

Zugaib Obstetrícia

2ª edição



Manole

Aconselhamento genético

INTRODUÇÃO 1116

PRINCÍPIOS 1116

Comunicação 1117

Defesa psicológica 1117

INDICAÇÕES 1117

CONSULTA GENÉTICA 1117

ETIOLOGIA DOS DEFEITOS CONGÊNITOS

E DISMORFOLOGIA 1117

TIPOS DE HERANÇAS DAS

DOENÇAS GENÉTICAS 1118

Alterações cromossômicas 1118

Heranças mendelianas (*single-gene disorders*) 1122

Herança multifatorial 1123

RASTREAMENTO EM DETERMINADOS

GRUPOS ÉTNICOS 1123

DIAGNÓSTICO GENÉTICO PRÉ-NATAL 1124

CONSANGUINIDADE 1124

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 1125

INTRODUÇÃO

O aconselhamento genético é uma das bases da medicina fetal, definido pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como:

um processo de comunicação que se ocupa com problemas genéticos associados ao aparecimento ou ao risco de aparecimento de doenças genéticas em uma família. Esse processo envolve um ou mais indivíduos com formação específica na tentativa de ajudar um indivíduo ou uma família a: a) estabelecer o diagnóstico e o mecanismo da doença; b) conhecer a provável evolução da patologia, as terapias e alternativas disponíveis; c) obter o risco de repetição para determinados membros da família; d) conhecer os meios de se contornar o risco de repetição; e) encontrar uma decisão que atenda às expectativas dos riscos, dos objetivos e dos valores éticos e religiosos envolvidos, a fim de ajustar da melhor forma possível essa decisão no preparo da família com relação à limitação dos indivíduos afetados e/ou aos riscos de repetição.³⁷

O aconselhamento genético envolve aspectos médicos, psicossociais e éticos. Os princípios éticos fundamentais envolvidos no aconselhamento genético referem-se à aceitação da autonomia do indivíduo/casal ao direito à informação mais completa possível e ao caráter confidencial dessas informações. Os dados obtidos durante as entrevistas com o paciente e seus familiares devem ser mantidos, pelo profissional que realiza o aconselhamento, como segredo médico, o qual é universalmente respeitado e protegido pela Constituição. O segredo médico tende, acima de tudo, a resguardar o paciente, pois a sua quebra poderia acarretar danos à reputação, ao crédito, ao interesse moral ou econômico dos pacientes e de seus familiares.^{2,13}

Teme-se também, socialmente, que a realização de estudos genéticos em maior escala possa levar à discriminação de pessoas portadoras de deficiências associadas a problemas genéticos ou geneticamente determinados; ou ainda que isso favoreça a “seleção” populacional com fins políticos ou eugênicos, a partir de técnicas de diagnóstico e rastreamento. Tais receios associam-se à carência de informações a respeito da legislação e da ética em genética humana e da confusão normalmente feita entre “tratamento” e “prevenção”, usualmente vistos como formas antagônicas e não como complementares. As principais indicações gerais para o aconselhamento genético são apresentadas na Tabela I.

Em obstetrícia, em particular, o aconselhamento genético tem por objetivos: estimar o risco genético gestacional, avaliar a possibilidade de um diagnóstico pré-natal e propor uma eventual terapia intrauterina.

Tabela I. Indicações gerais para o aconselhamento genético

Suspeita de doença herdável
Alto risco de doença genética pela história familiar
Filho anterior afetado por doença genética
Consanguinidade
Abortamento habitual
Risco de prole afetada baseado na idade ou na etnia
Risco de prole afetada baseado em outros aspectos da história pessoal ou familiar

A relevância do aconselhamento genético está baseada em algumas estatísticas vitais relacionadas às malformações congênitas:

- Aproximadamente 3% dos recém-nascidos têm alguma anomalia congênita estrutural grave.
- Metade dessas anomalias é diagnosticada no nascimento, e as demais na infância ou na vida adulta.
- As doenças genéticas são usualmente associadas às malformações congênitas.
- 40% das doenças genéticas levam a óbito.
- Um terço das crianças hospitalizadas em países desenvolvidos apresenta causas genéticas.
- 20% das doenças crônicas em indivíduos adultos têm como etiopatogênese um componente genético.
- Aproximadamente 50% dos abortos espontâneos de primeiro trimestre têm anomalias cromossômicas.
- 81% das doenças hereditárias são multifatoriais ou malformações que não se manifestam até nascimento.³

PRINCÍPIOS

O aconselhamento genético requer encaminhamento para um geneticista clínico; no entanto, obstetras que lidam com diagnóstico pré-natal devem estar aptos para aconselhar pacientes sobre os principais problemas genéticos e os riscos dos procedimentos invasivos. Dois aspectos são relevantes durante a consulta de aconselhamento genético: a comunicação e a defesa psicológica.

A genética permeia todas as áreas da medicina e, de alguma forma, o aconselhamento genético é realizado por todas as especialidades. Os obstetras, em particular, devem abordar os riscos genéticos na consulta de pré-natal – em geral, já na primeira consulta –, identificando na gestante fatores de risco para ter um filho afetado; oferecer informação; e solicitar os testes de rastreamento e diagnóstico pré-natal. No entanto, diante de uma indicação de aconselhamento genético, o casal deve ser encaminhado a um especialista em genética para a realização

deste. Esse médico deve ter formação em genética humana e as seguintes habilidades:

- Reconhecer os modelos de herança mendeliana, multifatorial e poligênica.
- Reconhecer penetrância, não penetrância e expressão variável.
- Conhecer a sensibilidade dos testes genéticos.
- Construir heredograma (árvore genealógica) corretamente.
- Realizar os exames diagnósticos disponíveis.
- Explicar os riscos de acometimento, prognóstico, tratamento e recorrência da condição.

Comunicação

O primeiro princípio do aconselhamento genético é o da comunicação fácil, para ser compreendida pelo paciente. Uma pequena introdução sobre as principais anormalidades genéticas (citogenética, heranças multifatoriais, *single-gene* e teratogênese) é recomendada. O uso de diagramas, tabelas e gráficos e a escrita de palavras incomuns, que devem ser repetidas para reforçar os conceitos importantes, são procedimentos essenciais. Um ponto-chave no aconselhamento genético é a disseminação e a obtenção da informação, a mais acurada possível, sobre o diagnóstico; além disso, o conhecimento da herança familiar é indispensável para um bom aconselhamento.³¹

Defesa psicológica

O aconselhamento genético provoca uma defesa psicológica importante entre os envolvidos. O não reconhecimento dessa defesa pode prejudicar o processo do aconselhamento genético. A ansiedade é pequena entre os casais que procuram aconselhamento por idade materna ou alguma anormalidade entre seus parentes. Entretanto, a ansiedade é maior quando há história anterior de óbito intrauterino, filho anterior com malformação ou problema genético e quadro de abortamentos de repetição. O grau de ansiedade pode afetar o grau de compreensão, de forma que quanto maior for a ansiedade, pior será o entendimento sobre a situação.^{19,31} Quando passam por resultados obstétricos desfavoráveis, os pais manifestam reações de negação, raiva, culpa e resolução. Somente após um período de 4 a 6 semanas o casal começa a aceitar a situação e a ficar mais receptivo ao aconselhamento genético.

