

## CONCEPȚII ACTUALE REFERITOARE LA EREDITATEA TUMORILOR RETINIENE LA COPII

F. Fodor

Localizarea bilaterală a retinoblastomului, pe lângă posibilitatea aprecierii incidenței, are o însemnătate și în privința șanselor studierii caracterului acestuia. Caracterul ereditar al retinoblastomului, accentuat de o serie de autori (*Leber* 1937, *Reese* și *Dolfuss* 1949, *Auvert* 1953, *Vancea* 1957, *Păcurariu* 1972) a devenit și mai evident în urma progreselor însemnate de diagnostic și de tratament care asigură supraviețuirea într-un număr mai mare al copiilor cu tumoare.

Privind bilateralitatea retinoblastomului datele statistice prezintă o diversitate mare. *Papolczy* (1937) dă o proporție de 18,5%, *Duke-Elder* (1949) între 20 și 30%, *Thiel* și colab. (1961) 33%, *Păcurariu* și colab. (1962) 41%. În materialul Clinicii de oftalmologie din Tîrgu Mureș, în 1971, bilateralitatea retinoblastomului a fost observată în 20,7%, majoritatea copiilor fiind în vîrstă de 2-3 ani.

Pînă ce în cazurile sporadice bilateralitatea este între 18-25%, în cazurile familiale ea se ridică pînă la 49%. În prima generație este de 33%, în a doua de 62%, iar în a treia de 75%. Aceste fapte arată că bilateralitatea este o manifestare care devine mai frecventă la generații succesive.

În această ordine de idei s-a presupus că în caz de bilateralitatea este vorba de metastaza tumorii de la un ochi la celălalt, aceasta dovedindu-se prin observarea foarte frecventă a propagării neoplasmului în nervul optic și în sistemului vascular. O altă observație care sprijină verosimilitatea metastazării este aceea că tumoarea la ochiul congener, în dese cazuri, apare cu luni sau cu ani mai tîrziu de la manifestarea ei la primul ochi *Vogen* 1965, *Schappert* și colab. 1966.

Majoritatea autorilor de azi, *François* 1958, *Yoneda* 1963, sînt însă de părere că în caz de bilateralitate este vorba de formarea simultană, multi-insulară a tumorii la cei doi ochi și nu de metastazarea ei.

Presupunerea aceasta este dovedită clinic și histologic prin constatarea mai multor focare tumorale la același ochi, și din faptul că oftalmoscopic, în caz de retinoblastom monolateral la ochiul congener, se văd focare retiniene suspecte pentru o leziune similară (*Reese* 1963, *Fodor* 1968).

*Teng* și *Katzian* presupun că multiplicitatea focarelor se datorește inducției factorului producător.

Prima observație de caracter familial este a lui *Lerche* care a semnalat retinoblastomul la trei copii din cei 7 aparținînd unei singure familii. *De Gauvea* descrie primele cazuri de transmitere ereditară: doi copii din cei 7, ai unui bărbat, căruia i s-a enucleat un ochi pentru tumoare retiniană. Din aceste descrieri s-a adunat un material clinic vast care dovedește în multe cazuri apariția familială a bolii, precum și caracterul ereditar al ei.

*Leber* (1937) investighează 25 de familii, în care mai mulți frați și surori sufereau de această boală, iar *Bell* studiind 36 de arbori genealogici, tumoarea retiniană o găsește la mai multe generații.

*Dolfuss* și *Auvert* (1953) studiat 123 de cazuri publicate în literatura de specialitate, în care tumoarea a fost transmisă ereditar. Aceste cazuri totalizează 357 de tumori dintre care 172 bilaterale (49%).

În literatura oftalmologică românească problema tumorilor retiniene familiale și ereditare a fost studiată de *P. Vancea* (1957) de *Felicia Margescu* și colab. (1962), *Rodica Pop* (1977) pe baza constatărilor personale.

Apariția gliomelor familiale în raport cu cele sporadice, care reprezintă majoritatea cazurilor observate (96%), a fost studiată mai de aproape de *Hemmes* (1951) și de *Reese* (1963). Cel din urmă găsește o incidență familială de 3,92%, față de cazurile sporadice, adică cazul în care nici o rudă a bolnavului nu pare să fi avut tumoare și părinții aveau ochi normali. Incidența apropiată, 3,4%, amintește și *Rodica Pop* (1977). Evident că acest procentaj nu are decît o valoare relativă. În materialul clinicii din Tîrgu Mureș, 38 de observații, nu am pus în evidență caracterul familial al bolii. Pentru a obține cifre valabile ar fi necesară cunoașterea tuturor ascendenților, rudelor colaterale și a descendenților retinoblastomatoșilor. În această privință sînt mai multe dificultăți și anume: cu tot tratamentul aplicat (chirurgical, radiologic, medicamentos) numărul cazurilor letale este însă tot ridicat și într-o familie unde deja s-a născut un copil cu retinoblastom tendința la limitarea nașterilor este mare, precum și antecedentele cazurilor publicate sînt incomplete. Pentru acest motiv în legătură cu un retinoblastom identificat pentru prima oară într-o familie se pune problema: dacă este un caz sporadic sau dacă el constituie primul dintr-o serie familială.

