

ARQUIVOS BRASILEIROS DE OFTALMOLOGIA

VOLUME 27

ANO 1964

ASPECTOS GENÉTICOS DO GLAUCOMA

Bernardo Beiguelman * Campinas

Na maioria das populações humanas as doenças infecciosas ainda têm o papel mais importante entre as causas responsáveis pelos casos de cegueira. Mesmo entre as populações econômica e culturalmente mais favorecidas e, portanto, com mais assistência médica, até há pouco tempo, os casos de cegueira de origem infecciosa eram os mais frequentemente encontrados. Assim, na Inglaterra e no País de Gales, há algumas décadas atrás, cerca de 30% das crianças admitidas em escolas para cegos tinham perdido a visão por *oftalmia neonatorum* (Sorsby, 1951).

O desenvolvimento econômico e cultural vem, entretanto, em muitos países, modificando essa situação, de tal sorte que os casos de cegueira de origem não-infecciosa estão cedendo lugar, nas estatísticas, aos casos de cegueira de origem hereditária ou por malformações congênitas. É claro que essa nova situação, em breve, atingirá, também os países atualmente menos desenvolvidos, razão pela qual surge, no meio médico, o interesse pelos estudos das afecções de origem genética. Isso reflete bem o desejo de promover, se não a prevenção, pelo menos o controle dessas doenças, já que as de origem infecciosa, na maior parte dos casos, podem ser evitadas com certa facilidade, por medidas profiláticas, ou curadas, enquanto que as afecções hereditárias ou as malformações congênitas ainda são consideradas, na sua grande maioria, como irremediáveis.

Evidentemente, o conceito de irremediável para as doenças de origem hereditária é errôneo; reflete, apenas, que o conjunto de teorias e técnicas com que se ataca esses problemas, isto é, a estratégia científica usada não foi eficiente. Nova estratégia, entretanto, está sendo utilizada para a análise de tais problemas, atacando-os em várias direções, explorando os aspectos genéticos, citológicos, embriológicos, anatômicos e bioquímicos.

Os casos de glaucoma encontram-se entre as principais causas da cegueira. Westerlund (1947) num estudo exaustivo refere-se à hidroftalmia, como a responsável por 6,4% dos casos de cegueira na população dinamarquesa, proporção essa que vem imediatamente após os casos de catarata (9,5%) e de **retinose pigmentar** (8,5%, na mesma população. É claro que,

* Prof. de Genética do Instituto de Morfologia da Universidade de Campinas

se fôsem levados em conta os casos de glaucoma prôpriamente dito, a cifra acima apontada teria aumentado, pois estima-se em cêrca de 20% os casos de glaucoma verdadeiro que levam à cegueira, mesmo com as técnicas modernas de tratamento. Além disso, enquanto a hidroftalmia está presente em 0,008% da população dinamarquês, o glaucoma está presente em 0,055% de tôda a população e, entre os indivíduos com mais de 30 anos, a proporção é de 0.11%.

Embora o têrmo glaucoma seja freqüentemente empregado para designar tanto a hidroftalmia (glaucoma infantil, glaucoma congênito, buftalmia) quanto o glaucoma prôpriamente dito, essas duas afecções, além de clinicamente diferentes, parecem ser causadas por entidades genéticas distintas. Serão, por isso, analisadas separadamente.

GLAUCOMA INFANTIL

O glaucoma infantil caracteriza-se como que por hidropsia do ôlho e distensão do globo ocular produzindo hidroftalmia e, em seguida buftalmia, **queratogiobus**, **stafiloma corneae**, etc. A verdadeira hidroftalmia seria devida à: 1) malformação, ausência ou malposição do canal de Schlemm; 2) persistência de um tecido mesodérmico ao nível do ângulo íris-córnea; 3) hipoplasia da coróide.

