

Consanguinidade

Apresentação de um caso

Os consulescentes são primos em primeiro grau que desejam se casar e se interessam em conhecer o risco de, vindo a ter uma criança, ser ela portadora de alguma anomalia. Prestaram informações que permitiram levantar seu heredograma. Verificou-se que nenhuma das doenças ocorridas em membros das famílias dos consulescentes é do tipo determinado por herança autossômica recessiva (Figura 17.1).

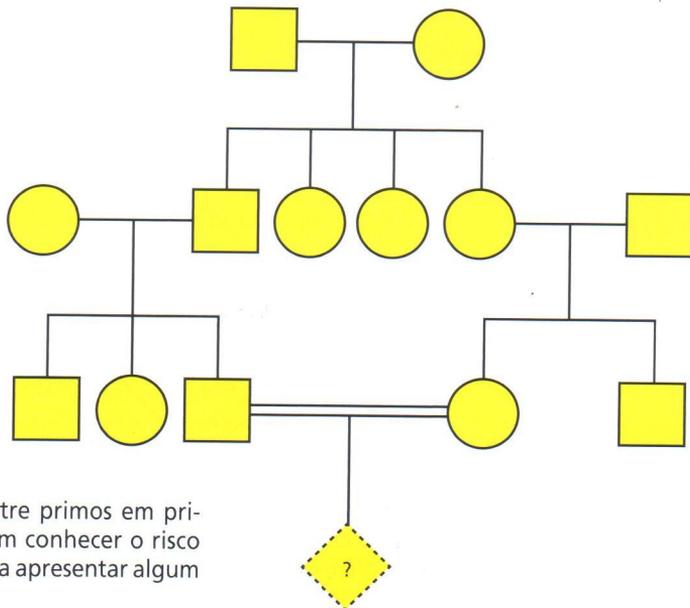


Figura 17.1 – Casamento entre primos em primeiro grau. Os primos desejam conhecer o risco de, vindo a ter uma criança, esta apresentar algum defeito genético.

Homozigose por origem comum

A probabilidade de uma criança nascida de pais não consanguíneos ser homozigota quanto a um determinado alelo a recessivo, de frequência q na população, é q^2 , pois a probabilidade de que o óvulo que deu origem à criança tenha o alelo a é q e a probabilidade de que o espermatozoide que fecundou tal óvulo tenha a é também q .

