

Padrões de Herança Monogênica

No Cap. 1, as três principais categorias de distúrbios genéticos, monogênicos, cromossômicos e complexos, foram citadas e resumidamente caracterizadas. Na primeira seção deste capítulo, os padrões típicos de transmissão dos distúrbios monogênicos serão discutidos em maiores detalhes. A ênfase está nos mecanismos genéticos e moleculares pelos quais as mutações nos genes resultam em padrões de herança recessiva, dominante e ligada ao X. Na seção seguinte, descreveremos como o *imprinting* gênico e o mosaicismismo podem alterar ou obscurecer padrões de herança tipicamente monogênicos.

As características monogênicas em geral são chamadas de **mendelianas**, pois, assim como as características das ervilhas estudadas por Gregor Mendel, elas ocorrem em média em proporções fixas entre a prole de tipos específicos de reprodução. Os fenótipos monogênicos conhecidos até agora estão citados na referência clássica de Victor A. McKusick, *Mendelian Inheritance in Man* (12.^a edição, 1998), que tem sido indispensável aos geneticistas médicos por décadas. A versão *online* do *Mendelian Inheritance in Man* (OMIM) é continuamente atualizada e está disponível na World Wide Web. OMIM cita mais de 9.300 genes, dos quais mais de 1.400 são loci gênicos estabelecidos nos quais as mutações estão associadas a um distúrbio clinicamente significativo. Assim, dos cerca de 50.000 genes humanos, mais de 3% já foram identificados como genes que contribuem de modo importante para doenças humanas. Estes 3% provavelmente são uma subestimativa. O ritmo de descoberta de novos genes é veloz e parece certo que se acelerará devido aos esforços internacionais dedicados ao mapeamento e ao seqüenciamento de todo o genoma humano e os genes expressos em tecidos humanos diferenciados.

Os distúrbios monogênicos são primariamente, mas de modo algum exclusivamente, distúrbios da faixa de idade pediátrica. Menos de 10% manifestam-se após a puberdade e apenas 1% ocorre após o final do período reprodutivo. Embora individualmente raros, como um grupo são responsáveis por uma proporção significativa de doenças e mortes na infância. Em um estudo populacional de mais de 1 milhão de nativos, a incidência de graves distúrbios monogênicos foi estimada como sendo de 0,36%; entre crianças hospitalizadas, de 6% a 8% são tidas como tendo distúrbios monogênicos.

TERMINOLOGIA

Muito embora os princípios da genética médica sejam relativamente fáceis de entender, a terminologia não-familiar pode tor-

nar o assunto a princípio inacessível. Para auxiliar o problema de linguagem, revisamos alguns termos e introduzimos outros que não foram previamente definidos.

A variação herdada no genoma é a pedra angular da genética humana e médica. Como introduzido no Cap. 2, as variantes alternativas da informação genética em um determinado locus são chamadas de **alelos**. Para muitos genes, há uma única versão que prevalece, presente na maioria das pessoas, que os geneticistas chamam de alelo normal ou **tipo selvagem**. As outras versões do gene são os alelos **mutantes**, que diferem do alelo selvagem por **mutação**, uma mudança permanente na seqüência de nucleotídeos ou disposição do DNA. Se existirem pelo menos dois alelos relativamente comuns do locus na população, o locus é dito como exibindo um **polimorfismo** (literalmente “muitas formas”), como será discutido em detalhes nos capítulos subseqüentes. Além de um alelo normal ou dos alelos polimórficos comuns, os loci também podem ter um ou mais alelos variantes raros. Alguns destes alelos raros foram originalmente identificados porque causam doenças genéticas, enquanto outros não são significativos para a saúde.

O **genótipo** de uma pessoa é o conjunto de alelos que constitui sua composição genética, seja coletivamente em todos os loci ou, mais tipicamente, em um único locus. Em contraste, o **fenótipo** é a expressão observável de um genótipo como uma característica morfológica, clínica, bioquímica ou molecular. É lógico que um fenótipo pode ser normal ou anormal em um determinado indivíduo, mas neste livro, que destaca os distúrbios de significado médico, enfocaremos os fenótipos anormais, isto é, os distúrbios genéticos.