O estudo de pares de gêmeos mostra que todos os pares monozigóticos averiguados apresentaram concordância em relação ao fenótipo em questão, havendo até o caso de concordância para hidroftalmia unilateral. Pelo contrário, entre os pareses de gêmeos dizigóticos examinados, apenas um caso na literatura mostrou concordância (vide referências em Franceschetti & Klein, 1955, e François, 1958). Diante desses resultados, a familiaridade encontrada para a hidroftalmia, fala também a favor da sua hereditariedade. Assim, Westerlud (1947), em 122 indivíduos com hidroftalmia encontrou 31 casos familiares (25,4%). Outros autores têm encontrado proporções mais baixas; dos 1171 casos levantados na literatura por François (1958), 151 (12,89%) são familiares.

Embora as idéias antigas, que responsabilizavam, apenas, as infecções intrauterinas como causadoras da hidroftalmia, tenham sido postas de lado, não se deve esquecer certas indicações da literatura de que alguns casos podem ter tal origem, resultando, assim, em fenocópias. Por exemplo, existem indicações do aparecimento de hidroftalmia em casos de sífilis congênita (Sorsby, 1953). Também Gregg (1942) refere-se à possibilidade de aparecimento de hidroftalmia, além de outras anomalias, causadas por rubéola durante o primeiro ou segundo mês de gestação da mãe do indivíduo doente. Sabe-se, também, que afecções como angioma da coróide que se observa na síndrome de Stürge-Weber, e Schwannoma intraocular, acom-

panhando a neurofibromatose (doença de Ricklinghausen), podem levar à hidroftalmia secundária.

Mecanismo da herança da hidroftalmia

Sabemos que os critérios para reconhecimento de um fenótipo anormal devido a um gene autossômico raro e recessivo, são os seguintes:

- 1) os progenitores e também os outros ancestrais de um indivíduo com o fenótipo anormal são normais. O gene raro passa, pois, despercebido através de muitas gerações;
- 2) do casamento de um indivíduo com o fenótipo anormal com um indivíduo normal, não consaguíneo, nascem filhos normais, pois é mais provável que o cônjuge normal seja homocigoto quanto ao gene dominante;
- 3) dos casamentos entre indivíduos com fenótipo anormal nascem apenas anômalos, pois os pais devem ser homocigotos recessivos;
- 4) nas irmandades onde existe o fenótipo anormal, os irmãos normais estão em média, em relação àqueles com a anomalia, na proporção de 3 : 1.
- 5) ambos os sexos são igualmente afetados pela anomalia;
- 6) a proporção de indivíduos com a anomalia, filhos de consaguíneos, é alta.

A maioria das genealogias citadas na literatura, concorda, em linhas gerais, com os três primeiros critérios, bem como o sexto. Algumas, entretanto, embora menos freqüentes, mostram ancestrais afetados pela anomalia, ou casamentos entre doentes e normais não consaguíneos produzindo doentes na prole. Tais genealogias obrigam aos que acreditam que esteja em jogo apenas um par de genes recessivos condicionando a hidroftalmia, a admitir que ele não deve ser raro.

Infelizmente, a maior parte das genealogias citadas na literatura, não é adequada a análise genética. A maioria delas, na base das quais se procura encontrar a proporção mendeliana de 3 normais para 1 anômalo nas irmandades com casos de hidroftalmia, é selecionada. No dizer de Dahlberg (1953), só aparentemente o ponto de partida para o levantamento da genealogia é o indivíduo com a doença (**propositus**). Na verdade, é a própria genealogia que serve como ponto de partida, pela simples razão de que o autor a descreve por incluir a mesma, grande número de portadores do gene recessivo. Esta a razão pela qual, a nosso ver, existe tanta discordância a respeito das proporções encontradas. Como dizem muito bem Neel & Schull (1954), em genética médica, é muito comum encontrar, na literatura, dados coletados trabalhosamente, mas apresentados em completo desacôrdo com as técnicas de análise estatística da mesma maneira que, apresentações estatísticas esmeradas para dados cuja precisão é posta em dúvida.

