

VALOR DA HIPERTROFIA CONGÊNITA DO EPITÉLIO PIGMENTAR DA RETINA COMO MARCADOR DIAGNÓSTICO NA POLIPOSE ADENOMATOSA FAMILIAR

CRISTINA CHAGAS, PAULO FIDALGO, AURORA MARTINS, A. BARATA, C. NOBRE LEITÃO,
F. COSTA MIRA, P. SOUSA RAMALHO

Serviços de Gastrenterologia e Cirurgia III. Instituto Português de Oncologia. Serviço de Oftalmologia. Hospital de Santa Maria. Lisboa

RESUMO

A Polipose Adenomatosa Familiar (PAF) é uma doença autossómica dominante que se caracteriza pelo desenvolvimento de centenas de pólipos adenomatosos do cólon e em que o risco de desenvolvimento de carcinoma colo-rectal (CCR) é virtualmente de 100% nos doentes não submetidos a colectomia profiláctica. Para identificar os portadores de PAF, é necessário promover exames endoscópicos seriados a todos os indivíduos em risco, incluindo não portadores, uma vez que o risco de PAF nos descendentes é estimado em 50%. Recentemente foi sugerido que a hipertrofia congénita do epitélio pigmentar da retina (HCEPR) tem uma estreita correlação com o estado de portador, e pode ser detectada previamente ao aparecimento de lesões cólicas. Realizamos este estudo com o objectivo de avaliar a importância da HCEPR como marcador diagnóstico de PAF. A presença de HCEPR foi pesquisada em 26 membros de 7 famílias com PAF, utilizando oftalmoscopia directa e indirecta, biomicroscopia do fundo ocular e retinografia. A HCEPR foi demonstrada em 62,5% dos doentes e em 10% dos descendentes em risco. Duas famílias não apresentaram HCEPR em qualquer dos seus membros. Nas restantes famílias, os membros afectados, à excepção de dois, tiveram exames oftalmológicos positivos (sensibilidade - 83,3%). Em conclusão, estes resultados sugerem que a HCEPR é um importante marcador diagnóstico de PAF, nas famílias que exprimem este estigma. Para os descendentes em risco com exame oftalmológico negativo, quer pertençam a famílias HCEPR positivas ou negativas, o diagnóstico de PAF continua dependente da demonstração de adenomas no cólon, através da execução de programa de vigilância endoscópica.

SUMMARY

Congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium as a diagnostic marker in familial adenomatous polyposis

Familial Adenomatous Polyposis (FAP) is a dominant autosomic disease characterized by the development of hundreds to thousands of colonic adenomatous polyps. Affected patients have a 100% risk of colon cancer development if they are not submitted to a prophylactic colectomy. Identification of carriers depends on the detection of colonic polyps, and endoscopic surveillance must be offered to all descendents, including healthy individuals. Congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium (CHRPE) has been suggested to have a correlation with FAP trait, even before colonic polyp development. The objective of this study is to evaluate CHRPE as a diagnostic marker in FAP patients and descendents. CHRPE was studied in 26 members of 7 FAP families, using direct and indirect ophthalmoscopy, biomicroscopy and retinography. It was found in 62.5% of patients and in 10% of the descendents at risk. Two families did not show signs of CHRPE. Affected members in the remaining families, had positive examinations in 83.3% (two affected members were negative). These results suggest that CHRPE is an important diagnostic tool to identify FAP patients in those families which express the marker. To those descendents who have negative examinations, whether they belong to positive or negative CHRPE families, identification of FAP trait depends of endoscopic surveillance in order to detect colonic polyps.