INDICAÇÕES

O rastreamento de condições genéticas implica uma monitorização de rotina da presença ou ausência de uma

determinada condição em indivíduos aparentemente normais. O encaminhamento para o geneticista é feito pelo médico assistente ou pelo próprio paciente. Em geral, os pacientes têm um alto grau de conhecimento sobre os seus riscos.³¹

São indicações para o aconselhamento genético:

- Idade materna avançada (≥ 35 anos).
- Grupos étnicos determinados para identificar indivíduos heterozigotos para doenças autossômicas recessivas.
- Testes pré-natais alterados: translucência nugal aumentada, alteração à ultrassonografia, morfológica e rastreamento bioquímico anormal.
- Filho anterior com cromossomopatia e/ou doença gênica.
- Pais com translocações balanceadas.
- Abortamento habitual.

CONSULTA GENÉTICA

O aconselhamento genético se inicia com a coleta acurada de informações sobre o maior número possível de membros da família. Há orientação para que se incluam pelo menos três gerações da mesma família. A informação deve ser organizada em forma de heredograma. A informação, em geral, é coletada do membro afetado (denominado probando) que procura o aconselhamento genético. Procura-se anotar o nome completo, a data de nascimento, o número de filhos, abortamentos e óbitos fetais, as patologias presentes na família e a consanguinidade.

Deve-se identificar de quem foi a iniciativa de realizar o aconselhamento genético (médico assistente ou indivíduo interessado), quais as questões que o paciente deseja ter respondidas e, antes do término da consulta, certificar-se de que não ficaram dúvidas sem esclarecimento.⁸ A consulta genética deve ser feita, preferencialmente, antes de iniciada a gravidez, o que possibilita, quando necessário, intervenções que venham a reduzir o risco de acometimento da prole (Tabela II).¹

ETIOLOGIA DOS DEFEITOS CONGÊNITOS E DISMORFOLOGIA

Os defeitos congênitos são provenientes de quatro vias patogênicas: malformação, deformação, disrupção e displasia.

- A malformação é decorrente de uma programação para o desenvolvimento anormal de algum órgão ou sistema. Ela está intrinsecamente ligada a anormalidades genéticas. Pode-se manifestar desde uma forma leve até a mais grave. Tem risco de recorrência de 1 a 5%.

Tabela II. Porcentagem de genes semelhantes em parentes consanguíneos na família

Parentesco	Genes semelhantes (%)
Parentes de primeiro grau	
• Gêmeos monozigóticos	100%
• Pai-filho	50%
• Gêmeos dizigóticos	50%
• Irmãos	50%
Parentes de segundo grau	
• Meio-irmão	25%
• Tio-sobrinho	25%
• Primos de primeiro grau duplos*	25%
Parentes de terceiro grau	
• Primos de primeiro grau	12,5%

* Resultado da união de dois irmãos de uma família A com duas irmãs de uma família B. Os filhos destes casais serão primos duplamente.

A fusão dos membros inferiores (sirenomelia) é um exemplo de malformação.

- A deformação ocorre quando uma estrutura geneticamente normal se desenvolve com forma anormal por causa de forças mecânicas impostas pelo ambiente intrauterino. O mau posicionamento dos membros em consequência do oligoâmnio é uma deformação. A maioria das deformações tem bom prognóstico.
- A disrupção é mais uma alteração na forma e função que ocorre quando um tecido geneticamente normal é modificado como resultado de uma agressão específica. A agressão pode ser vascular, infecciosa ou mecânica. A síndrome da banda amniótica é um exemplo da disrupção.
- Na displasia, o defeito primário está na falha da organização das células em um tecido normal.⁴¹ O rim displásico, por exemplo, é consequência de uma falha na organização do seu parênquima.

Várias anomalias ou defeitos podem ser classificados como síndrome, o que significa que as alterações têm a mesma etiologia, como a trissomia do cromossomo 18 (síndrome de Edwards). As anomalias que ocorrem numa ordem a partir de uma lesão inicial – como o oligoâmnio, que provoca hipoplasia pulmonar e deformidades de extremidades e de face –, são chamadas sequenciais. Quando as anomalias ocorrem frequentemente associadas, mas não têm a mesma etiologia, são conhecidas como associação.⁴⁰

TIPOS DE HERANÇAS DAS DOENÇAS GENÉTICAS

As variações fenotípicas normais ou anormais podem ser incluídas em diversas categorias etiológicas:

- Alterações cromossômicas (numéricas ou estruturais).

- Alterações mendelianas ou *single-gene*.
- Alterações multifatoriais ou poligênicas.
- Alterações teratogênicas.

Alterações cromossômicas

No total, existem 44 autossomos distribuídos em pares numerados de 1 a 22, que diminuem de tamanho progressivamente, e um par de cromossomos sexuais. As anormalidades cromossômicas podem ser numéricas (mais comuns) ou estruturais. Nas alterações numéricas, o indivíduo afetado herda um cromossomo a mais (trisomia), perde um cromossomo (monossomia) ou tem um número maior de conjuntos de cromossomos haploides (poliploidia), como na triploidia (69,XXX), encontrada em abortamentos espontâneos.

As cromossomopatias estruturais são classificadas em translocação, inversão, duplicação, anel cromossômico (*ring chromosome*), regiões frágeis e deleção.

Trissomia do cromossomo 21

As principais cromossomopatias são as trissomias autossômicas, principalmente a trissomia do cromossomo 21 (síndrome de Down), com uma frequência de 1:800 recém-nascidos. Essa trissomia está relacionada à falha na divisão celular durante a meiose I e tem alta associação com idade materna avançada (Tabela III).^{9,26}

O risco de uma mãe conceber um filho acometido por trissomia diminui quanto maior for a idade gestacional. Isso ocorre por causa da taxa de letalidade espontânea que, na síndrome de Down, é de 30%.²⁷ Aproximadamente 95% das síndromes de Down resultam da não-disjunção do cromossomo 21 (75% durante a meiose I e 25% durante a meiose II). Os outros 25% são secundários a mosaïcismo ou translocação. A recorrência de uma mulher que já teve um filho acometido por síndrome de Down é de 0,75% acima do risco da idade materna.³⁶

