

Síndrome de Treacher Collins: Aspectos clínicos, genéticos e moleculares

Treacher Collins Syndrome: clinical, genetic and molecular aspects

Maria Rita Passos-Bueno* Alessandra Splendore**

RESUMO: A síndrome de Treacher Collins (STC) é um distúrbio do desenvolvimento craniofacial de herança autossômica dominante que afeta cerca de 1 em 50.000 recém-nascidos, sendo que aproximadamente 60% dos casos são resultantes de mutações novas. A grande variabilidade observada no quadro clínico pode dificultar o diagnóstico, principalmente nos casos mais leves. Desde a identificação do gene responsável pela síndrome em 1996, já foram identificados diversos defeitos moleculares que causam a STC, a maioria dos quais são específicos para cada família, o que torna o exame de detecção de mutações bastante trabalhoso. Contudo, nos casos em que há dúvida de diagnóstico, a realização dos testes moleculares é extremamente importante. Apesar dos avanços na caracterização molecular desta doença, ainda não é possível explicar a grande variabilidade clínica observada entre os pacientes, inclusive dentro de uma mesma família. A identificação de fatores que contribuem para determinar a gravidade do quadro clínico será possivelmente o maior desafio no estudo molecular da STC, e certamente trará facilitará o aconselhamento genético para as famílias de afetados.

DESCRITORES: Disostose Mandibulofacial/diagnóstico; Disostose Mandibulofacial/genética; Diagnóstico Diferencial; Aconselhamento Genético; Fatores de Risco.

I. ASPECTOS CLÍNICOS

A síndrome de Treacher Collins (OMIM *154500)¹ é um distúrbio do desenvolvimento craniofacial que afeta 1 em 50.000 recém-nascidos². A primeira referência à síndrome na literatura médica é atribuída a Thomson em 1846³, mas o nome que tem sido associado a ela é o de Treacher Collins, que descreveu dois pacientes no início do século passado⁴. Na década de 40, Franceschetti e Klein realizaram um extenso trabalho de revisão dos casos descritos e propuseram o termo

Disostose Mandibulofacial⁵. Por causa desse trabalho, a doença também é chamada síndrome de Franceschetti-Klein.

O quadro clínico é caracterizado por várias alterações craniofaciais, tais como: micrognatia, hipoplasia malar, fendas palpebrais oblíquas anti-mongolóides, coloboma na pálpebra inferior (frequentemente acompanhado de ausência de cílios), hipoplasia ou displasia do pavilhão auditivo e atresia do ouvido médio, o que pode levar à surdez condutiva². As anomalias costumam ser bilaterais e simétricas, e apresentam grande variação fenotípica, tanto inter como intra-

Laboratório de Genética do Desenvolvimento, Centro de Estudos do Genoma Humano, Departamento de Biologia, Instituto de Biociências, Universidade de São Paulo.

* Profa. Dra. - Depto de Biologia - IBUSP.

* Doutoranda em Biologia no Depto. de Biologia- IBUSP.

Endereço para correspondência: Dra. Maria Rita Passos-Bueno - Rua do Matão, 277 - Sala 207 - CEP 05508-900 - São Paulo, SP - Tel: 11-38187563 - Fax: 11-38187419 - E-mail: passos@ib.usp.br

familiar, incluindo desde casos que passam despercebidos ao diagnóstico até a morte perinatal causada pelo colapso das vias respiratórias nos casos mais graves⁶. Esta grande variabilidade na expressão fenotípica torna o diagnóstico e o aconselhamento bastante difíceis em alguns casos. A síndrome apresenta herança autossômica dominante, sendo que cerca de 40% dos casos diagnosticados têm história familiar e 60% parecem ser devidos a mutações novas, tendo sido sugerido que essas mutações ocorrem preferencialmente na linhagem germinativa paterna⁷.

Apesar de os dados clínicos de síndrome de Treacher Collins (STC) serem bastante característicos, é importante realizar sempre o diagnóstico diferencial com as seguintes síndromes: Nager (OMIM 154400)¹ e Miller (OMIM 263750)¹; contudo, ambas apresentam comprometimento de membros, o que não ocorre na STC. Ainda, o espectro óculo-aurículo-vertebral (OAV; OMIM 164210)¹ também deve ser considerado como diagnóstico diferencial. Este é um grupo complexo e heterogêneo, cuja etiologia é totalmente desconhecida, com grande variabilidade da expressão do quadro clínico. Caracteriza-se por microssomia hemifacial, a qual afeta o desenvolvimento da orelha, boca e mandíbula. Geralmente o comprometimento é apenas unilateral, mas há casos em que é bilateral. O OAV, que também inclui a síndrome de Goldenhar, é geralmente esporádico, com baixo risco de recorrência para os pais e o afetado.