INTRODUÇÃO

O carcinoma colo-rectal (CCR) tem aumentado de incidência nas áreas do mundo com elevado desenvolvimento sócio-económico onde, com excepção do Japão, constitui actualmente a segunda neoplasia mais frequente. Também em Portugal, o estudo dos números referentes à mortalidade mostram claramente um aumento da frequência de carcinoma colo-rectal esboçando-se uma tendência para alcançar um nível semelhante ao dos países desenvolvidos¹. De entre as causas de CCR, os síndromes hereditários têm sido objecto de intensa investigação porque constituem subgrupos de alto risco para os quais é possível delinear uma estratégia de intervenção profilática. Por outro lado, apesar de representarem uma pequena proporção da totalidade dos casos de CCR, o estudo destes síndromes tem permitido compreender as anomalias da cinética e diferenciação celulares, bem como as alterações genéticas que estão na base da carcinogénese do epitélio cólico e que, em muitos casos, são comuns quer ao CCR hereditário quer ao CCR esporádico.

A Polipose Adenomatosa Familiar (PAF) é uma doença autossómica dominante de elevada penetrância, cujo determinante genético é o gene APC, localizado no braço longo do cromossoma 5, região 5q21-22². A doença caracteriza-se pelo desenvolvimento de centenas a milhares de pólipos adenomatosos do cólon, em geral durante a segunda década de vida e o desenvolvimento de CCR é inevitável em todos os doentes não submetidos a colectomia profilática. Mesmo após a ressecção do cólon, permanece um risco aumentado para o aparecimento de tumores noutras localizações. Várias manifestações extra-cólicas estão também presentes em muitas famílias com PAF, como osteomas, quistos sebáceos, hiperplasia de glândulas fúndicas do estômago, adenomas do estômago e duodeno e tumores desmóides.

Nos descendentes em risco, o diagnóstico de PAF continua a depender da identificação de adenomas no cólon. Este facto determina a execução de um programa de vigilância a todos os descendentes com exames endoscópicos seriados desde a adolescência, uma vez que o seu risco de desenvolver a doença é estimado em 50%. Como, na ausência de lesões cólicas, não é possível identificar os descendentes realmente portadores da doença, muitos não portadores são desnecessariamente incluídos nesta vigilância. Este facto contribui para uma menor adesão aos programas de vigilância, quer pelo número de indivíduos abrangidos, quer pelos fenómenos de ansiedade e rejeição que muitos deles desenvolvem.

Idealmente o diagnóstico de PAF deveria ser possível em fase pré-sintomática e preferencialmente com um método não invasivo. O advento das técnicas de genética molecular, ao permitirem localizar o gene responsável pela PAF (gene APC) tornaram possível a análise de linkage com sondas que marcam sequências vizinhas do gene APC e que permitem identificar com alto grau de segurança um portador de PAF³. Também recentemente, foi proposto que a hipertrofia congénita do epitélio pigmentar da retina (HCEPR) descrita num grande número de famílias com PAF, pudesse auxiliar na identificação de portadores em fase pré-clínica. Realizamos este estudo com o objectivo de avaliar a prevalência de HCEPR em famílias com PAF

e determinar o seu valor como marcador de doença no conjunto de famílias seguidas no nosso hospital.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram estudadas sete famílias registadas na consulta de Risco Familiar em Gastrenterologia Oncológica do Instituto Português de Oncologia em 1991 e 1992. A classificação da situação dos membros de cada família foi obtida a partir da elaboração da árvore genealógica com base na informação do doente que deu início à investigação (*proband*). Foi sempre tentado um contacto pessoal com os parentes. Na impossibilidade desse contacto se concretizar, as informações foram completadas por acesso a processos clínicos dos parentes e contacto com os respectivos médicos assistentes.

Foram considerados portadores de PAF os indivíduos que apresentavam mais de cem pólipos do cólon com histologia de adenomas, quer em colonoscopia, quer em peça de colectomia. Os descendentes em risco com mais de dez anos de idade incluídos neste estudo, foram classificados como não portadores no caso de terem realizado uma colonoscopia considerada normal nos últimos doze meses. Os descendentes com menos de dez anos apenas fizeram exame oftalmológico.