As características físicas da trissomia do cromossomo 21 incluem: braquicefalia (predomínio do diâmetro biparietal sobre o occipitofrontal), fissuras palpebrais oblíquas, pregas epicantais, língua protrusa e hipotônica, orelhas pequenas e de implantação baixa, dedos pequenos (clinodactilia (flexão do 5º dedo da mão medialmente), afastamento do hálux, linha palmar única, cardiopatias e atresia duodenal. Os recém-nascidos são hipotônicos com peso médio de 2.900 g. Na infância, apresentam retardo mental, porém não tão grave quanto nas outras cromossomopatias. O quociente de inteligência (QI) médio varia de 25 a 70; quando esse índice for maior que 70, deve-se suspeitar de mosaïcismo. Aproximadamente 30% da prole de portadores de síndrome de Down é também trissômica.²⁵ As mulheres são férteis e os homens, em geral, inférteis.^{5,32}

Tabela III. Risco para trissomia do cromossomo 21 pela idade materna e idade gestacional²³

Idade materna (anos)	Idade gestacional (semanas)				
	10	12	16	20	40
20	1/983	1/1.068	1/1.200	1/1.295	1/1.527
25	1/870	1/946	1/1.062	1/1.147	1/1.352
31	1/500	1/543	1/610	1/658	1/776
32	1/424	1/461	1/518	1/559	1/659
33	1/352	1/383	1/430	1/464	1/547
34	1/287	1/312	1/350	1/378	1/446
35	1/229	1/249	1/280	1/302	1/356
36	1/180	1/196	1/220	1/238	1/280
37	1/140	1/152	1/171	1/185	1/218
38	1/108	1/117	1/131	1/142	1/167
39	1/82	1/89	1/100	1/108	1/128
40	1/62	1/68	1/76	1/82	1/97
41	1/47	1/51	1/57	1/62	1/73
42	1/35	1/38	1/43	1/46	1/55
43	1/26	1/29	1/32	1/35	1/41
44	1/20	1/21	1/24	1/26	1/30
45	1/15	1/16	1/18	1/19	1/23

Translocações de porções do cromossomo 21 também podem levar à síndrome de Down. São consideradas balanceadas quando não há perda de material genético, e não balanceadas quando há aumento ou diminuição da quantidade de DNA. As translocações podem ter origem paterna, esporádica ou familiar. A mais comum translocação relacionada à síndrome de Down envolve os cromossomos 14 e 21. Quando os pais têm translocação, o risco de ter um filho com translocação não balanceada é de 10% quando a origem é materna e de 2% quando a translocação é paterna. Outros rearranjos que podem resultar em síndrome de Down incluem $t(21q;21q)$ e translocações envolvendo o cromossomo 21 e outros cromossomos que não são membros do grupo D (13 a 15) ou G (21 e 22). Na $t(21q;21q)$, não são formados gametas normais, sendo produzidos apenas zigotos trissômicos ou monossômicos, que resultam geralmente em abortos. Pais portadores de outras translocações apresentam baixo risco para ter filhos com síndrome de Down (Figura 1).⁴¹

Trissomia do cromossomo 18

A trissomia do cromossomo 18 foi descrita inicialmente por Edwards, em 1960, e é a segunda trissomia mais encontrada ao nascimento, com prevalência de 1:3.000 nascimentos.¹⁷ No pré-natal, verificam-se os seguintes achados ultrassonográficos: crânio em forma de morango, cistos de plexo coroide, agenesia de corpo caloso, cisterna magna aumentada, fenda facial, micrognatia (mento protraído), edema nual, cardiopatia, hérnia diafragmática, atresia esofágica, onfalocele, anomalia renal, meningomielocele, restrição do crescimento fetal (RCF), encurtamento dos membros, aplasia radial, sobreposição dos dedos, pés tortos e “em cadeira de balanço” (Figura 2). O prognóstico neonatal é ruim, com 50% de óbito na primeira semana de vida. Apenas de 5 a 10% sobrevivem ao primeiro ano de vida, cursando com retardo mental grave, limitação verbal grave e incapacidade motora.³⁴

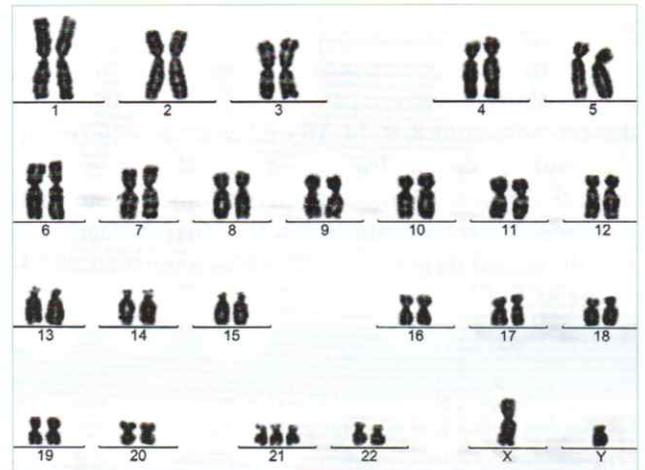


Figura 1. Cariótipo de feto com trissomia do cromossomo 21.

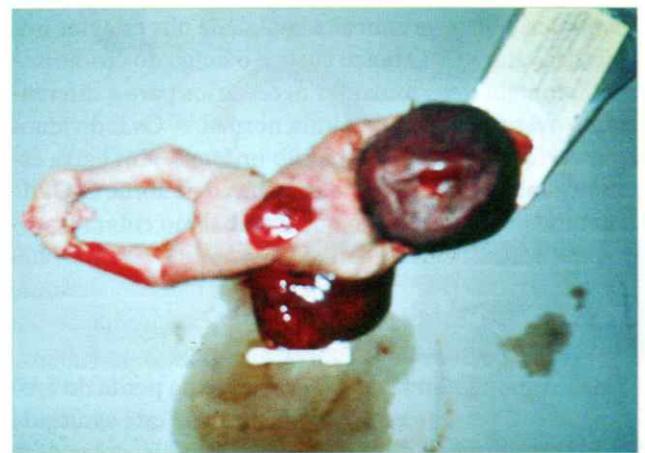


Figura 2. Feto com espinha bífida, onfalocele e pés tortos bilaterais com alteração cromossômica (trissomia do cromossomo 18).

Trissomia do cromossomo 13

A trissomia do cromossomo 13, descrita por Patau et al. em 1960, é a terceira trissomia mais frequente ao nascimento, com prevalência de 1:5.000 nascimentos.¹⁶ A prevalência também aumenta com a idade materna avançada.