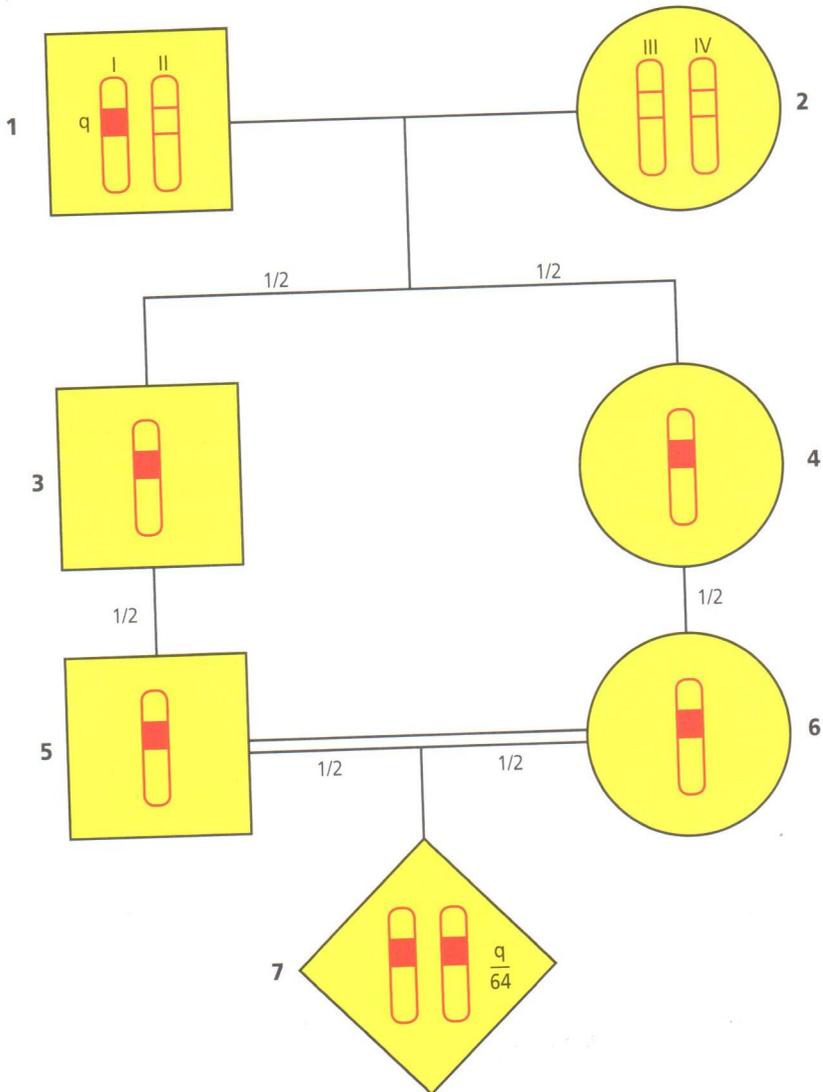


Figura 17.2 – Probabilidade de homozigose por origem comum de uma criança oriunda de primos em primeiro grau. Se o alelo a estiver presente no cromossomo I do avô, com probabilidade q , a probabilidade é $q/64$; como o alelo pode estar nos cromossomos I, II, III ou IV, a probabilidade global de homozigose por origem comum é $4q/64 = q/16$.

Assim, se o alelo a da fenilcetonúria, por exemplo, tem frequência de 1% na população ($q = 0,01$) e o alelo normal A tem frequência de 99% ($p = 0,99$), o risco de nascer fenilcetonúrica uma criança oriunda de pais não consanguíneos é $q^2 = 0,0001$ ou 1/10.000. Nesse caso, como os pais não são aparentados, os dois alelos a que se encontraram por acaso na criança, tornando-a homozigota, provieram forçosamente de ancestrais diferentes (tiveram origens distintas): por exemplo, um poderia estar presente em um bisavô materno e o outro, em uma tetravó paterna.

Se, entretanto, os pais são consanguíneos, a criança pode ser aa por dois mecanismos: a homozigose pode ser por origens distintas, como no caso anterior, mas pode ser também por origem comum, se os dois alelos a da criança forem provenientes de um mesmo alelo a presente em algum dos ancestrais comuns dos cônjuges, como se ilustra na Figura 17.2.

Assim, enquanto a probabilidade total de homozigose para a criança é q^2 quando os pais não são consanguíneos, ela é maior que isso quando eles o são, já que, neste caso, poderá ocorrer homozigose por origem comum, além de homozigose por origens distintas.

Na Figura 17.3, se o alelo a estiver presente no cromossomo I do avô 1 (probabilidade q), ele pode ser transmitido ao filho do casal de primos (criança 7) pelo caminho 1-3-5-7, com probabilidade $(1/2)^3 = 1/8$, ou pelo caminho 1-4-6-7, com igual probabilidade. Assim, a probabilidade composta de que o alelo a esteja no cromossomo I e seja transmitido à criança 7 simultaneamente pelos dois caminhos, tornando-a homozigota por origem comum, é $q \cdot (1/2)^6 = q \cdot (1/8)^2 = q/64$. Como o alelo a pode estar em qualquer dos 4 cromossomos (I, II, III ou IV) dos avós, a probabilidade de que a criança 7 seja aa por origem comum é $4q/64 = q/16$.

Coeficiente de endocruzamento

Vimos que a probabilidade de homozigose por origem comum quanto ao alelo a é $q/16$. Procedendo de maneira idêntica quanto ao outro alelo do loco (A), chegamos à conclusão de que a probabilidade de homozigose por origem comum quanto ao alelo A é $p/16$. Assim sendo, a probabilidade de homozigose por origem comum quanto aos alelos a ou A , no caso de filhos de primos em primeiro grau, é $F = q/16 + p/16 = (p + q)/16 = 1/16$.