Foram utilizados para diagnóstico de HCEPR: oftalmoscopia directa e indirecta, biomicroscopia do fundo ocular com lente indirecta de Mainster (+90 D), lente de contacto de Goldman, e retinografia com a câmara fotográfica Topcon modelo TRCF3 utilizando películas Kodak 64 após midríase medicamentosa com Tropicamide a 1% e ciclopentolato 1%. Em todas as observações foram pesquisadas, sob midríase máxima, as regiões centrais e muito particularmente as regiões periféricas da retina. A maioria dos exames foi repetida com segundo observador e em todos os indivíduos foram realizadas duas observações com obtenção de fotografias das áreas retinianas com alterações pigmentares. Os observadores desconheciam a situação do indivíduo, quer portador, não portador ou descendente em risco. Nos casos negativos, a observação foi sempre repetida noutra ocasião. A positividade do exame oftalmológico foi definida de acordo com os critérios propostos por Blair e colaboradores⁴: um indivíduo é considerado como tendo um exame positivo quando o número de lesões observadas é igual ou superior a 4, uma ou mais em cada olho.

RESULTADOS

Foram estudados 26 indivíduos, 53,8% do sexo feminino e 46,2% do sexo masculino, pertencentes a 7 famílias com PAF. Do total de indivíduos, 16 têm a doença e 10 foram considerados em risco. A média das idades é de 30,2 anos (7-68). Uma das famílias é constituída apenas por um doente sem história familiar de FAP nem de carcinomas colo-rectais. A peça de colectomia apresentava mais de mil pólipos adenomatosos, preenchendo os critérios de PAF. Este caso pode ser classificado como mutação uma vez que em cerca de 25% dos novos diagnósticos de PAF não é possível documentar história familiar.

A prevalência global de HCEPR foi de 62,5% no total dos 16 doentes e de 10% no total de indivíduos em risco.

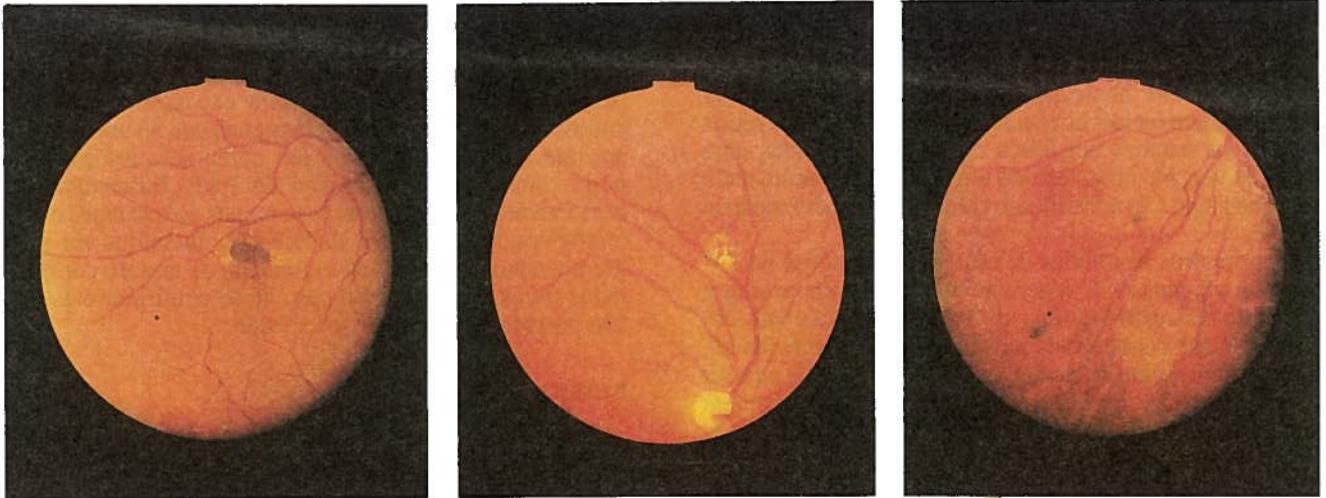


Fig. 1 - Exemplos de lesões de HCEPR; A - lesão grande hiperpigmentada; B - lesão grande hipopigmentada; C - lesões pequenas

As lesões encontradas foram geralmente de tipo hiperpigmentar com dimensões variadas. Localizavam-se geralmente na média e extrema periferia. No polo posterior, na zona de 28 a 30.º não se observaram nenhuma alteração. O formato das lesões também foi variado: pequenos pontos, redondos, outras vezes lesões de maiores dimensões com cerca de meio diâmetro papilar, ovais, globalmente pigmentadas nos bordos ou mais raramente, totalmente despigmentadas (Figura 1). Esta morfologia variada não apresentou qualquer associação particular com o fenótipo da doença nos portadores, quer quanto às lesões cólicas, quer quanto às manifestações extra-cólicas.