II. ASPECTOS MOLECULARES

O gene que, quando alterado, causa a síndrome de Treacher Collins, foi mapeado no braço longo do cromossomo 5 (5q31-33) e isolado em 1996⁶. Este gene, denominado *TCOF1*, contém 26 exons, dos quais 25 são traduzidos em uma proteína de 144 kDa, chamada treacle, que apresenta baixa complexidade e cuja função é ainda desconhecida. Baseando-se na sua seqüência de aminoácidos e na comparação com outras proteínas, acredita-se que a proteína treacle atue no transporte de outras proteínas do citoplasma para o núcleo⁸.

Já foram descritas até o momento cerca de 50 diferentes mutações associadas com esta síndrome⁹⁻¹². Essas mutações costumam

ser específicas para cada família e podem ser encontradas ao longo de todo o gene, porém existem alguns exons com maior probabilidade de apresentar mutações patogênicas podendo ser considerados “pontos quentes” ou *hot spots* (Figura 1)¹². As mutações patogênicas já descritas, em sua grande maioria, vão ocasionar o término prematuro da tradução da proteína, ou seja, vão produzir uma proteína mais curta do que o normal, que geralmente é instável e acaba sendo degradada. Assim sendo, os indivíduos portadores de uma alteração em um dos alelos do gene *TCOF1* apresentarão metade da produção da proteína treacle na célula quando comparado com um indivíduo sem alteração neste gene. Em vista destas observações, acredita-se que a manifestação do quadro clínico seja causada por haploinsuficiência, isto é, seja decorrente da quantidade insuficiente desta proteína^{8,13}.

Apesar de ter-se avançado consideravelmente no conhecimento molecular desta síndrome, há várias questões ainda não resolvidas, por exemplo, a explicação para a variabilidade clínica. Ou seja, observam-se indivíduos na mesma família com a mesma mutação, porém com diferença acentuada quanto a gravidade do quadro clínico. Assim sendo, se for identificada uma mutação em um indivíduo com o quadro clínico muito leve, não é ainda possível prever a gravidade do quadro clínico de seus futuros descendentes.

Uma outra questão intrigante são os relatos de recorrência de afetados na prole de pais normais¹⁴⁻¹⁶, além da ocorrência de afetados na prole de casamentos consanguíneos^{15,16}. Essas observações levaram alguns autores a sugerir que possa existir uma forma autossômica recessiva da doença (OMIM 248390)¹. Apenas duas famílias com padrão de herança sugestivo de herança autossômica recessiva foram estudadas molecularmente e em nenhuma delas foram detectadas alterações na região codificadora do gene *TCOF1* (Splendore et al., manuscrito em preparação).

III. ACONSELHAMENTO GENÉTICO

Para ilustrar a importância dos testes moleculares em famílias de afetados com

STC, apresentamos a seguir dois casos atendidos em nosso serviço de Genética (os nomes usados são fictícios).

Caso 1

Joana, portadora da STC, foi encaminhada para nosso serviço de aconselhamento genético aos 2 anos de idade. É a primeira filha de um casal jovem, saudável e não consanguíneo. Não existem outros casos na família. O exame molecular em Joana revelou uma alteração no gene *TCOF1* que acarreta uma parada prematura na tradução da proteína, confirmando que a mutação encontrada é patogênica. Quando seus pais foram testados, verificamos que a mãe, Fabiana, também é portadora da alteração, apesar de apresentar apenas as fendas palpebrais ligeiramente oblíquas, dentro da variação normal da população. Assim sendo, após o exame molecular, o risco de Fabiana vir a ter uma segunda criança afetada, que antes poderia ser considerado desprezível, passou a ser 50%. A identificação da mutação na mãe torna possível o diagnóstico pré-natal precoce, porém ainda não permite saber a gravidade do quadro, caso o feto seja identificado como portador da mutação.

Caso 2

Raul (III-3) e sua esposa procuraram nosso serviço de genética buscando um tes-

te que pudesse detectar portadores assintomáticos da STC. Apesar de a família de Raul ter afetados por STC em 4 gerações (Figura 2), o que o levou a procurar nosso serviço foi o nascimento de uma sobrinha com STC (IV-3), porém com um quadro clínico mais grave do que o observado nos membros da família, e que faleceu com poucos meses de vida. Essa sobrinha era filha de Regina (III-1), a irmã de Raul, que embora não apresente sinais clínicos sugestivos da síndrome, possui um outro filho afetado, Pedro (IV-2). A mutação patogênica foi identificada em Pedro e testada em todos os membros da família que não apresentavam o quadro típico da síndrome (III-1, III-3, III-5 e IV-1). Com exceção de Regina, os outros membros da família testados não apresentaram a mutação, sendo então considerado desprezível o risco de virem a ter filhos com STC.