F é, portanto, a probabilidade de que os alelos de um loco qualquer de uma criança filha de um casal consanguíneo se apresentem em homozigose por origem comum, ou seja, tendo se originado de uma única cópia do alelo existente em um dos ancestrais comuns do casal consanguíneo. O valor de F , que é $1/16$ quando o casal é formado por primos em primeiro grau, reduz-se à metade cada vez que se passa de um grau de consanguinidade para o seguinte; e é fácil compreender o porquê. Os primos em segundo grau, por exemplo, são separados por mais uma pessoa intermediária, na cadeia de parentesco (Figura 17.4), do que os primos em primeiro grau. Por isso, o fator $1/2$ entra mais uma vez no cálculo de F , tornando-o $1/32$. Quando o parentesco é mais estreito, F aumenta. Em um casamento entre tio e sobrinha, F torna-se $1/8$ e, em um incesto entre irmão e irmã, é $1/4$. F varia sempre por um fator 2 ao passarmos de um grau de parentesco para o seguinte.

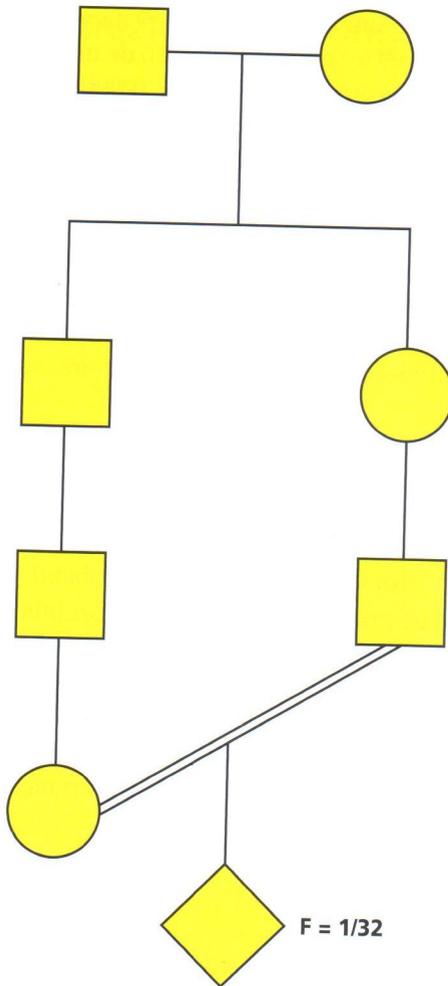


Figura 17.3 – Coeficiente de endocruzamento F para filhos de primos em segundo grau.

Probabilidade de homozigose

Uma pessoa não pode ser homozigota ao mesmo tempo por origens distintas e por origem comum. Por isso, a probabilidade total de homozigose não é simplesmente a soma de q^2 com qF . Para se obter o valor dessa probabilidade, deve-se, portanto, discriminar, dentre todas as eventualidades possíveis, as que conduzem à homozigose, seja por origens distintas, seja por origem comum. É fácil chegar a isso pensando em termos de frequências, expressas pelos mesmos valores das probabilidades respectivas.

Consideremos uma grande amostra de crianças oriundas de casamentos entre primos em primeiro grau ($F = 1/16$) ou de casais com um outro grau de consanguinidade. Uma fração F do total dos casos será homozigota por origem comum, sendo qF (ou seja $q/16$, no caso de primos em primeiro grau) aa e pF de genótipo AA . Dos $1 - F$ casos restantes, que não são homozigotos por origem comum, q^2 são homozigotos aa por origens distintas, $2pq$ são heterozigotos e p^2 são homozigotos AA por origens distintas.

A fração do total que é homozigota aa por origens distintas é, portanto, $q^2(1 - F)$; o que, somado aos qF homozigotos por origem comum, dá um total de homozigotos recessivos de $P(aa) = qF + q^2(1 - F)$. Esta expressão toma a forma $P(aa) = q^2 + pqF$, como se vê a seguir, já que $1 - q = p$:

$$\begin{aligned} P(aa) &= qF + q^2(1 - F) = qF + q^2 - q^2F = \\ &= q^2 + F(q - q^2) = q^2 + Fq(1 - q) = \\ &= q^2 + pqF \end{aligned}$$

Aplicando essa fórmula, obtém-se a probabilidade de uma criança filha de consanguíneos ser homozigota, por origem comum ou por origens distintas. Voltando ao exemplo da fenilcetonúria ($q = 0,01$) e do casal de primos em primeiro grau ($F = 1/16$), chega-se a um risco de fenilcetonúria para a criança do casal igual a $P(aa) = (0,01)^2 + 0,99 \times 0,01/16 \approx 0,0007$, ou cerca de 7 em 10.000.