A análise por famílias mostrou HCEPR em 5 das 7 famílias (71,4%). Duas famílias não apresentaram HCEPR sendo uma delas a família onde não há história familiar de PAF e onde se admite uma mutação (Quadro 1).

Em dois dos portadores pertencentes a famílias com HCEPR não foi possível demonstrar o estigma representando falsos negativos, e com a excepção destes dois doentes, sempre que uma família apresentava HCEPR o estigma foi demonstrado em todos os indivíduos doentes – sensibilidade 83,3%; Nas famílias classificadas como não tendo HCEPR o estigma não foi detectado em nenhum dos doentes ou indivíduos em risco (Quadro 1).

QUADRO 1 - Presença de HCEPR em famílias com PAF

	HCEPR +	HCEPR-
Famílias HCEPR+ doentes com PAF	10	2
Famílias HCEPR+ indivíduos em risco	1	8
Famílias HCEPR- doentes com PAF	0	4
Famílias HCEPR- indivíduos em risco	0	1
Total de indivíduos em vigilância	11	15

DISCUSSÃO

A HCEPR foi pela primeira vez descrita em 1980 por Blair et al em famílias com síndrome de Gardner⁴, hoje considerado uma variante da PAF. Mais tarde também foi demonstrada na variante comum PAF por Díaz López e Menezo em 10 doentes e três descendentes em risco pertencentes a 6 famílias⁵. A ocorrência de HCEPR na população em geral é baixa. Baba et al encontraram uma incidência de HCEPR de cerca de 0,3% na população japonesa normal – seis casos em 1984 indivíduos normais – onde a lesão é geralmente única, unilateral, plana e bem delimitada⁶. Por outro lado nas famílias com PAF a HCEPR aparece sob a forma de lesões múltiplas e bilaterais. Estes factos permitiram propor a HCEPR como marcador diagnóstico de PAF e assim seleccionar os descendentes que devem ser submetidos a vigilância.

Este estudo confirma que a HCEPR se associa ao estado de portador de PAF. A proporção de positivos observada não se afasta dos 66% encontrados no estudo de Heyen et al que incluiu 53 famílias⁷. Tal como nesse estudo, os nossos resultados sugerem uma segregação clara entre famílias com e sem lesões. Neste último caso, nenhum dos doentes ou descendentes em risco teve resultados positivos. No entanto, dois doentes pertencentes a famílias com HCEPR tiveram exames oftalmológicos considerados negativos. Estes resultados diferem da absoluta segregação encontrada no estudo de Heyen e colaboradores, em que todos os doentes das 35 famílias HCEPR positivas tinham lesões. Não temos explicações para este achado, mas a ser verdadeiro, é possível que a HCEPR não tenha uma concordância absoluta com a presença de PAF nas famílias HCEPR positivas como inicialmente foi sugerido.

De entre os indivíduos assintomáticos em risco, pertencentes a famílias com HCEPR, apenas um tem exame oftalmológico positivo. Este valor é inferior ao apresentado noutras séries em que a percentagem de HCEPR nos possíveis portadores ronda os 50%, valor semelhante ao risco estimado de doença nos descendentes. Provavelmente os resultados estão dependentes da pequena dimensão da amostra. Por outro lado, o grupo dos descendentes em risco tem uma média de idades baixa e tem sido

sugerido que o número e dimensão das lesões aumente com a idade tornando mais fácil a sua identificação⁶.

Na análise do valor da HCEPR importa considerar a experiência dos observadores e a técnica utilizada. A pesquisa deve incluir as regiões mais periféricas da retina e todos os exames negativos devem ser repetidos uma segunda vez. No nosso estudo um caso inicialmente dado como negativo foi reclassificado como positivo num segundo exame.