As principais malformações da trissomia do cromossomo 13 são: holoprosencefalia (ausência ou clivagem incompleta do prosencéfalo), alterações faciais, microcefalia, anomalias cardíacas, anomalias renais (rins ecogênicos e aumentados de tamanho), onfalocelo e polidactilia pós-axial (dedo extranumerário na borda ulnar) (Figura 3). Dessas crianças, 80% morrem no primeiro mês de vida, com sobrevivência média de 2,5 dias, e 5% sobrevivem até os 6 meses de vida. A sobrevivência até idade adulta é rara e cursa com retardo mental grave e convulsões. Os casos de trissomia do cromossomo 13 com mosaïcismo podem ter expressão fenotípica variável e menos grave.^{10,11}

Outras trissomias autossômicas

As trissomias podem ocorrer em todos os autossomos, mas usualmente evoluem para abortamento. As trissomias dos cromossomos 8, 9, 14, 16 e 22 existem na forma livre, resultado da não disjunção do par de cromossomos durante a meiose. O mosaïcismo trissômico existe, mais comumente, para o cromossomo 16. Todas evoluem com retardo mental de grau variável, várias anomalias somáticas e RCF.

Monossomia do cromossomo X

A síndrome de Turner (45,X) se caracteriza por malformações somáticas e gônadas indiferenciadas e em feta, representando aproximadamente 40% dos casos de disgenesia gonadal em mulheres. Sua incidência é de 1:2.000 nascidos vivos. Ela está presente em 10% dos abortamentos de primeiro trimestre e apresenta variável expressão fenotípica, inclusive com alta letalidade nos estágios iniciais da gestação.²⁸ O braço curto e o longo do cromossomo X contêm determinantes necessários para a diferenciação ovariana e para a estatura normal.^{6,35} Os indivíduos com cariótipo 45,X em geral são inférteis, têm baixa estatura e maior incidência de coarctação de aorta. O QI de desempenho é mais baixo que o verbal; no entanto, ambos são considerados normais. A forma letal apresenta higroma cístico (Figura 4), edema generalizado, derrame pleural, ascite, cardiopatia e rins em ferradura, que podem ser diagnosticados na ultrassonografia durante o pré-natal. A monossomia do X é resultado da perda do cromossomo X paterno e sua prevalência não está associada à idade materna. O mosaïcismo é comum, envolve uma linhagem celular 45,X coexistente com células euploides e é mais encontrado em recém-nascidos do que em produtos de abortamento.^{14,15}



Figura 3. Fenda labiopalatina mediana em feto com alteração cromossômica (trissomia do cromossomo 13).



Figura 4. Higroma cístico em região nucal em feto com monossomia do cromossomo X (síndrome de Turner).

Síndrome de Klinefelter

Homens com dois ou mais cromossomos X cursam com azoospermia, FSH e LH aumentados e testosterona diminuída. Os cariótipos mais comuns encontrados na síndrome de Klinefelter são 47,XXY, 48,XXXY e 49,XXXXY.

(menos comum). O retardo mental é incomum, no entanto, indivíduos 47,XXY apresentam comumente alterações de comportamento e dislexia.²⁴ O fenótipo é sempre masculino, porém o pênis pode ser hipoplásico e os homens comumente apresentam infertilidade.²³

Polissomia do X e do Y

Aproximadamente 1:800 nascidos vivos do sexo feminino têm o cariótipo 47,XXX. A frequência de retardo mental é maior que na população geral, com risco de 5 a 10%, e o QI varia de 60 a 80. A maioria tem fertilidade normal, e a chance teórica de ter um filho com cariótipo anormal é de 50%, entretanto, o risco observado é muito menor.

A presença de mais de um cromossomo Y tem frequência de 1:1.000 nascidos vivos do sexo masculino. Esses indivíduos têm maior predisposição a comportamentos agressivos e estatura elevada. Não se sabe ao certo qual a prevalência de alterações comportamentais, no entanto, foi observado que aproximadamente 1% dos 47,XXY serão presidiários, contra 0,1% dos indivíduos cromossomicamente normais. Homens com polissomia do Y têm genitália externa normal.

Para as anomalias cromossômicas ligadas ao cromossomo sexual, a letalidade intrauterina é pequena e a prevalência não está associada à idade materna (Figuras 5 e 6).³⁰

Alterações cromossômicas estruturais

Duplicações e deleções das porções dos autossomos existem e são caracterizadas por retardo mental, anomalias somáticas e características específicas.

A deleção é caracterizada pela ausência de material cromossômico normal, na porção terminal ou intersticial do cromossomo. A parte perdida é descrita como del. Usualmente, a deleção causa falha de crescimento e retardo mental. A síndrome de Angelman é um exemplo de deleção que envolve o cromossomo 15 na região 15q11-q13 e cursa com retardo mental, alteração no crescimento, convulsões, microcefalia, entre outros. A duplicação provoca a presença extra de uma cópia de um segmento do cromossomo. Na inversão, ocorre um rearranjo intracromossômico, de modo que a porção rearranjada fica invertida. Pode ser paracêntrica (não inclui o centrômero) ou pericêntrica (inclui o centrômero). O anel cromossômico é secundário a uma deleção do telômero normal (e possivelmente de outras sequências subteloméricas), com fusão da parte final formando um cromossomo circular (Figura 7).

Nas translocações, ocorrem rearranjos intercromossômicos que podem ser balanceados (a célula tem conteúdo genético normal, porém é formada numa via estrutural anormal) ou não balanceados (a célula ganha ou perde material genético como resultado do intercâmbio entre cromossomos – Figura 8). As translocações são cha-

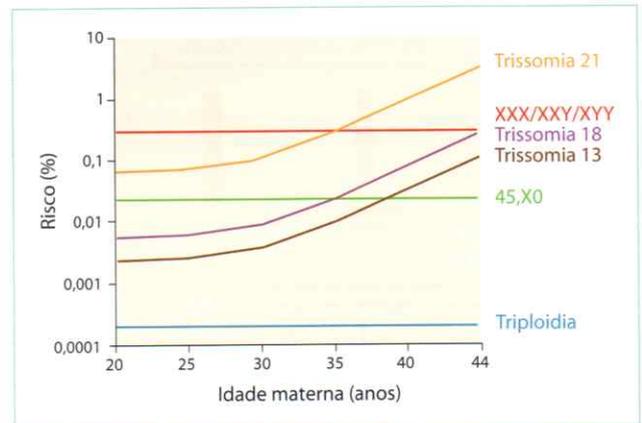


Figura 5. Risco de anomalias cromossômicas de acordo com a idade materna.

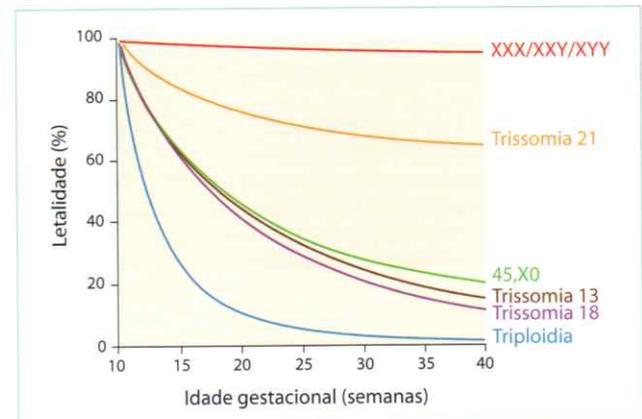


Figura 6. Letalidade das anomalias cromossômicas entre 10 e 40 semanas de gestação.