O risco de fenilcetonúria para uma criança de casal não consanguíneo é apenas de $q^2 = 0,0001$. É, pois, 7 vezes mais provável que venha a apresentar fenilcetonúria um filho de primos em primeiro grau do que um filho de casal não consanguíneo.

Se o alelo da fenilcetonúria ocorresse com frequência menor, por exemplo, $q = 0,5\%$ ou $1/200$ em vez de $q = 1\%$ ou $1/100$, a incidência da doença seria $q^2 = (1/200)^2 = 0,000025$ em crianças nascidas de casais não consanguíneos, e $q^2 + pqF = (1/200)^2 + (1/200) \times (199/200) \times 1/16 = 0,000335$. Assim sendo, seria $0,000335/0,000025 = 13,4$ vezes mais provável que viesse a nascer um afetado na prole de primos em primeiro grau do que na prole de casais não consanguíneos. Em resumo, quanto mais raro for o alelo que condiciona uma doença recessiva na população, maior a fração dos afetados que nascerão de casais consanguíneos.

Risco global para crianças de casais consanguíneos

Tratou-se até agora apenas do risco de homozigose quanto a um determinado loco, como o da fenilcetonúria, e concluiu-se ser muitas vezes maior para filhos de primos em primeiro grau do que para filhos de não consanguíneos. Existem, porém, muitas centenas de locos que podem ter alelos recessivos patogênicos quando em homozigose. Pouco adianta, portanto, estimar o risco de ser a criança afetada por apenas um deles: precisamos tentar estimar o risco global para todos, pois o que interessa, na prática, é o risco da criança ser afetada por qualquer defeito ou doença. Não é possível fazê-lo sem introduzir certa insegurança no cálculo, porque não se conhece com precisão a frequência de cada alelo recessivo (q) e nem o número total dos que proporcionam afecções de certa gravidade.

Sabe-se, contudo, que a maioria dos alelos recessivos patogênicos acontecem com frequências que variam entre $1/1.000$ e $1/100$. Admitindo-se, o que é razoável, uma frequência média de $1/200$ ou $0,005$, eles apareceriam em homozigose umas $13,4$ vezes mais na prole de primos em primeiro grau do que na de casais não consanguíneos.

Ora, cerca de 3% das crianças da população geral nascem com algum defeito ou doença grave. Em cerca de 0,5%, o defeito é causado por algum alelo recessivo em homozigose. O risco de uma criança de casal de primos em primeiro grau ser afetada por qualquer tipo de doença ou defeito recessivo pode ser, então, avaliado em $13,4 \times 0,5\% = 6,7\%$ (ou, arredondando-se, cerca de 7%). Somando-se a isso os 2 a 2,5% que se estimou para defeitos não recessivos, chegamos a um risco global de cerca de 9%, contra 3% para crianças de casais não consanguíneos.

Resumindo, uma criança nascida de pais não consanguíneos corre um risco de 0,5% de apresentar qualquer doença recessiva (homozigose por origens distintas) e de 2 a 2,5% de ter defeitos condicionados por outros mecanismos (total, cerca de 3%). Por outro lado, uma criança nascida de casal de primos em primeiro grau corre risco de 7% de apresentar qualquer doença recessiva (homozigose por origem comum ou por origens distintas) mais 2 a 2,5% de manifestar defeitos ou doenças causados por outros mecanismos. Assim, o risco global é de $7\% + 2\% = 9\%$.

Na estimativa de risco desenvolvida nos parágrafos anteriores, considerou-se apenas defeitos físicos. Se levar-se em conta a possibilidade de ocorrência de retardo mental (1% na prole de não consanguíneos e 4% na de primos em primeiro grau), os riscos de doença na prole de casais constituídos de pessoas não aparentadas entre si e por primos em primeiro grau se elevam, respectivamente, para 4% e 13%.