Um **distúrbio monogênico** é aquele determinado pelos alelos em um único locus. Um alelo variante, que surge por mutação em algum momento do passado recente ou remoto e em geral é relativamente raro, substitui um alelo selvagem em um ou em ambos os cromossomos. Quando uma pessoa tem um par de alelos idênticos, ela é dita como sendo **homozigota** (um **homozigoto**). Quando os alelos são diferentes, ela é **heterozigota** (um **heterozigoto**, portador). O termo **heterozigoto composto** é usado para descrever um genótipo no qual estão presentes dois alelos mutantes diferentes do mesmo gene em vez de um normal e um mutante. Estes termos (homozigoto, heterozigoto e heterozigoto composto) podem ser aplicados a pessoas ou a um genótipo. O termo **mutação** é usado em

genét
nova
famí
doen
desig
giran
O
drão
trans
sobre
a for
uma
men
tico
pósi
fami
da d
ou u
ter r
font
fam
nela
tes
prol
sob
prir
núm
no l

genética médica com dois sentidos: às vezes, para indicar uma nova mudança genética que antes não era conhecida em uma família e, às vezes, apenas para indicar um alelo causador de doença. Mutação e mutante, entretanto, não são usados para designar seres humanos que tenham alelos mutantes que surgiram por mutação.

Os distúrbios monogênicos são caracterizados por seu padrão de transmissão nas famílias. Para estabelecer o padrão de transmissão, em geral a primeira etapa é obter informações sobre a história familiar do paciente e resumir os detalhes sob a forma de um **heredograma**, uma representação gráfica de uma árvore genealógica, usando símbolos padrão (Fig. 5.1). O membro por meio do qual uma família com um distúrbio genético é inicialmente avaliada é o **probando** (sinônimo de **propósito** ou **caso-índice**), se ele for afetado. A pessoa que leva a família para a avaliação de um consultor de genética é chamada de **consulente**. O consulente pode ser uma pessoa afetada ou um parente não-afetado de um probando. Uma família pode ter mais de um probando, se avaliada por meio de mais de uma fonte. Irmãos e irmãs de uma família formam uma **prole**. A família ampliada, ou seja, considerada como todos os membros nela incluídos, é chamada de **parentesco** (Fig. 5.2). Os parentes são classificados como de **primeiro grau** (pais, irmãos e prole do probando); **segundo grau** (avós e netos, tios e tias, sobrinhos, sobrinhas e meio-irmãos); **terceiro grau** (p. ex., primos em primeiro grau) e assim por diante, dependendo do número de etapas (em outras palavras, o número de meioses) no heredograma entre os dois parentes. A prole de primos em

primeiro grau são primos em segundo grau, e um filho é um primo germano de seus primos em primeiro grau. Os casais que têm um ou mais ancestrais em comum são **consangüíneos**. Se só houver um membro afetado em uma família, ele ou ela será um caso **isolado**, ou se o distúrbio for determinado como sendo causado por uma nova mutação no propósito, um caso **esporádico** (ver Fig. 5.2).

DISTÚRBIOS GENÉTICOS COM HERANÇA MENDELIANA CLÁSSICA

Os padrões apresentados pelos distúrbios monogênicos nos heredogramas dependem principalmente de dois fatores: (1) o local cromossômico do locus gênico, que pode ser **autossômico** (situado em um autossomo) ou **ligado ao X** (situado no cromossomo X), e (2) se o fenótipo é **dominante** (expresso quando apenas um cromossomo de um par porta o alelo mutante, a despeito de haver um alelo normal no outro cromossomo do par) ou **recessivo** (expresso apenas quando ambos os cromossomos de um par portam o alelo mutante). Assim, existem quatro padrões básicos de herança monogênica:

	Dominante	Recessivo
Autossômico	Autossômico dominante	Autossômico recessivo
Ligado ao X	Dominante ligado ao X	Recessivo ligado ao X