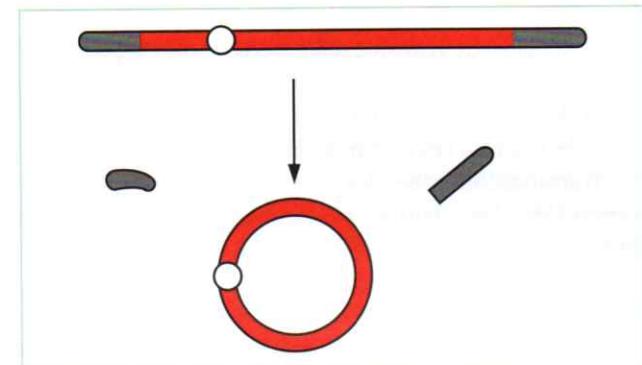


Figura 7. Anel cromossômico. As deleções terminais nos dois braços de um cromossomo podem dar origem a um cromossomo em anel se as extremidades livres fraturadas se soldarem. (Figura adaptada de Nussbaum et al.⁴²)

madas de “translocações robertsonianas” (rob) quando há uma fusão dos braços longos dos cromossomos acrocêntricos (cromossomos 13, 14, 15, 21 e 22). Isso pode ocorrer de forma heteróloga – entre cromossomos dife-

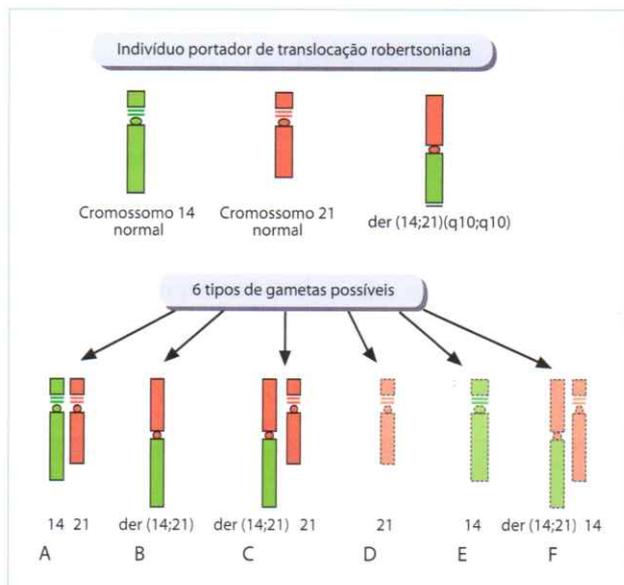


Figura 8. Exemplo de translocação robertsoniana envolvendo o braço longo do cromossomo 14 e do cromossomo 21 em indivíduo portador, resultando em: um gameta normal (A), um gameta com translocação balanceada (B), um gameta que dará origem a indivíduo com trissomia do 21 por translocação não balanceada (C) e três gametas com translocações não balanceadas letais (D, E e F). (Figura adaptada de Schrijver et al.)

rentes, como rob(14;21) – ou homóloga – entre o mesmo cromossomo, como rob(21;21). A forma heteróloga é a mais comum. A incidência da translocação robertsoniana é de aproximadamente 1 em 900 na população, sendo a mais comum a translocação que envolve os cromossomos 13 e 14. O número de cromossomos nos portadores de translocações robertsonianas balanceadas é 45, e não 46. Neste tipo de translocação, ocorre uma segregação anormal dos cromossomos envolvidos durante a meiose podendo levar à trissomia. Se a translocação for homóloga rob(21;21), o risco de trissomia 21 na prole é de 100%. Nas translocações robertsonianas heterólogas rob(14;21), o risco é de 15% quando a portadora é a mãe e de menos de 1% se o portador for o pai.

A translocação recíproca é herdada do pai ou da mãe ou por mutação, resultado de falha na meiose. Ocorrem rearranjos entre dois cromossomos diferentes quebrados e, em geral, não há perda de material genético. Os cromossomos rearranjados são denominados cromossomos derivados (der) e também podem ser balanceados ou não. A incidência da translocação recíproca na população é de 1 em 600. Na maioria dos casos, a translocação balanceada não traz repercussões clínicas ao portador. Entretanto, em situações mais raras, o ponto de quebra da translocação pode afetar determinado gene, levando a repercussões clínicas.

Algumas doenças são secundárias à microdeleção cromossômica e não podem ser diagnosticadas pela citogenética usual. Para detecção da microdeleção, é necessário o uso de técnicas de biologia molecular, como o FISH (*fluorescence in situ hybridization*). A Tabela IV lista uma série de doenças associadas à microdeleção que não são diagnosticadas por técnicas de citogenéticas tradicionais.^{33,39}

Heranças mendelianas (*single-gene disorders*)

Cada indivíduo tem aproximadamente 100 mil pares de genes ou “unidades de herança”, que estão alocados nos 23 pares de cromossomos. Cada par de cromossomos é herdado metade da mãe e metade do pai. As doenças do gene único (mendelianas) são causadas por mutação ou falha em um ou ambos os membros de um par de genes. Os genes podem ser dominantes (quando uma cópia anormal é suficiente para causar a doença, mesmo a outra sendo normal) ou recessivos (quando é necessário que as duas cópias sejam anormais para causar sintomas ou sinais da doença). As doenças causadas por falhas genéticas no cromossomo X são denominadas doenças ligadas ao cromossomo X. Se a falha genética ocorre em gene ligado ao X, homens desenvolvem a doença, enquanto mulheres são usualmente protegidas por uma segunda cópia normal.³³ As doenças ligadas ao X também podem ser dominantes (condrodisplasia punctata, por exemplo) ou recessivas (hidrocefalia ligada ao X, displasia espondiloepifisial tardia e alfatalasemia ligada ao X).

As doenças genéticas podem ser autossômicas dominantes ou recessivas (Tabelas V e VI).

Tabela IV. Síndromes associadas a microdeleção

Síndrome de Williams	del(7)(q11.23)
Síndrome de Langer-Giedion	del(8)(q24.11q24.13)
Síndrome de WAGR	del(11)(p13)
Síndrome Prader-Willi/síndrome de Angelman	del(15)(q11)
Síndrome Taybi-Rubinstein	del(16)(p13.3)
Síndrome de Miller-Dieker	del(17)(p13.3)
Síndrome de Smith-Magenis	del(17)(p11.2)
Síndrome de DiGeorge	del(22)(q11.22)
Síndrome velocardiofacial	del(22)(q11.22)
Síndrome de <i>cri du chat</i> (síndrome do miado do gato)	del(5)(p15.3)
Azoospermia	del(Y)(q11.23)

Tabela V. Características da doença autossômica dominante

Envolvimento de mais de uma geração
Homens e mulheres são afetados com frequência e gravidade iguais
Risco de 50% de transmissão da doença para filho ou filha
Pode ter expressividade diferente numa mesma família
Indivíduo dominante, mas sem manifestação da doença, é chamado de carreador não penetrante (portador)
Pode haver expressividade variável (indivíduos afetados na mesma família podem ter manifestações variáveis)

São exemplos de herança autossômica dominante: distrofia miotônica, neurofibromatose, osteogênese imperfeita dos tipos I e IV, rins policísticos do tipo adulto e acondroplasia. Têm herança autossômica recessiva as síndromes de Potter, Carpenter e Meckel-Gruber, a osteogênese imperfeita do tipo III, a epidermólise bolhosa letal e a maioria dos erros inatos do metabolismo.