É claro que, se o casal já tiver tido filho afetado por doença recessiva, o risco de ser igualmente acometida a criança seguinte será de 25%, pois a afecção na primeira demonstrou a existência do alelo patogênico em heterozigose em ambos os progenitores.

Comparado com isso, o risco de 9% (ou 13%, levando-se em conta também retardo), que se estima quando na família não há precedentes de doença recessiva, não é alto, mas é suficiente para desencorajar a reprodução de casais de primos em primeiro grau, dada a gravidade de muitas das afecções que podem surgir.

Em uma pesquisa desenvolvida no Laboratório de Genética Humana do Departamento de Genética e Biologia Evolutiva do Instituto de Biociências da Universidade de São Paulo (Otto *et al.*, 2007), mediante consulta a obras gerais compiladas, artigos especializados e bancos de dados de doenças genéticas, foram levantados os dados de 125 afecções razoavelmente bem estudadas, perfazendo um total de 258 locos. Esses dados permitiram levantar, com uma precisão razoável, a distribuição das frequências de alelos recessivos causadores de doenças. Para cada classe de frequência gênica q , a probabilidade de nascer uma criança afetada é q^2 na prole de não consanguíneos e $q^2 + pqF$ na prole de consanguíneos. Isso permitiu calcular o risco de afecção por qualquer doença recessiva na prole de não consanguíneos [$R(0)$] e na de primos em primeiro grau [$R(F) = 1/16$].

Os valores numéricos obtidos foram $R(F) = 0,065 = 6,5\%$ e $R(0) = 0,005 = 0,5\%$. Como essas cifras se referem apenas a doenças produzidas por mecanismo recessivo e cerca de 4% dos recém-natos portam defeitos físicos ou retardo mental, deve-se acrescentar a $R(F)$, como no método simplificado apresentado anteriormente, o risco referente a outras doenças ou defeitos não influenciáveis pela consanguinidade (doenças e defeitos genéticos com outros mecanismos que não o autossômico recessivo ou devidos a fatores ambientais, não genéticos), que é da ordem de $0,04 - 0,005 = 0,035$.

Chega-se, assim, aos riscos globais de doença na prole de primos e de não consanguíneos da ordem de respectivamente $R(F) = 0,065 + 0,035 = 0,10 = 10\%$ e $R(O) = 0,04 = 4\%$. O banco de dados *on-line* OMIM cita mais de 3.000 condições autossômicas recessivas, mais da metade ainda não confirmada. Mesmo se se reduzir drasticamente a 500 o número de doenças realmente recessivas desse total, nenhuma delas incluída na lista, e ainda admitir-se que todas elas ocorram com frequências insolitamente baixas, da ordem de $1/1.000.000$ na população geral, espera-se um total de mais $500 \times 1/1.000.000 = 1/2.000 = 0,0005$ de afetados por doenças recessivas na prole de não consanguíneos e um total de $500 \times 63,4/1.000.000 = 0,03$ na prole de primos em primeiro grau. Então, o risco de afecção na prole de casais primos em primeiro grau tornar-se-ia $R(F) = 13\%$, enquanto $R(O)$ permaneceria com o valor anteriormente determinado (4%).

Vê-se, assim, que os valores obtidos usando-se métodos mais simplificados ou mais sofisticados indicam estimativas de risco de mesma ordem de grandeza. De qualquer maneira, é certo que esse risco não deve ser menor que 10% e que a reprodução desses casais não deve ser encorajada.

Riscos empíricos

Os cálculos anteriores basearam-se em modelos simplificados, de modo que um certo grau de insegurança não lhes pode ser removido definitivamente.