Os primeiros resultados de estudos com análise de linkage para o gene APC sugerem que este método assegura um diagnóstico pré-clínico de PAF, eventualmente em fase pré-natal, com elevada sensibilidade e especificidade³. Mesmo com a confirmação destes resultados é de admitir que este método de diagnóstico não se torne acessível em muitos centros. Se for demonstrada uma elevada correlação entre a presença de HCEPR e os marcadores de linkage, o exame oftalmológico poderá constituir o método de diagnóstico pré-clínico de primeira linha e reservar-se os estudos com marcadores genéticos para os casos de famílias HCEPR negativas e para os restantes indivíduos que, embora pertencentes a famílias HCEPR positivas, têm exames oftalmológicos negativos. Por outro lado, é possível que a HCEPR não permita uma identificação tão precoce como a análise de linkage, uma vez que se admite que a sua expressão aumente com a idade tornando-se máxima na segunda década de vida, coincidindo com o desenvolvimento de adenomas do cólon⁶. No entanto, a identificação muito precoce dos descendentes afectados não parece constituir uma vantagem significativa para o seu manejo. Pelo contrário, ao suscitar-se a questão do diagnóstico, anos antes do desenvolvimento de lesões no cólon, as quais ocorrem sempre depois dos dez anos de idade, pode servir apenas para induzir ansiedade nas famílias sem qualquer benefício para a eficácia do programa de vigilância ou para planear uma colectomia profilática.

Em conclusão, estes resultados sugerem que a HCEPR é um importante marcador de PAF. Em famílias HCEPR positivas, a detecção deste marcador num indivíduo em risco possui valor diagnóstico para o estado de portador da

doença. Por outro lado, o valor de um exame oftalmológico negativo ainda não pode ser estabelecido com segurança. A estratégia mais prudente a seguir nestes indivíduos não permite dispensar por enquanto a execução de exames endoscópicos seriados até pelo menos aos 35 anos, altura em que a demonstração de um cólon sem lesões torna muito improvável a presença de PAF. Possivelmente, descendentes em risco com pelo menos dois exames oftalmológicos negativos, só poderão ser incluídos em programa menos intensivo de vigilância, ou mesmo considerados livres de doença, no caso de se confirmar o estado não portador por análise de Linkage.

BIBLIOGRAFIA

1. VECCHIA C., LUCCHINI F., NEGRI E., BOYLE P., MAISONNEUVE P., LEVI F.: Trends in cancer mortality in Europe, 1955-1989. *Eur J Cancer* 1992; 28: 132-235.
2. BODMER W.F., BAYLEY C.J., BODMER J. et al: Localization of the gene for familial adenomatous polyposis on chromosome 5. *Nature*, 1987; 328: 614-6.
3. BURT R.W., WARD K., SPIRIO L. et al: Accurate identification of familial adenomatous polyposis coli using newly developed genetic markers. *Digestive Disease Week Abstract Book*, 1992; 1184.
4. BLAIR N.P., TREMPLE C.L.: Hypertrophy of the retinal pigment epithelium associated with Gardner's syndrome. *Am J Ophthalmol*, 1980; 90: 661.
5. DÍAZ-LÓPEZ M., MENEZO J.L.: Congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium and familial polyposis of the colon. *Am J Ophthalmol*, 1987; 103: 235-6.
6. BABA S., TSUCHIYA M., WATANABE I., MACHIDA H.: Importance of retinal pigmentation as a subclinical marker in familial adenomatous polyposis. *Dis Col & Rect*, 1990; 33: 660-5.
7. HEYEN F., JAGELMAN D.G., ROMANIA A. et al: Predictive value of hypertrophy of the retinal pigment epithelium as a clinical marker for familial adenomatous polyposis. *Dis Col Rect*, 1990; 33: 1003-8.
8. TRABOULSI E.I., KRUSH A.J., GARDNER E.J. et al: Prevalence and importance of pigmented ocular fundus lesions in Gardner's syndrome. *N Eng J Med*, 1987; 316: 661-7.