De toda a vasta literatura sobre o mecanismo hereditário da hidroftalmia, apenas num trabalho se pode confiar plenamente para uma análise genética, pois o material apresentado não é selecionado. É o já referido trabalho de Westerlund (1947), realizado após um verdadeiro censo intensivo na Dinamarca. Este autor encontrou, após correção dos seus dados, pois foram colhidos por **averiguação truncada**, a proporção de indivíduos com hidroftalmia, nas irmandades estudadas, igual a 9,8% e que, evidentemente, difere significativamente da proporção teórica esperada de 25%, ou o que dá no mesmo, na proporção de 1 hidroftálmico para 3 normais. (Os resultados apresentados na literatura, que mostram uma proporção de 25%, apesar de corrigidos, não podem ser levados em conta, porque se referem a dados selecionados, como já dissemos). Além disso, a distribuição da hidroftalmia, segundo o sexo foi de 65% de doentes do sexo masculino para 34,4% do sexo feminino.

Diante dos resultados de Westerlund (1947), é difícil concordar com a idéia generalizada na literatura, que atribui à hidroftalmia herança recessiva monogênica, cu com a explicação dada pelo próprio Westerlund e endossada por outros, qual seja, a de que esse fenótipo seja devido a um par de genes recessivos com penetrância incompleta, de apenas 40% e que, além disso, a penetrância seja controlada pelo sexo. Como se pode observar, é preciso fazer muitas concessões para aceitar a idéia de um só par de genes recessivos causando hidroftalmia,

Em nossa opinião, já que muitos dados mostram alta taxa de consangüinidade entre os ascendentes de indivíduos com hidroftalmia, devem realmente estar em jogo genes recessivos; é sabido que se um fenótipo é devido a genes recessivos pouco freqüentes, a probabilidade de encontrá-los entre filhos de consangüíneos é muitas vezes maior do que em famílias de não consangüíneos. Mas, um par apenas, não é suficiente para explicar os resultados.

Se um gene não "penetra", isto é, não manifesta a sua ação, é porque devem existir fatores modificadores, ou do meio ambiente, cu genéticos, ou ambos, em jogo. Se não há razão alguma para acreditar em fatores modificadores do meio ambiente que façam com que em 60% dos indivíduos seja inibida a ação do hipotético par de genes para a hidroftalmia, mais razoável é admitir-se que o fenótipo não é genético. Mas já que esse fenótipo, na maior parte dos casos é genético (como já foi provado pelo estudo de gêmeos e pela observação da familiaridades) e, com características de recessividade (alta proporção de filhos de consangüíneos), o mais certo é admitir-se que entram em jogo mais de um par de genes recessivos e, com grande possibilidade um ou mais genes ligados ao cromossomo **X**, o que explicaria o grande excesso de hidroftalmia no sexo masculino.

GLAUCOMA PRIMÁRIO

A natureza genética do glaucoma não foi suficientemente estudada através de pares de gêmeos mono e dizigóticos. Um ou outro par de gêmeos é citado na literatura. Contudo, a familiaridade marcante encontrada pela maioria dos autores (entre 12,8% e 46%) dos casos de glaucoma, leva-nos a concordar que, na maioria dos casos, trata-se de um caráter hereditário, visto que dificilmente se pode admitir a existência de fatores ambientais que causem tal familiaridade.

Admite-se, também, geralmente, que o glaucoma é causado por um gene autossômico, pouco freqüente, dominante. Embora essa idéia parta da análise de dados selecionados (glaucoma juvenil), que, inclusive podem levar alguns a pensar em *antecipação*, dada a tendenciosidade existente, analisaremos, assim mesmo, o problema.

Sabemos que se gene autossômico for dominante e raro, a proporção de homozigotos na população deve ser praticamente nula, a ponto de ser negligenciada. Por essa razão, todos os casamentos entre anômalos e normais, podem ser considerados como sendo entre heterozigotos e homozigotos. Por isso, a conclusão em favor de um gene autossômico dominante raro, com penetrância completa será dada se:

- 1) o fenótipo anormal for transmitido diretamente de um anômalo de uma geração para os anômalos da geração seguinte, sem haver solução de continuidade;
- 2) os dois sexos forem afetados pela anomalia na mesma proporção;
- 3) em média, metade dos filhos de um indivíduo com o fenótipo anômalo casado com um de fenótipo normal, mostrarem o caráter.