Cazurile de retinoblastom familial le putem împărți în trei categorii:

1. Familii în antecedenta cărora găsim retinoblastom la părinți sau la bunici. Nu sînt citate cazuri în care boala să fi sărit mai mult de o generație.

2. Familii în care mai mulți frați sînt atinși fără ascendenți sau descendenți bolnavi.

3. Bolnavi cu părinți aparent sănătoși însă purtători de gene morbide. În posesia datelor acumulate *Mawas* (1923) a dat prima formulare a legilor, transmișterii, după cum urmează:

- transmiterea poate să fie directă sau indirectă;
- ea nu este legată de sex;
- tumoarea monolaterală poate să fie bilaterală la descendenți;
- consanguitatea favorizează transmiterea;
- cazurile monolaterale și bilaterale pot să varieze și tumoarea poate să se asocieze cu anomalii congenitale (coloboame, microftalmie, miopie). Acest ultim caracteristic al bolii a fost constatat și de *Cernea* și colab. (1970).

În ultimii ani progresele obținute în genetică, analiza a multor sute de cazuri a permis formularea anumitor considerațiuni generale în privința procesului eredității retinoblastomului. În acest sens sînt importante lucrările lui *Franceschetti* (1956), *François* (1958), *Reese* (1969).

Care este concepția actuală despre ereditatea tumorilor retiniene înținite la copii?

a) Se admite ereditatea bolii prin mutații de gene pe baza caracterului ei bilateral, apariția familială și a frecvenței mari la gemeni.

b) Ereditatea tumorii retiniene nu este recesivă, cu toate că unii, ca *Krause* (1939), *Hemmes* (1951) admit recesivitatea în puține cazuri, pentru a explica marea frecvență a cazurilor sporadice și a celor familiale fără ascendenți și descendenți interesați.

Existența numărului mare de cazuri sporadice, printre care se încadrează și cazurile studiate la clinica noastră se explică prin:

— mortalitatea ridicată a copiilor cu retinoblastom, care nu permite să atingă vârsta maturității sexuale;

— penetrația incompletă și foarte variabilă a genei mutante și a unei simple mutații somatice, ce nu se transmite la descendenți.

Localizarea genei mutante nu este cunoscută, iar datele literaturii de specialitate privind analiza cariotipului în retinoblastom nu sînt concludente. *Cernea* și colab. (1970) semnaleză că neoplazia este mai frecventă la subiecții cu unele anomalii congenitale de origine genetică: de 10 ori mai frecventă la copii cu sindrom Down.

c) Tumoarea prezintă o ereditate autosomală dominantă, cîteodată iregulată.

*Schappert-Kimmijser* (1966) este de părere că forma ereditară a retinoblastomului nu este legată de modificări grosolane ale cromozomilor, privind numărul sau forma lor, transmiterea afecțiunii la generațiile următoare depinzînd de locul mutației. Dacă mutația a fost somatică, nu se transmite la descendenți, dar dacă mutația a afectat și gameteii, afecțiunea se transmite dominant autosomal. În cele 137 de familii din literatura de specialitate în 71 s-a constatat transmiterea directă a bolii la generația următoare. În sprijinul caracterului dominant al eredității retinoblastomului se pot cita cîteva fapte demonstrative: în cazul lui *Towsend* (1939) o femeie, purtătoare evidentă de gene, fiind căsătorită de două ori în familii străine, a avut trei copii retinoblastomatoși; în cazul lui *Lukens* (1958) doi frați perfect sănătoși s-au căsătorit cu 2 femei neconsanguine și ambele au avut copii cu retinoblastom.

În cazul publicat de *Cecchi* (1968) un bărbat a avut 2 copii retinoblastomatoși de la prima soție, necesar purtătoare de gene, și trei copii sănătoși de la a doua soție. În cazul lui *Masson* (1926) s-au născut trei copii sănătoși din primele două căsătorii, și doi băieți cu retinoblastom, un băiat normal din a treia căsătorie.

d) Sexul nu are influență asupra caracterului ereditar al bolii.

e) Un retinoblastomatos vindecat are 45 % șanse să aibe descendenți vicioși, dacă nu clinic, genotipic.

f) Părinții sănătoși, care au avut un copil cu retinoblastom, au numai 4—6 % șanse de a avea un al doilea copil atins.

g) Părinții aparent sănătoși care au doi copii cu retinoblastom, sînt necesar purtători de gene.

