

Risco mapeado

Estudo determina o perfil genético de pacientes brasileiros de doença rara que causa um tipo de câncer de tireoide

Suzel Tunes

Um estudo multicêntrico determinou o perfil das mutações que provocam na população brasileira a rara síndrome hereditária conhecida como neoplasia endócrina múltipla tipo 2, ou simplesmente MEN2, que acomete em média uma a cada 80 mil pessoas. Em quase 100% dos casos, a doença ocasiona o surgimento do carcinoma medular de tireoide (CMT), tumor maligno que pode levar à morte se não for tratado precocemente. Com menor frequência, também pode originar outros tumores endócrinos, como na medula da suprarrenal e nas glândulas paratireoides. A MEN2 é causada por diferentes mutações em um gene, o RET. Segundo o trabalho, que determinou a variante desse gene presente em 176 famílias que englobam 554 pacientes com CMT, as mutações mais frequentes no país são, *grosso modo*, as mesmas descritas na população europeia. No entanto,

foram encontradas diferenças regionais no perfil das alterações genéticas, que seriam um reflexo da miscigenação do povo brasileiro, devido à sua ancestralidade europeia, indígena e africana. Os resultados do estudo, que encontrou 13 diferentes tipos de mutações nesse gene, foram publicados na edição de março da revista científica *Endocrine Connections*.

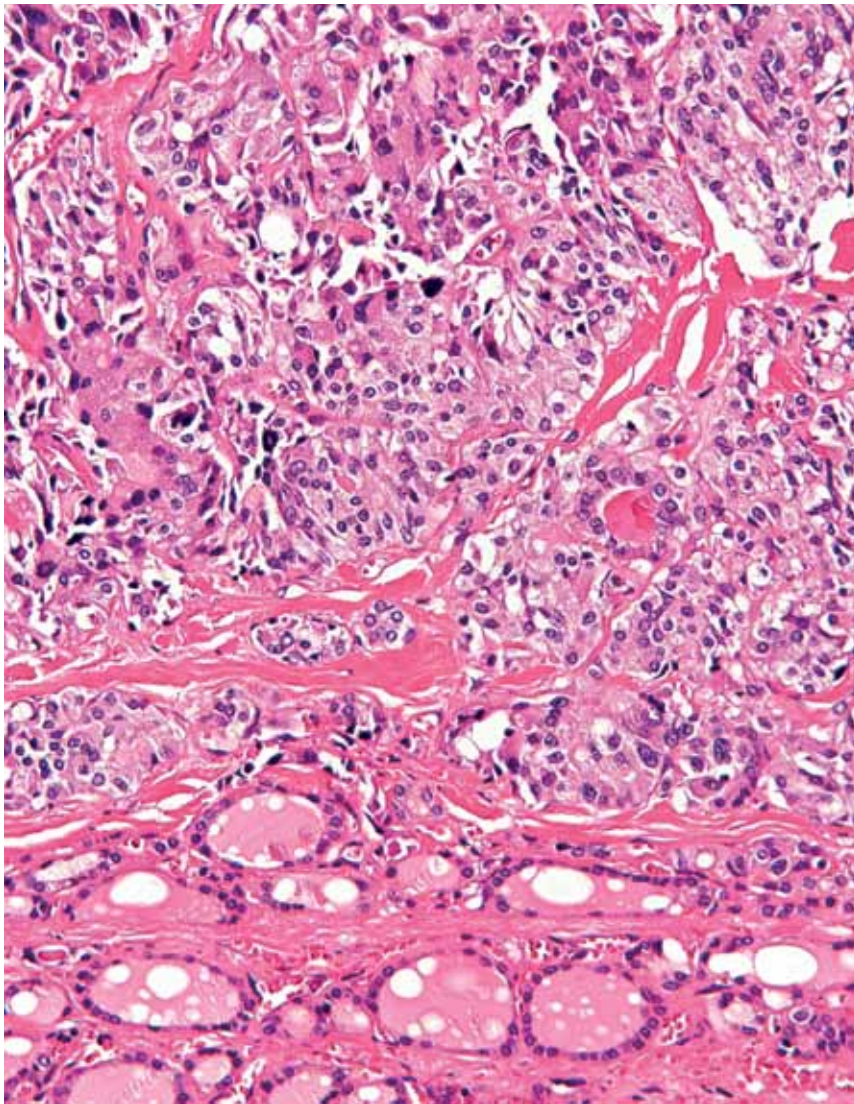
Determinar a mutação no gene RET que causa a MEN2 e, por extensão, o carcinoma medular de tireoide, é fundamental para o estabelecimento de um provável prognóstico da evolução do tumor. “Existe uma relação entre o tipo da mutação e o quadro clínico dos pacientes”, explica o endocrinologista Rui Monteiro de Barros Maciel, da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) e um dos coordenadores do estudo, que envolveu um consórcio de 46 pesquisadores de 18 centros de referência do país. Algumas mutações provocam ma-

nifestações muito mais precoces e graves da doença, exigindo intervenções mais rápidas, enquanto outras se manifestam de forma mais branda. A mutação M918T, por exemplo, é classificada como de risco altíssimo e apareceu como a segunda mais frequente entre os pacientes estudados (quase 15% das famílias apresentavam essa alteração genética). Aos portadores dessa mutação é indicada a retirada imediata da tireoide mesmo que ainda não haja aparecimento de tumor.