Felizmente, pode-se confrontar os riscos teóricos (estimados por meio de modelos) com o risco empírico, ou seja, aquele que se obtém verificando, na realidade, qual a frequência de crianças afetadas, oriundas de casais consanguíneos. Por exemplo, nos Estados Unidos (Tabela 17.1), investigando-se a prole de centenas de casais de primos em primeiro grau, encontraram-se 16,2% de afetados e na prole de casais não consanguíneos pertencentes ao mesmo grupo socioeconômico, apenas 9,8% de afetados. A diferença de 6,4% é claramente atribuível à consanguinidade (homozigose por origem comum). Somando-se 1% referente ao risco de homozigose por origens distintas, chega-se a 7,4 como risco global devido a alelos recessivos. As estimativas teóricas mostradas anteriormente ficam, portanto, reforçadas por esses dados empíricos. O resultado de outras investigações (Tabela 17.1) diferem da que foi feita nos Estados Unidos, ora para mais, ora para menos, provavelmente por peculiaridades das populações estudadas e pelos critérios adotados pelos diferentes autores quanto aos traços que consideraram patogênicos para efeito da pesquisa (“pesquisadores diferentes usando métodos diferentes e analisam populações diferentes...”).

Os dados da Tabela 17.1 referem-se à morbidade; porém, usar a mortalidade como indicador do efeito da consanguinidade torna mais fácil a coleta de dados. Em um estudo prospectivo realizado em maternidades de várias cidades do mundo (Stevenson *et al.*, 1966), verificou-se que, entre 355.710 crianças nascidas de casais não consanguíneos, 3,59% sofreram morte perinatal (natimortos e falecidos antes de sair da maternidade), enquanto, entre 10.492 nascidas de primos em primeiro grau, a mortalidade perinatal foi de 6,60%, um acréscimo de cerca de 3%. O valor referente à prole de casais que apresentavam consanguinidade mais remota foi 4,98% dentre 3.271 recém-nascidos. Na

Tabela 17.1 – Frequência percentual de crianças com doenças e defeitos físicos ou mentais (ou ambos) entre filhos de primos em 1º grau (P) e de casais não consanguíneos (NC). A diferença (P - NC) é atribuível à consanguinidade e R (obtido somando-se 1% ao valor anterior) é o risco devido aos alelos recessivos em geral

População	P	NC	P - NC	R
Estados Unidos	16,2	9,8	6,4	7,4
França	12,8	3,5	9,3	10,3
Japão	11,7	8,5	3,2	4,2
Suécia	16,0	4,0	12,0	13,0

Adaptada de Stern, 1973.

maternidade da cidade de São Paulo incluída nesse estudo, observou-se mortalidade perinatal muito semelhante à obtida no conjunto das maternidades: 6,5% na prole de primos em primeiro grau contra 4,6% na de não consanguíneos. Conclui-se que cerca de 2% das mortes são atribuíveis à consanguinidade entre primos em primeiro grau.

Dados colhidos em Curitiba (Freire-Maia e Freire-Maia, 1966) indicam um acréscimo de 8% na mortalidade (entre abortos, natimortos e mortalidade até cerca de 20 anos de idade) da prole de consanguíneos (abrangendo primos de primeiro a terceiro graus) sobre a de não consanguíneos. Incluindo-se mortalidade e morbidade no mesmo conjunto de dados, esse diferencial chegava a 10,3%.

Em resumo, os dados empíricos mostram que:

- O risco para crianças de consanguíneos é substancialmente maior do que para crianças de não consanguíneos.
- A prole de primos em primeiro grau tem risco maior que a de primos em segundo grau, o qual, por sua vez, é maior que o risco que corre a prole de não consanguíneos.
- O risco empírico, referente ao efeito da consanguinidade sobre a prole de primos em primeiro grau, concorda razoavelmente bem com os riscos calculados teoricamente.

É fundamental que casais consanguíneos estejam completamente cientes desses acontecimentos quando considerarem a hipótese de ter filhos.

Na sessão de aconselhamento, explica-se também que o fato de existirem mais de mil doenças autossômicas recessivas conhecidas inviabiliza, pelo menos por enquanto, a aplicação de testes moleculares para se verificar se os cônjuges são portadores heterozigotos de um mesmo gene patológico. Optando por uma gravidez, estarão indicados apenas os testes e exames aplicáveis a qualquer gestação.

Outros graus de consanguinidade

Concluiu-se que o risco de homozigose para uma criança de casal consanguíneo é $P(aa) = q^2 + pqF$. Dividindo-se essa quantidade por q^2 , obtém-se quantas vezes o risco

de homozigose é maior para criança de consanguíneos do que para criança oriunda de não consanguíneos:

$$(q^2 + pqF)/q^2 = 1 + pF/q$$

Para um alelo recessivo de frequência $q = 1/100 = 0,01$, tem-se que $p/q = 99$, de modo que $(q^2 + pqF)/q^2 = 1 + 99F$. Se a frequência do alelo recessivo for $1/200 = 0,005$, resulta que $(q^2 + pqF)/q^2$ é igual a $1 + 199F$.