Herança mitocondrial

As células dos mamíferos contêm mitocôndrias com seu DNA próprio. As mitocôndrias são herdadas pelo citoplasma do óvulo, de forma que os filhos somente herdam as mitocôndrias da mãe. Os oócitos contêm aproximadamente 100 mil mitocôndrias, enquanto o esperma, apenas 100. Algumas doenças são associadas com mutações no DNA mitocondrial. As mulheres com essas mutações transmitem-nas aos seus filhos, enquanto homens com as mesmas mutações não transmitem. A gravidade da doença em portadores de mutação mitocondrial é muito variada. Alguns exemplos de doença de herança mitocondrial são: retinopatia pigmentar, síndrome de Leigh e neuropatia óptica hereditária de Leber.³⁹

Erros inatos do metabolismo

A maioria dos erros inatos do metabolismo tem herança autossômica recessiva e resulta da ausência de uma determinada enzima, levando ao metabolismo incompleto de alguma proteína, açúcar ou lipídio. O aumento nos níveis de metabólitos intermediários é tóxico, o que provoca retardo mental e outras anormalidades. A fenilcetonúria é um exemplo de erro inato do metabolismo que cursa com redução da atividade da enzima fenilalanina redutase. Na forma homozigótica, ocorre uma incapacidade de metabolizar fenilalanina em tirosina. Os níveis elevados de fenilalanina causam retardo mental e hipopigmentação de cabelo, olhos e pele. A fenilcetonúria é rara, com incidência de 1:12.000 nascidos vivos brancos. O diagnóstico precoce dessa condição é importante, pela

Tabela VI. Características da doença autossômica recessiva

Um ou mais filhos afetados com pais não afetados
Frequentemente, apenas uma geração afetada, e o número de indivíduos fenotipicamente normais numa família é maior do que o de indivíduos afetados
Homens e mulheres afetados com mesma frequência e gravidade
Maior incidência em casos de consanguinidade
Pais com filhos afetados por herança autossômica recessiva têm chance de 25% de ter novo filho afetado
Dos irmãos, 50% podem ser fenotipicamente normais e portadores do gene recessivo

possibilidade de prevenção de suas consequências por meio da ingestão de alimentos livres de fenilalanina, que deve ser mantida por tempo indeterminado. No período preconcepcional e durante toda a gravidez, os indivíduos com diagnóstico de fenilcetonúria devem ser orientados sobre a restrição a dietas com fenilalanina. A fenilalanina atravessa a barreira placentária, e os níveis maternos elevados causam lesão ou perda fetal.^{20,22}

Herança multifatorial

Esse tipo de herança é caracterizado como um grande número de causas genéticas associadas ou não às ambientais. Há associação das duas causas, genética e ambiental, em que o fator genético determina a suscetibilidade, e o ambiental, a variação na expressão da doença. O risco de repetição de uma doença de herança multifatorial é menor que 5% quando os pais são normais e na família não existe nenhum outro afetado; se existem dois irmãos acometidos pelo defeito, o risco de o feto também ser afetado situa-se entre 5 e 10%; e se já existem três irmãos afetados, o risco para o feto é maior do que 10%.³⁸ A herança é chamada de poligênica quando ocorre combinação de vários genes sem influência de fatores ambientais. São características da herança multifatorial: acometimento de vários membros da família, o traço ser mais frequente em um dos sexos na família, recorrência maior na união consanguínea e risco de recorrência maior quando acomete mais de um membro familiar. São exemplos de doenças multifatoriais: defeitos abertos do tubo neural, defeitos cardíacos, hipertensão, intolerância a lactose, entre outros.⁴⁰

RASTREAMENTO EM DETERMINADOS GRUPOS ÉTNICOS

Em adultos, o rastreamento para doença de Tay-Sachs, alfalatassemia, betalatassemia e anemia falciforme

está indicado para identificar indivíduos heterozigotos para as doenças autossômicas recessivas com possibilidade de diagnóstico pré-natal. Nos Estados Unidos da América (EUA), a doença de Tay-Sachs, autossômica recessiva, tem uma prevalência aumentada entre judeus asquenazes (do hebraico *ashkenazim*, denota ascendência do leste europeu e da Europa central). O rastreamento dessa doença está indicado entre todos os casais de judeus e também quando apenas um dos dois é judeu. Também está indicado o rastreamento das doenças de Gaucher, Canavan, Nieman-Pick e de fibrose cística.¹² A probabilidade de um judeu asquenaze ser heterozigoto para uma das cinco condições autossômicas recessivas é de 1:7. Na doença de Tay-Sachs, o diagnóstico molecular e o enzimático têm a mesma eficácia.¹⁸

A detecção da forma heterozigota da betatalassemia entre italianos e gregos e da alfatalassemia entre filipinos e os nascidos no sudeste da Ásia é feita pela medida do volume corpuscular médio encontrado no hemograma. Valores acima de 80 fL excluem heterozigose para alfatalassemia e betatalassemia. Os valores abaixo de 80 fL são geralmente secundários à anemia ferropriva. Porém, essas populações requerem testes genéticos adicionais para afastar a hipótese de talassemia.

A doença falciforme é rastreada entre os africanos e seus descendentes e sua herança é autossômica recessiva. O diagnóstico confirmatório deve ser oferecido quando um dos pais do indivíduo estudado possui alguma das formas de anemia falciforme, e pode ser feito pela eletroforese de hemoglobina. O diagnóstico pré-natal deve ser feito por determinação do genótipo por análise molecular direta de material coletado por biópsia de vilosidades coriônicas ou em células presentes no líquido amniótico coletado por amniocentese.

Os genes para as doenças discutidas anteriormente já foram isolados e clonados. Entretanto, a heterogeneidade molecular é grande, com exceção da anemia falciforme.