Embora os membros dessa família convivessem com a STC por várias gerações, o nascimento de uma criança com um quadro grave causou uma angústia nas pessoas em risco, como se a partir desse momento a percepção do risco de ter descendentes afetados e suas implicações tivesse tomado novas proporções. Em vista disso, saber quais fatores contribuem para determinar a gravidade do quadro clínico será possivelmente o maior desafio no estudo da síndrome daqui por diante, e certamente a maior contribuição para os portadores da síndrome.

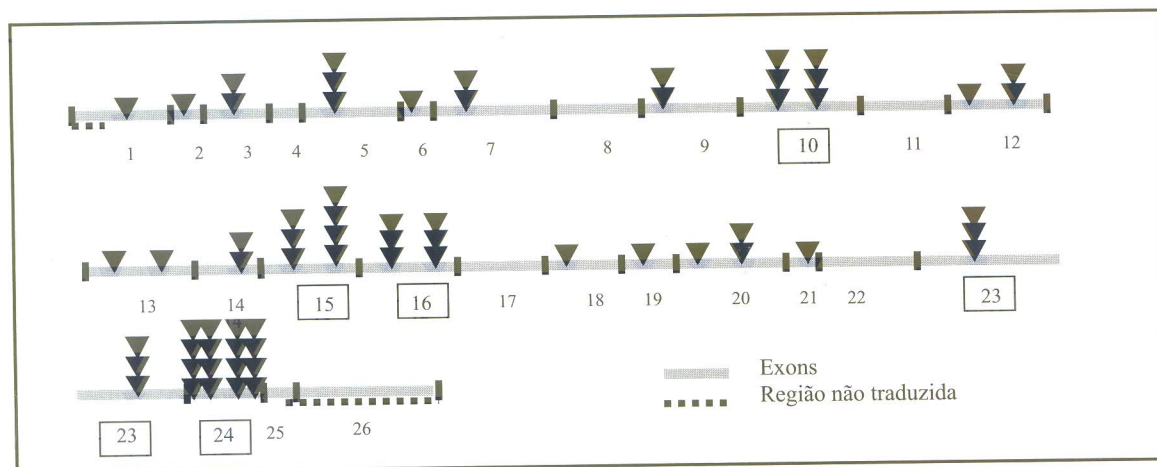


Figura 1 - Esquema da sequência da região codificadora do gene *TCOF1* indicando os exons (numerados de 1 a 26) onde já foram descritas mutações. Os exons com o maior número de mutações (*hot spots*) estão destacados.

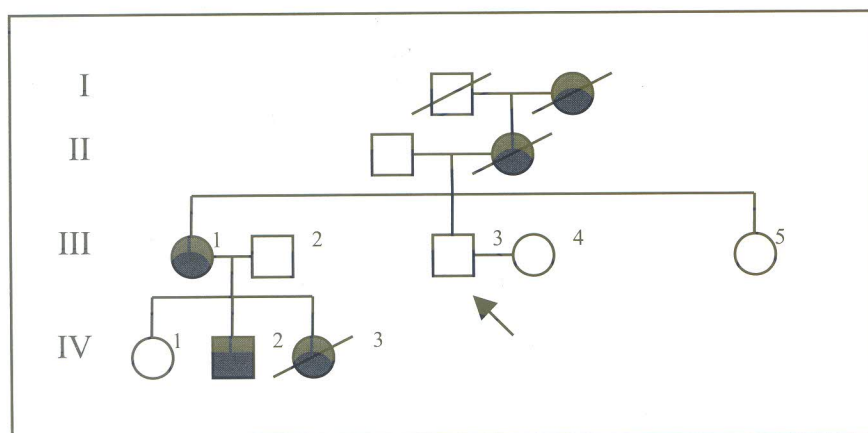


Figura 2 - Heredograma de uma família com afetados por STC em quatro gerações. O consultante está indicado pela seta.

Splendore, A.; Pasos-Bueno, M.R.: Síndrome de Treacher Collins: Aspectos Clínicos, Genéticos e Moleculares. *Rev Med, São Paulo*, 80(1):52-56, jan./fev./mar., 2001.

ABSTRACT: Treacher Collins syndrome (TCS) is an autosomal dominant defect in craniofacial development affecting approximately 1/50.000 newborns. Roughly 60% of cases are due to novel mutations. Marked clinical variability can make diagnosis difficult sometimes, especially when the patient is mildly affected. Ever since the identification of the gene associated with the syndrome in 1996, a number of different mutations causing TCS has been described. Most of these mutations are family-specific, making the screening of mutations labor intensive but, nonetheless, extremely useful when the clinical diagnosis is uncertain. Despite recent advances in the molecular characterization of TCS, the causes of the great clinical variability observed even within members of a same family remain unknown. Identifying factors that contribute to the severity of the syndrome will probably be a major challenge for researchers on TCS, and will certainly improve genetic counseling to the families.