As genealogias existentes na literatura concordam em linhas gerais com esses critérios. Entretanto, em outras o caráter "salta" gerações, o que se explica por ter o gene dominante expressividade variável com a idade. Assim, em muitos casos a doença tem o seu início em época posterior ao levantamento da genealogia; outras vezes, ocorre a morte do indivíduo portador do gene para anomalia, antes que apareçam os sintomas da doença.

Existem, entretanto, na literatura, algumas genealogias que falam a favor de herança para o glaucoma. Na genealogia bastante grande que tivemos oportunidade de analisar (Beiguelman & Prado, 1962) (fig. 1), fica evidente o que acabamos de dizer, pois:

- 1) todos os indivíduos com glaucoma (cinco) são filhos de casais normais;
- 2) todos os indivíduos com glaucoma são filhos de casais consanguíneos;
- 3) nenhum caso de glaucoma ocorreu entre a numerosa prole dos indivíduos afetados pela anomalia que casaram com pessoas normais.

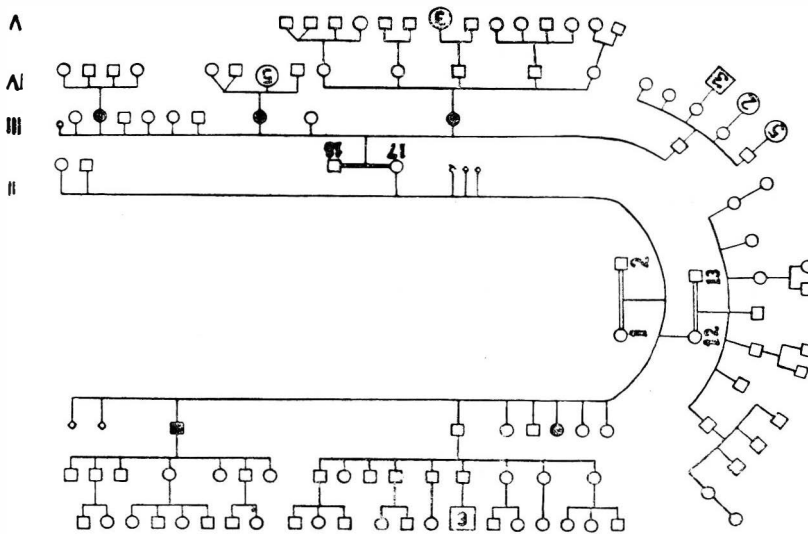


Fig. 1 — Genealogia envolvendo glaucoma (seg. Beiguelman & Prado, 1962).

Existem indicações da existência de, pelo menos, dois genes diferentes causando o mesmo fenótipo (um dominante com expressividade variável com a idade, e outro recessivo). É claro, contudo, que mais investigações devem ser feitas a fim de esclarecer o problema, mesmo porque o glaucoma, pela sua importância entre os fatores causais de cegueira, merece mais atenção, tanto dos geneticistas quanto dos oftalmologistas. Em primeiro lugar é necessário que sejam analisadas genealogias não selecionadas. É fundamental, contudo, que ao serem publicados os resultados, eles contêm informações minuciosas não só do caso que serviu como **propositus**, mas também, do maior número de indivíduos envolvidos na genealogia (doentes e sadios), fornecendo-se, além disso, informações sobre a idade de cada indivíduo na ocasião do levantamento da genealogia.

Atualmente, os dados pouca informação fornecem para que se consiga averiguar, por exemplo, se as variedades de glaucoma representam uma expressividade variável do gene responsável ou se existem entidades genéticas distintas, realmente, causando os diferentes tipos. Restará ainda verificar, também, se os casos fortuitos de hidroftalmia e glaucoma numa mesma família são casuais ou se existe uma associação causal entre eles.

Também, imprescindível se torna a averiguação dos parentes dos **propositi**, não só através de informações dadas por êstes, mas sim, através de exames clínicos, incluindo o maior número possível de indivíduos sadios da genealogia, com exames que incluam a gcnioscopia e a tonografia.