Admitindo-se a ocorrência de alelos recessivos patogênicos com frequência média de 0,005, tal relação passa a se aplicar ao conjunto deles, e pode-se dizer que o risco de qualquer afecção recessiva para crianças de casal consanguíneo é $1 + 199F$ vezes maior do que para crianças de casal não consanguíneo. Como estas apresentam risco empírico de afecção por qualquer doença recessiva de 0,5%, chega-se a um risco (expresso em porcentagem) de afecção recessiva para a prole de consanguíneos de $R_1 = [(1 + 199F)/2]\% = (0,5 + 99,5F)\%$. Somando-se o risco empírico de 2 a 2,5%, referente ao conjunto de afecções não recessivas, chega-se ao risco de $R_2 = [(6 + 199F)/2]\% = (3 + 99,5F)\%$. O terceiro risco mostrado na tabela (R_3) corresponde à chance de afecção, incluindo-se também casos de retardo mental. O risco de ocorrência de retardo mental na prole de não consanguíneos é da ordem de 1%, elevando-se para 4% na prole de primos em primeiro grau: a diferença de 3% corresponde a um coeficiente de endocruzamento $F = 1/16$; para $F = 1/8$ e $1/4$ a diferença deve se elevar para 6% e

Tabela 17.2 – Riscos de doença na prole de casais consanguíneos, em porcentagens, em função do coeficiente de endocruzamento F , admitindo-se que a frequência média de todos os alelos recessivos patogênicos seja aproximadamente igual a 0,005 ou 0,5%

Casamentos	F	Risco (%) de afecção recessiva $R_1 = 0,5 + 99,5F$	Risco (%) total sem retardo mental puro $R_2 = 3 + 99,5F$	Risco (%) total incluindo-se retardo mental $R_3 = 4 + 147,5F$
Pai-filha, mãe-filho, irmãos-meio-irmãos, primos duplos em 1º grau, tio-sobrinha, tia-sobrinho	1/4	25	28	41
	1/8	13	15	22
Primos em 1º grau, tio-meia sobrinha, tia-meio sobrinho	1/16	7	9	13
Primos em 2º grau, meio-primos em 1º grau	1/32	4	6	9
Primos em 3º grau	1/64	2	4,5	6
Primos em 4º grau	1/128	1	4	5
Primos em 5º grau	1/256	1	3	4,5
Não consanguíneos	0	0,5	3	4

12%; para $F = 1/32$, $1/64$ e $1/128$, essa diferença diminui para 1,5%, 0,75% e 0,375%. Portanto, para um F genérico qualquer, o acréscimo de risco em relação ao de casais não aparentados corresponde, em porcentagem, a $48F$. O risco de retardo mental puro na prole de um casal consanguíneo qualquer é então, em porcentagem, $1 + 48F$. Somando-se esta quantidade à da fórmula $R_2 = [(6 + 199F)/2]\%$, obtém-se o risco $R_3 = [(8 + 295F)/2]\% = (4 + 147,5F)\%$. A Tabela 17.2 mostra alguns dos valores que R_1 , R_2 e R_3 tomam, em função de F . Note-se que, para valores de F inferiores a $1/16$, os acréscimos de risco são pequenos, sendo de ordem de grandeza desprezível para valores de $F = 1/64$ (que correspondem à prole de primos em terceiro grau) ou menos.

Riscos se já houver afetados

Na Figura 17.4, o probando é portador de fenilcetonúria, doença com frequência de 1 afetado em cada 10.000 nascidos vivos. A essa incidência ($q^2 = 1/10.000 = 0,0001$) corresponde uma frequência gênica de cerca de $q = 0,01$, raiz quadrada de q^2 .

Os indivíduos 5 e 6 (primos em primeiro grau e sobrinhos do afetado) desejam conhecer o risco de, vindo a ter um bebê, ser este portador da doença.