A mutação mais comum entre os pacientes brasileiros, presente em 43% das famílias do levantamento, foi a C634, que também apresenta risco elevado de causar precocemente câncer de tireoide, mas menor do que em pacientes com a M918T. No caso de mutações de manifestação mais branda, como a V804, encontrada em 12,5% das famílias do estudo, a retirada da tireoide, conduta necessária para todos os casos de MEN2, pode ser feita mais tarde.

Além de o grau de agressividade da mutação ser importante para prever o desenvolvimento do CMT, a demora no diagnóstico também reduz as chances de cura. “Muitos casos são diagnosticados tardiamente, o que contribui para a mortalidade e morbidade dos pacientes”, afirma a endocrinologista Ana Luíza Maia, chefe da Unidade de Tireoide do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, vinculado à Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), outra coordenadora do estudo, denominado BrasMEN. O estudo contou com financiamento das fundações de amparo à pesquisa de São Paulo e do Rio Grande do Sul.

Um dos dados mais interessantes produzidos pelo trabalho diz respeito à prevalência no país da mutação G533C, descoberta por Maciel e colaboradores em 2002. Essa alteração estava presente em 0,6% das famílias participantes do trabalho, frequência maior ou igual à encontrada em países da Europa, com uma única exceção: a Grécia, onde essa mutação é a mais comum. “Acreditávamos que outros indivíduos vivendo na



Europa poderiam apresentar a mesma mutação devido ao fato de que a família em que descobrimos essa alteração genética ser originária de Barcelona, na Espanha, e ter emigrado para o Brasil no final do século XIX”, recorda-se Maciel. Em parceria com pesquisadores gregos, Maciel e seus colegas determinaram que essa mutação era realmente originária do povo helênico, de onde se espalhou para o resto do continente europeu.

O BrasMEN fez também uma descoberta sobre a ancestralidade da síndrome no Vale do Jaguaribe, no Ceará. Nesse estado, os pesquisadores encontraram uma rara mutação batizada de M918V em algumas famílias. “A princípio pensávamos que se tratasse de famílias isoladas, mas o estudo genético mostrou que todos os pacientes tinham um ancestral comum”, diz Maciel. Estudos matemáticos indicaram que a mutação M918V acompanha a população local ao longo de 15 gerações,

mais de 350 anos. Levantamentos históricos baseados em narrativas orais e nos arquivos de registros de nascimento e batismo confirmaram a existência de um ancestral comum que emigrou de Portugal para o Brasil em 1700 e participou da colonização do Ceará.

TESTE GENÉTICO

Para Maciel, o estudo do gene RET pode trazer tranquilidade e melhorar a qualidade de vida dos portadores de mutações que causam a MEN2. “Anos atrás, quando uma pessoa era identificada com câncer de tireoide decorrente dessa síndrome, todos os membros da família ficavam com uma nuvem escura pairando sobre a cabeça. A MEN2 é uma doença autossômica dominante: os descendentes diretos do paciente têm 50% de risco de herdá-la”, lembra ele. Os familiares mais próximos do doente eram, então, obrigados a fazer frequentes ultrassono-

grafias e dosagens de calcitonina, hormônio secretado pela tireoide que funciona como um marcador tumoral, pois seus níveis aumentam quando o tumor se instala. Hoje, um teste genético permite identificar se o paciente tem alguma mutação associada à MEN2.

Embora o tipo de mutação genética seja um bom indicativo do prognóstico, essa relação não é 100% determinante e não se deve abrir mão de avaliação individualizada de cada caso. Pessoas com o mesmo tipo de mutação podem, eventualmente, apresentar diferentes evoluções da doença. “Encontramos em uma família, por exemplo, portadores da mesma mutação que apresentaram diferentes quadros clínicos”, conta Maia. Em um adolescente de 17 anos, o CMT já havia se manifestado. Mas, em outro membro da família, o tumor foi diagnosticado tardiamente e o paciente morreu aos 75 anos de outra causa.

“Esse estudo multicêntrico, apesar de mais concentrado nas regiões Sudeste e Sul, pode ser tomado como uma referência das mutações em pacientes brasileiros com MEN2”, afirma a endocrinologista Denise Engelbrecht Zantut Wittmann, do Serviço de Câncer de Tireoide da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (FCM-Unicamp), que não participou do trabalho. Para José Augusto Sgarbi, presidente do Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (Sbem), os resultados do BrasMEN reforçam a necessidade de criação de políticas públicas, como o estabelecimento de um protocolo determinando a realização de exames genéticos nos pacientes diagnosticados com CMT e em familiares próximos. “Hoje a Sbem recomenda que todos os indivíduos que tenham o carcinoma medular de tireoide realizem o teste genético”, comenta Sgarbi. O exame ainda não é coberto pelo Sistema Único de Saúde (SUS). ■

Projeto

Sequenciamento completo do exoma, Paired-end RNA e genoma: Novos insights sobre a natureza genética do câncer de tireoide na idade adulta e na faixa etária pediátrica e aplicações na prática clínica (nº 14/06570-6) Modalidade Projeto Temático; Pesquisadora responsável Janete Maria Cerutti (Unifesp); Investimento R\$ 2.697.516,49.

Artigo científico

MACIEL, R.M.B. *et al.* Genotype and phenotype landscape of MEN2 in 554 medullary thyroid cancer patients: The BrasMEN study. *Endocrine Connections*. 1º mar. 2019.