar a proporção dos tipos de he-

rança da amostra e sua correlação com estudos prévios no Brasil e exterior. A herança autossômica recessiva é a forma mais comum, assim como mostra a literatura. Neste estudo, esta proporção foi maior do que a estatística mundial e nacional, assim como houve um menor número de casos com padrão recessivo ligado ao X. Estas diferenças podem corresponder a variações epidemiológicas ou a um menor número de pacientes nesta amostra. A frequência encontrada dos tipos de herança dominante e padrão indeterminado foram semelhantes a outras de trabalhos prévios.

A grande importância na determinação dos padrões de herança envolvidos na RP é possibilitar estudos genéticos moleculares futuros e auxiliar na criação de um banco de dados nacional.

## REFERÊNCIAS

- Hamel C. Retinitis pigmentosa. *Orphanet J Rare Dis.* 2006;1:40. Review.
- Saihan Z, Webster AR, Luxon L, Bitner-Glindzicz M. Update on Usher syndrome. *Curr Opin Neurol.* 2009;22(1):19-27.
- Smith AJ, Bainbridge JW, Ali RR. Prospects for retinal gene replacement therapy. *Trends Genet.* 2009;25(4):154-65.
- Delyfer MN, Léveillard T, Mohand-Saïd S, Hicks D, Picaud S, Sahel JA. Inherited retinal degenerations: therapeutic prospects. *Biol Cell.* 2004;96(4):261-9.
- Berson EL, Rosner B, Simonoff E. Risk factors for genetic typing and detection in retinitis pigmentosa. *Am J Ophthalmol.* 1980;89(6):763-75.
- Unonius N, Farah ME, Sallum JM. Classificação diagnóstica dos portadores de doenças degenerativas de retina, integrantes dos grupos Retina São Paulo e Retina Vale do Paraíba. *Arq Bras Oftalmol.* 2003;66(4):443-8.
- Hartong DT, Berson EL, Dryja TP. Retinitis pigmentosa. *Lancet.* 2006;368(9549):1795-809.
- Renner AB, Fiebig BS, Weber BH, Wissinger B, Andreasson S, Gal A, et al. Phenotypic variability and long-term follow-up of patients with known and novel PRPH2/RDS gene mutations. *Am J Ophthalmol.* 2009;147(3):518-30.e1.
- Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM (TM). [Internet]. McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University (Baltimore, MD) and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine (Bethesda, MD), 19/MAY/2010. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>.
- Blanco MJ, Capeans C, Lareu MV, Carracedo A, Piñeiro A, Santos L, et al. [Retinitis pigmentosa: results of rhodopsin gene analysis in the Galician population]. *Arch Soc Esp Ophthalmol.* 2000;75(8):547-53. Spanish.
- Kalloniatis M, Fletcher EL. Retinitis pigmentosa: understanding the clinical presentation, mechanisms and treatment options. *Clin Exp Optom.* 2004;87(2):65-80.
- Rivolta C, Sharon D, DeAngelis MM, Dryja TP. Retinitis pigmentosa and allied diseases: numerous diseases, genes, and inheritance patterns. *Hum Mol Genet.* 2002;11(10):1219-27. Erratum in *Hum Mol Genet.* 2003;12(5):583-4.

### **Autor correspondente:**

Ana CC Queiroz  
Rua Ramalhetes, nº 550 / 200  
Serra  
CEP 30210-500 – Belo Horizonte – (MG), Brasil  
Fax: 31- 3221 5354  
e-mail: cottaqueiroz@gmail.com