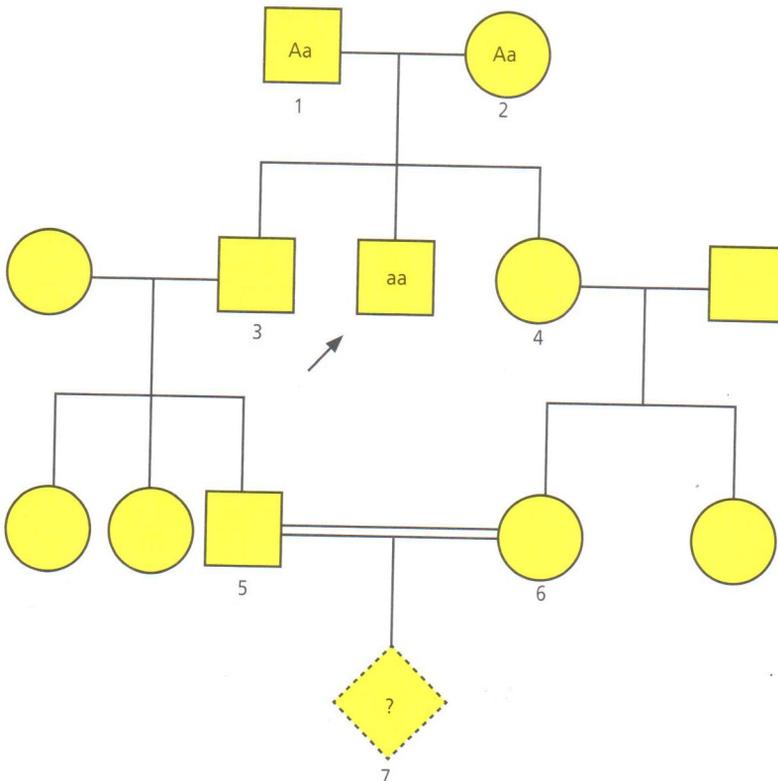


Figura 17.4 – O indivíduo aa é afetado por fenilcetonúria. Qual a probabilidade de uma criança do casal 5-6 também ser afetada?

Como o propósito é homocigoto recessivo, seus pais (avós comuns ao casal de primos) são, necessariamente, heterocigotos quanto ao alelo que causa a fenilcetonúria. Os indivíduos 3 e 4 têm, portanto, cada um, a probabilidade de $2/3$ de serem também heterocigotos. De fato, antes de nascerem, as probabilidades de cada um eram: $1/4$ de ser afetado, $2/4$ de ser heterocigoto normal e $1/4$ de ser normal não portador do gene. Como sabemos que esses indivíduos são normais, a primeira probabilidade se anula e a proporção entre as duas restantes é $1/4:2/4$, que é igual a $1/3:2/3$ quando tornamos a soma igual a 1, para normalização.

A probabilidade de 5 (e também de 6) ser heterocigoto é $2/3 \times 1/2 = 1/3$. A probabilidade de 5 e 6 serem ambos heterocigotos é, portanto, $1/3 \times 1/3 = 1/9$. Logo, a probabilidade de terem uma criança afetada por fenilcetonúria é $1/9 \times 1/4 = 1/36$, ou cerca de 3%.

O que aconteceria, porém, se 5 ou 6 se casassem com pessoas não aparentadas? A probabilidade de 5 ser heterocigoto quanto ao gene da fenilcetonúria é $1/3$. A chance de que sua mulher (não consanguínea dele) seja heterocigota é $2pq = 2 \times 0,99 \times 0,01$, o que dá cerca de 2%. Logo, a probabilidade de um filho de 5 ser afetado pela fenilcetonúria seria, nesse caso, $1/3 \times 2\% \times 1/4 = 1/600$, ou cerca de 0,17%.

A probabilidade de que uma criança nasça com fenilcetonúria é cerca de 17 vezes maior em um casal de primos em primeiro grau do que em um casal não aparentado. O aconselhamento genético do casal de primos 5 e 6 é baseado em risco global de cerca de 16%, resultante de 9% referentes a outras afecções e 4% a retardo mental, por serem primos em primeiro grau, acrescido de 3%, risco específico decorrente do caso de fenilcetonúria já surgido em sua família.