A fibrose cística é rastreada na população americana. Seu gene está localizado no braço longo do cromossomo 7 e codifica a proteína denominada *cystic fibrosis conductance transmembrane regulator*. A expressão fenotípica da doença varia em função do tipo específico de mutação presente, a herança é autossômica recessiva. Aproximadamente 50% dos portadores de fibrose cística têm a mutação (F508), no entanto, nos demais 50% dos portadores, nenhuma mutação é detectada. É causada pela deleção do aminoácido 508, resultando em perda do resíduo da fenilalanina. Na população americana, 70% dos casos de fibrose cística são decorrentes da mutação F508. Essa dificuldade na detecção das mutações também se reflete no diagnóstico pré-natal, uma vez que a identificação do gene da fibrose cística no líquido amniótico

ainda não é possível para os casos que não envolvem a mutação do aminoácido 508 (DF508). O diagnóstico pré-natal foi implementado em 2001, com um painel das 25 mutações mais comuns nos EUA. Se as mutações F508 ou a R117H forem identificadas na primeira pesquisa, a amostra é então testada para outras mutações concomitantes (I506 V, I507 V, F508C e 5T/7T/9T). Um teste negativo inicial exclui a fibrose cística resultante das mutações F508 e R117H, reduzindo o risco, porém não eliminando completamente, de ser acometido pela fibrose cística. Dessa forma, quando apenas um dos pais tem a mutação identificada, a pesquisa no líquido amniótico apenas exclui a fibrose cística resultante dessa mutação. Diante de casais em que apenas um tem a mutação (DF508) identificada, o risco de ter um filho afetado é de 1:400.

A prevalência de portadores heterozigotos da fibrose cística entre judeus asquenazes e caucasianos não judeus é de 1:25 a 1:30. Em outros grupos étnicos (asiáticos, hispânicos e afro-americanos), a prevalência é menor. A taxa de detecção para a forma heterozigota chega a 88 a 94% entre os caucasianos e judeus asquenazes, enquanto nos outros grupos étnicos é de aproximadamente 70%.^{21,39}

DIAGNÓSTICO GENÉTICO PRÉ-NATAL

O diagnóstico genético pré-natal pode ser oferecido para casais com risco aumentado de doenças hereditárias. O material para análise pode ser obtido pela biópsia de vilosidades coriônicas, entre 11 e 14 semanas; no líquido amniótico a partir de 16 semanas, por meio da amniocentese; e no sangue fetal, por meio da cordocentese, a partir de 20 semanas. Pesquisas têm sido desenvolvidas com o propósito de obtenção de ácidos nucleicos fetais livres no plasma materno, como fonte de material fetal para o diagnóstico não invasivo, reduzindo assim os riscos de abortamento relacionados aos procedimentos invasivos na gestação (biópsia de vilosidades coriônicas, amniocentese ou cordocentese), que é de aproximadamente 1%.⁷

CONSANGUINIDADE

Dois indivíduos são considerados consanguíneos se tiverem pelo menos um ancestral em comum. A Tabela II descreve a porcentagem de genes compartilhados entre indivíduos de uma mesma família. A consanguinidade eleva o risco para doenças autossômicas recessivas ou multifatoriais. A Tabela VII demonstra o aumento do risco, em porcentagem, para essas doenças em filhos de casais com diferentes graus de consanguinidade, quando comparados ao grupo não consanguíneo.

Tabela VII. Risco adicional de doenças autossômicas recessivas em filhos de casais com diferentes graus de consanguinidade⁴³

Consanguinidade	Porcentagem
Irmãos, pai <i>versus</i> filha	32
Tio <i>versus</i> sobrinha	18
Primos duplos em primeiro grau	18
Meio-irmãos	18
Primos em primeiro grau	9
Tio <i>versus</i> meio-sobrinha	9
Primos em segundo grau	5
Primos em terceiro grau	2,5

PONTOS-CHAVE

- O aconselhamento genético é o processo em que pacientes e seus familiares com risco aumentado para determinada doença genética são orientados sobre as consequências da doença, a probabilidade de transmissão ou desenvolvimento da condição e os meios de prevenção e terapêutica.
- A história familiar é parte importante de uma consulta médica e um meio de identificação de condições genéticas na família.
- O heredograma é obrigatório na consulta de aconselhamento genético.
- A comunicação fácil é um dos princípios da consulta genética, e os mecanismos de defesa psicológica são comuns entre os indivíduos com risco para determinada condição genética.
- A frequência de malformações estruturais maiores nos recém-nascidos é de aproximadamente 3%.
- As variações fenotípicas normais ou anormais estão relacionadas a alterações cromossômicas, mendelianas, multifatoriais ou teratogênicas.
- A síndrome de Down (trissomia do cromossomo 21) é a principal trissomia da espécie humana, e sua prevalência aumenta com a idade materna.
- As doenças com herança mitocondrial sempre são de origem materna.
- Algumas raças ou populações têm risco aumentado para determinadas doenças: judeus asquenazes (doença de Tay-Sachs, fibrose cística), americanos (fibrose cística) e negros (anemia falciforme). Nesses casos, deve ser oferecido rastreamento pré-natal para identificação dos riscos de acometimento da prole.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Artigos de revisão

1. Aalfs CM, Smets EM, Haes JC, Leschot NJ. Prenatal genetic counselling in pregnancy: the importance of (early) timely referral. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001; 145(33): 1577-81.
2. Grantham JJ. Ethical issues and genetic counselling. *Contrib Nephrol* 1995; 115: 39-43.
3. Holzgreve W, Miny P. Genetic aspects of fetal disease. *Semin Perinatol* 1989; 13(4): 260-77.

4. Schrijver I, Zehnder JL, Cherry AM. Chromosomal translocations, deletions and inversions. Uptodate 19.2. Disponível em: http://www.uptodate.com/contents/chromosomal-translocations-deletions-and-inversions?source=search_result&selectedTitle=1%7E113. Acesso em: 15/07/2011.
5. Sheridan R, Llerena Jr. J, Matkins S, Debenham P, Cawood A, Bobrow M. Fertility in a male with trisomy 21. *J Med Genet* 1989; 26(5): 294-8.
6. Simpson JL, Rajkovic A. Ovarian differentiation and gonadal failure. *Am J Med Genet* 1999; 89(4): 186-200.
7. Wright CF, Burton H. The use of cell-free fetal nucleic acids in maternal blood for non invasive prenatal diagnosis. *Hum Reprod Update* 2009; 15(1): 139-51.