Privind sfaturile genetice ce trebuie acordate familiilor în care s-au constatat retinoblastoame, acestea diferă de la caz la caz, după caracterul sporadic, familial al bolii. În acest sens majoritatea autorilor acceptă concepția exprimată de *Schappert-Kimmijser* și colab. (1966) privind atitudinea oftalmologului în privința retinoblastomatoșilor vindecați:

1. Bolnavii vindecați de retinoblastom unilateral și cu cazuri similare în familie, să nu aibă descendenți, riscul de îmbolnăvire al acestora fiind mare (40 %).

2. Bolnavii cu retinoblastom unilateral sporadic. vindecat au o șansă crescută de a avea descendenți sănătoși, deoarece numai 20 % din aceștia prezintă mutații ereditare.

3. Controlul periodic, regulat al foștilor bolnavi vindecați, al fraților și surorilor, precum și al descendenților acestora în primii 3—4 ani de viață este indicat.

4. Tumorile bilaterale sînt în mod cert ereditare și contraindică nașterile.

#### Bibliografie

1. Bell J.: The treasury of human inheritance. Cambridge, 1922, vol. II;
2. Cernea P. și colab.: 1970. Oftalmologia. (1970), 4, 299;
3. Dollfuss M. A., Auvert B.: Le gliome de la rétine et les pseudogliomas. Ed. Masson, Paris, 1953;
4. Duke-Elder S.: System of Ophthalmology, vol. VIII. Ed. H. Kimpton, London, 1963;
5. Dunphy E. B.: Am. J. Ophth. (1964), 58, 539;
6. Fodor F.: Contribuțiuni la studiul anatomo-clinic al tumorilor retiniene la copil. Teză de doctorat, I.M.F. Cluj, 1968;
7. Franceschetti A.: Arch d'Opht. (1956), 31, 322;
8. François J.: L'hérédité en ophtalmologie. Ed. Masson, Paris, 1958;
9. Gauvea: citat după Dunphy, 1964;
10. Hemmers G. D.: Klin. Mbl. Augenheilk. (1951), 91, 331;
11. Krause K.: Untersuchungen über die Vererbung des Neuroepitheloma retinae. These, Tübingen, 1939;
12. Leber W.: Graefe-Saemisch's Handbuch. Ges Augenheilk. Leipzig, 1937;
13. Lerche: citat după Dunphy, 1964;
14. Lukens K.: J. Oft. Oto. (1938), 2, 1;
15. Margescu Felicia, Stanca V., Marinescu I.: Oftalmologia (1962), 2, 97;
16. Masson P.: Ann d'Anat. Paht. (1926), 3, 417;
17. Mawas J.: Bull. Soc. Fr. Opht. (1951), 908;
18. Păcurariu I., Giurgiu-Bogdan Maria, Vasinca M.: Oftalmologia (1962), 2, 97;
19. Păcurariu I., Pop Rodica: Oftalmologia (1973), 3, 201;
20. Papolczy K.: Orvosképzés (1938), 28, 242;
21. Pop Rodica: Oftalmologia (1977), 3, 223;
22. Reese A. B.: Arch. of Ophthalm. (1949), 42, 119;
23. Reese A. B.: Tumors of the Eye, sec-ed. Ed. Hoeber, New York, 1963;
24. Schappert-Kimmijser J., Hemmes G. D., Nijland R.: Ophthalmologica (1966), 161, 197;
25. Yoneda C., Herich W.: Amer. J. Ophthal. (1963), 55, 987;
26. Teng C., Katzian H. M.: Amer. J. Ophth. (1964), 58, 868;
27. Thiel O., Toppel J.: Klin. Mbl. Augenheilk. (1961), 5, 692;
28. Townsend: citat după Dunphy, 1964;
29. Vancea P.: Oftalmologia (1957), 3, 3988;
30. Vogen F.: Formelen Genetic und augenische Beratung bei Retinoblastom. Genetic in Ophthalmology, Bruo, 1965.

Sosit la redacție: 4 februarie 1981

F. Fodor

#### PRESENT-DAY CONCEPTS REGARDING THE HEREDITY OF RETINAL TUMOURS IN CHILDREN

According to the data in special literature and his own experience, the author has discussed the problem of bilateralism and the familial character of the retinoblastoma. He underlines the hereditary character of the disease, and then he passes on to the presentation of the ways of transmission of the retinoblastoma in children. He has drawn the conclusions regarding the physician's tasks as for giving genetic advice to those with retinoblastoma in their family.