As informações obtidas apenas através do paciente, que na maioria dos casos não sabe dar informações corretas, ou não quer dá-las, levam, é claro, a resultados errôneos, muito comumente. Só para ilustrar o que acabamos de dizer, observemos a fig. 2.

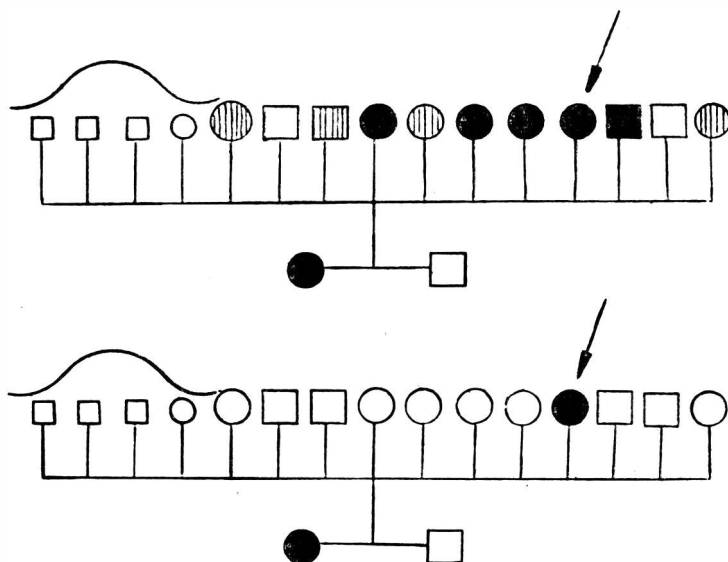


Fig. 2 — Genealogia envolvendo **diabetes mellitus**, antes e depois dos testes de tolerância à glicose (seg. Neel & Schull, mod.) Símbolos cheios: diabetes mellitus; símbolos hachuriados: normais, examinados; símbolos claros: normais, segundo informação. Os últimos membros da irmandade, compreendidos na chave, morreram na infância.

Na parte superior dessa figura tem-se uma genealogia envolvendo **diabetes mellitus**, levantada a partir de um **propositus** inteligente, que forneceu tôda as informações com honestidade. Pois bem, a segunda genealogia é a mesma que a anterior e foi feita na mesma ocasião, sômente que mostra a verdadeira ocorrência de **diabetes mellitus** na família que foi estudada através do teste de tolerância à glicose.

Por êsse exemplo, pode-se deduzir as vantagens que o exame dos parentes sadios de indivíduos com glaucoma trariam, não só para o perfeito

entendimento do mecanismo hereditário da doença, mas também para a utilização de melhores medidas profiláticas, descobrindo eventuais casos latentes de glaucoma através de resultados que revelassem por exemplo maior tensão ocular, ou para o cálculo de "risco" em aconselhamento genético

REFERÊNCIAS

- BEIGUELMAN, B. & PRADO, D. — Jour. Génét. Hum., 1962 (no prelo).
- DAHLBERG, G. — in **Clinical Genetics**, Edit. Sorsby, A.; London, Butterworth, 1953.
- FRANCESCHETTI, A. & KLEIN, D. — Encyclop. Médico-Chirurg., vol Ophtalm., Paris, 6, 1955.
- FRANÇOIS, J. — **L'Hérédite en Ophtalmologie**; Masson, Paris, 1958.
- GREGG, N. M. — Trans. Opht. Soc. Australia, 3 : 35, 1942.
- NEEL, J. V. & SCHULL, W. J. — **Human Heredity**; Univ. Chicagos Press, 1954.
- SORSBY, A. — **Genetics in Ophtalmology**; London, Butterworth, 1951.
- SORSBY, A. — in **Clinical Genetics**, Edit. Sorsby, A.; London, Butterworth, 1953.
- WESTERLUND, E. — Opera ex Domo Biol. Hered. Hum.; E. Munksgaard, Copenhagen, 12, 1947.