Artigos originais

8. Aalfs CM, Smets EM, Haes HC, Leschot NJ. Referral for genetic counselling during pregnancy: limited alertness and awareness about genetic risk factors among GPs. *Fam Pract* 2003; 20(2): 135-41.
9. Antonarakis SE. Parental origin of the extra chromosome in trisomy 21 as indicated by analysis of DNA polymorphisms. *Down Syndrome Collaborative Group. N Engl J Med* 1991; 324(13): 872-6.
10. Baty BJ, Blackburn BL, Carey JC. Natural history of trisomy 18 and trisomy 13: growth, physical assessment, medical histories, survival, and recurrence risk. *Am J Med Genet* 1994; 49(2): 175-88.
11. Baty BJ, Jorde LB, Blackburn BL, Carey JC. Natural history of trisomy 18 and trisomy 13: psychomotor development. *Am J Med Genet* 1994; 49(2): 189-94.
12. DeMarchi JM, Caskey CT, Richards CS. Population-specific screening by mutation analysis for diseases frequent in Ashkenazi Jews. *Hum Mutat* 1996; 8(2): 116-25.
13. Gordon JW. The morality of prenatal diagnosis. *Hum Reprod* 1995; 10(4): 767-8.
14. Harbison M, Hassold T, Kobryn C, Jacobs PA. Molecular studies of the parental origin and nature of human X isochromosomes. *Cytogenet Cell Genet* 1988; 47(4): 217-22.
15. Hassold T, Pettay D, Robinson A, Uchida I. Molecular studies of parental origin and mosaicism in 45,X conceptuses. *Hum Genet* 1992; 89(6): 647-52.
16. Hook EB. Rates of 47, +13 and 46 translocation D/13 Patau syndrome in live births and comparison with rates in fetal deaths and at amniocentesis. *Am J Hum Genet* 1980; 32(6): 849-58.
17. Hook EB, Woodburi DF, Akbriht SG. Rates of trisomy 18 in livebirths, stillbirths, and at amniocentesis. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1979; 15(5C): 81-93.
18. Kaback M, Lim-Steele J, Dabholkar D, Brown D, Levy N, Zeiger K. Tay-Sachs disease: carrier screening, prenatal diagnosis, and the molecular era – an international perspective, 1970 to 1993. *The International TSD Data Collection Network. Jama* 1993; 270(19): 2307-15.
19. Kerzin-Storror L, Wright C, Williamson PR et al. Comparison of genetic services with and without genetic registers: access and attitudes to genetic counselling services among relatives of genetic clinic patients. *J Med Genet* 2002; 39(12): e85.
20. Koch R, Hanley W, Levy H et al. The Maternal Phenylketonuria International Study: 1984-2002. *Pediatrics* 2003; 112(6 Pt 2): 1523-9.
21. Macek Jr. M, Mackova A, Hamosh A et al. Identification of common cystic fibrosis mutations in African-Americans with cystic fibrosis increases the detection rate to 75%. *Am J Hum Genet* 1997; 60(5): 1122-7.
22. Platt LD, Koch R, Hanley WB et al. The international study of pregnancy outcome in women with maternal phenylketonuria: report of a 12-year study. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182(2): 326-33.
23. Robinson A, Bender BG, Linden MG. Prognosis of prenatally diagnosed children with sex chromosome aneuploidy. *Am J Med Genet* 1992; 44(3): 365-8.
24. Robinson A, Bender BG, Linden MG, Salbenblatt JA. Sex chromosome aneuploidy. *Denver Prospective Study. Birth Defects Orig Artic Ser* 1990; 26(4): 59-115.
25. Scharrer S, Stengel-Rutkowski S, Rodewald-Rudescu A, Erdlen E, Zang KD. Reproduction in a female patient with Down's syndrome: case report of a 46,XY child showing slight phenotypical anomalies, born to a 47,XX, +21 mother. *Humangenetik* 1975; 26(3): 207-14.

26. Schinzel AA, Adelsberger PA, Binkert F, Basaran S, Antonarakis SE. No evidence for a paternal interchromosomal effect from analysis of the origin of nondisjunction in Down syndrome patients with concomitant familial chromosome rearrangements. *Am J Hum Genet* 1992; 50(2): 288-93.
27. Snijders RJ, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal-translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. Fetal Medicine Foundation First Trimester Screening Group. *Lancet* 1998; 352(9125): 343-6.
28. Snijders RJ, Sebire NJ, Nicolaides KH. Maternal age and gestational age-specific risk for chromosomal defects. *Fetal Diagn Ther* 1995; 10(6): 356-67.
29. Snijders RJ, Sundberg K, Holzgreve W, Henry G, Nicolaides KH. Maternal age and gestation-specific risk for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 13(3): 167-70.
30. Tabor A, Philip J, Madsen M, Bang J, Obel EB, Norgaard-Pedersen B. Randomised controlled trial of genetic amniocentesis in 4606 low-risk women. *Lancet* 1986; 1(8493): 1287-93.
31. Wright C, Kerzin-Storarr L, Williamson PR et al. Comparison of genetic services with and without genetic registers: knowledge, adjustment, and attitudes about genetic counselling among probands referred to three genetic clinics. *J Med Genet* 2002; 39(12): e84.
32. Zuhlke C, Thies U, Braulke I, Reis A, Schirren C. Down syndrome and male fertility: PCR-derived fingerprinting, serological and andrological investigations. *Clin Genet* 1994; 46(4): 324-6.

Diretrizes

33. Bennett RL, Steinhaus KA, Uhrich SB et al. Recommendations for standardized human pedigree nomenclature. Pedigree Standardization Task Force of the National Society of Genetic Counselors. *Am J Hum Genet* 1995; 56(3): 745-52.

34. Carey JC. Health supervision and anticipatory guidance for children with genetic disorders (including specific recommendations for trisomy 21, trisomy 18, and neurofibromatosis I). *Pediatr Clin North Am* 1992; 39(1): 25-53.
35. Saenger P, Wikland KA, Conway GS et al. Recommendations for the diagnosis and management of Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(7): 3061-9.

Editoriais e cartas ao editor

36. Nicolaides KH, Sebire NJ, Snijders RJ, Johnson S. Down's syndrome screening in the UK. *Lancet* 1996; 347(9005): 906-7.

Livros

37. Armbruster de Moraes E. Aconselhamento genético. In: Zugaib M, Brizot ML, Bunduki V, editores. *Medicina fetal*. 2ª ed. São Paulo: Atheneu, 1997. p. 24-32.
38. Armbruster de Moraes E. Doenças genéticas não ligadas a aberrações cromossômicas. In: Zugaib M, Pedreira DAL, Bunduki V, editores. *Medicina fetal*. São Paulo: Atheneu, 1997.
39. Bonthron DFD, Porteous M, Trainer A. *Clinical genetics: a case-based approach*. London: WB Saunders, 1998.
40. Cunningham FG, Leveno K, Bloom SL, Hauth JC, Gilstrap III LC, Wenstrom KD, editors. *Williams obstetrics*. 22ª ed. New York: McGraw-Hill, 2005.
41. Jones KL. *Smith's recognizable patterns of human malformation*. 5ª ed. Philadelphia: WB Saunders, 1997.
42. Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. *Principles of clinical cytogenetics*. In: Thompson & Thompson genetics in medicine. 7ª ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2007. p. 59-87.
43. Pinto Jr. WBB. Aspectos genéticos: identificação de famílias e gestantes sob risco de gerar crianças com alterações genéticas. In: Neme B, editor. *Obstetrícia básica*. 3ª ed. São Paulo: Sarvier, 2005. p. 1243-59.