KEYWORDS: Mandibulofacial Dysostosis/ diagnosis; Mandibulofacial Dysostosis/ Genetics; Diagnosis, Differential; Genetic Counseling; Risk Factors.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. "Online Mendelian Inheritance in Man" (OMIM). Johns Hopkins University, Baltimore, MD, USA. MIM numbers: [154500:05/31/1999] [154400:05/12/1999] [263750:03/12/1994] [164210:09/12/1998]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>
2. Fazen LE, Elmore JBA, Nadler HL. 1967. Mandibulo-facial dysostosis (Treacher Collins syndrome). *Am J Dis Child*. 113:406-410
3. Thomson A. 1846. Notice of several cases of malformations on the external ear together with experiments on the state of hearing in such persons. *Monthly J Med Sci*, 3:419
4. Treacher Collins E. 1900. Cases with symmetrical congenital notches in the outer part of each lid and defective development of the malar bones. *Trans Ophthalmol Soc UK* 20: 190-192
5. Franceschetti A, Klein D. 1949. **Mandibulo-facial dysostosis: new hereditary syndrome.** *Acta Ophthalmol.* 27: 143-224
6. The Treacher Collins Collaborative Group. 1996. Positional cloning of a gene involved in the pathogenesis of Treacher Collins syndrome. *Nat Genet* 12:130-136
7. Jones KL, Smith DW, Harvey MA, Hall BD, Quan L. 1975. Older paternal age and fresh gene mutation: data on additional disorders. *J Pediatr* 86:84-88
8. Dixon J, Edwards SJ, Anderson I, Brass A, Scambler PJ, Dixon MJ. 1997b. Identification of the complete coding

- sequence and genomic organization of the Treacher Collins Syndrome gene. *Genome Research* 7:223-234
9. Gladwin AJ, Dixon J, Loftus SK, Edwards SJ, Wasmuth JJ, Hennekam RCM, Dixon MJ. 1996. Treacher Collins syndrome may result from insertions, deletions or splicing mutations, which introduce a termination codon into the gene. *Hum Molec Genet* 5:1533-1538.
 10. Wise CA, Chiang LC, Paznekas WA, Sharma M, Musy MM, Ashley JA, Lovett M, Jabs EW. 1997. TCOF1 gene encodes a putative nuclear phosphoprotein that exhibits mutation in TCS throughout its coding region. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 94: 3110-3115.
 11. Edwards SJ, Gladwin, AJ, Dixon MJ. 1997. The mutational spectrum in Treacher Collins Syndrome reveals a predominance of mutations that create a premature-termination codon. *Am J Hum Genet* 60:515-524
 12. Splendore A, Silva EO, Alonso LG, Richieri-Costa A, Alonso N, Rosa A, Carakushansky G, Cavalcanti DP, Brunoni D, Passos-Bueno MR. 2000. High mutation detection rate in TCOF1 among Treacher Collins syndrome patients reveals clustering of mutations an 16 novel pathogenic changes. *Hum Mutat* 16:315-322
 13. Dixon J, Hovanec K, Shiang R, Dixon MJ. 1997a. Sequence analysis, identification of evolutionary conserved motifs and expression analysis of murine *tcof1* provide further evidence for a potential function for the gene and its human homologue, *TCOF1*. *Hum Molec Genet* 6:727-737
 14. Gollop TR. Estudo genético-clínico das Disostoses Mandibulofacial e Frontofacionasal. Tese de Doutorado. 1981, Instituto de Biociências, Universidade de São Paulo, SP, Brasil.
 15. Lowry RB, Morgan K, Holmes TM, Metcalf PJ, Stauffer GF. 1985. Mandibulofacial Dysostosis in Hutterite sibs: a possible recessive trait. *Am J Hum Genet* 22:501-512
 16. Richieri-Costa A, Bortolozzo MA, Lauris JRP, Lauris RCMC, Guion-Almeida ML, Marques D, Moreti D. 1993. Mandibulofacial dysostosis: report on two Brazilian families suggesting autosomal recessive inheritance. *Am J Med Genet* 46:659-664
- Recebido para publicação em 02.2001
Aceito para publicação em 03.2001

Agradecimentos

Gostaríamos de agradecer a todos os médicos geneticistas que têm colaborado conosco através do encaminhamento de pacientes com Síndrome de Treacher Collins, e a participação e colaboração das famílias com esta síndrome. Ainda, à FAPESP, CNPq, PRONEX e HHMI por apoio financeiro.