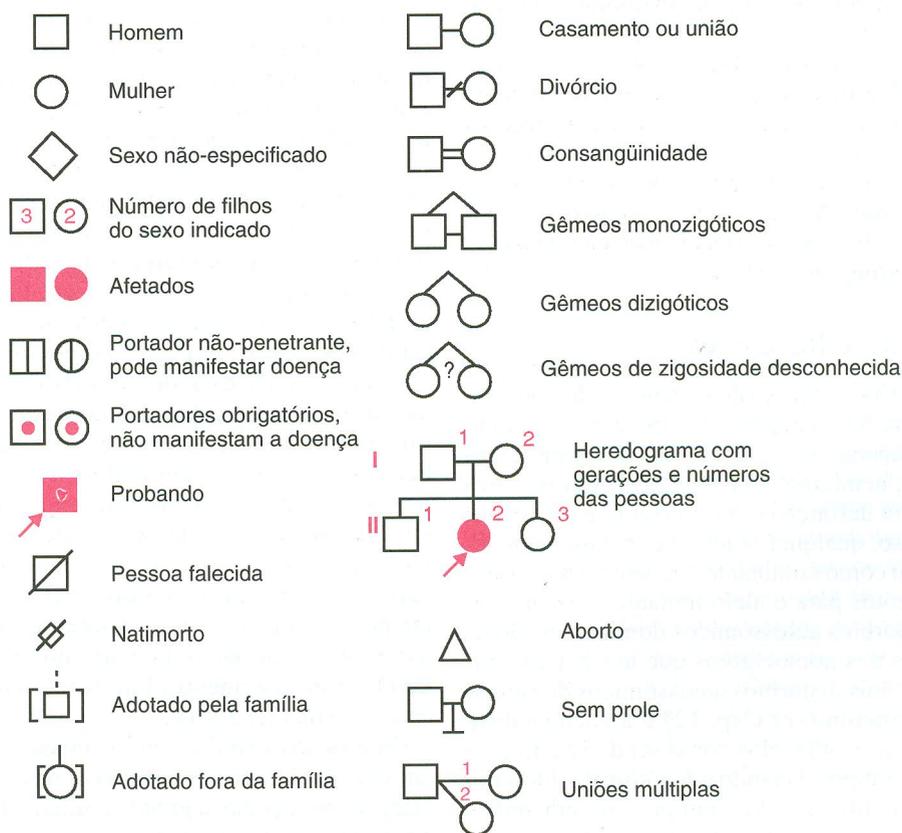


Fig. 5.1 Símbolos comumente usados nos heredogramas. Embora não exista um sistema uniforme de notação de heredogramas, os símbolos usados aqui estão de acordo com as recentes recomendações feitas por profissionais no campo da informação genética (De Bennett R. L., Steinhaus K. A., Uhrich S. B. et al. (1995) Recommendations for standardized pedigree nomenclature. J Genet Counsel 4:267-279.)

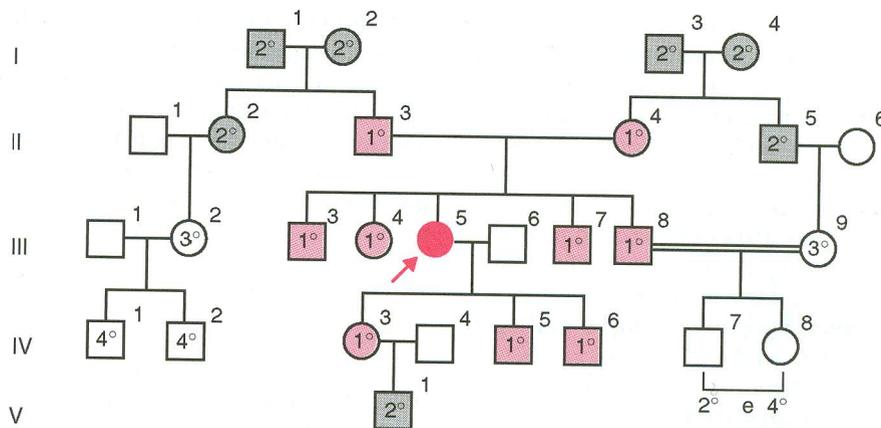


Fig. 5.2 Parentesco em um heredograma. A seta indica a **probanda**, III-5, que representa um **caso isolado** de um distúrbio genético. Ela tem quatro **irmãos**, III-3, III-4, III-7 e III-8. Seu parceiro/marido é III-6, e eles têm três filhos (sua prole **F1**). A probanda tem nove parentes em **primeiro grau** (seus pais, irmãos e prole), nove parentes em **segundo grau** (avós, tios/tias, sobrinhos/sobrinhas, netos), dois parentes de **terceiro grau** (primos em primeiro grau) e quatro parentes em **quarto grau** (primos germanos). IV-3, IV-5 e IV-6 são **primos em segundo grau** de IV-1 e IV-2. IV-7 e IV-8, cujos genitores são **consangüíneos**, são duplamente aparentados à probanda: parentes em segundo grau por seu pai e em quarto grau por sua mãe.

Herança Autossômica e Ligada ao X

A distinção entre herança autossômica e ligada ao X é óbvia, pois depende apenas da localização cromossômica do gene. A expressão clínica de um gene anormal também depende de ele ser autossômico ou ligado ao X. Existem duas considerações, que serão discutidas em maiores detalhes mais adiante: (1) Os homens têm apenas um X e, portanto, são ditos **hemizigotos** com relação aos genes ligados ao X em vez de homocigotos ou heterocigotos. Os homens 46,XY nunca são heterocigotos para características ligadas ao X. (2) Para compensar o complemento duplo de genes ligados ao X nas mulheres, os alelos para a maioria dos genes ligados ao X são expressos por apenas um dos dois cromossomos X em qualquer célula determinada de uma mulher (ver **inativação do cromossomo X**, mais adiante), enquanto ambos os alelos da maioria dos loci autossômicos, mas não de todos, estão ativos (ver **imprinting**, mais adiante).

Herança Dominante e Recessiva

Por definição, um fenótipo expresso do mesmo modo tanto em homocigotos quanto em heterocigotos é dominante, enquanto um fenótipo expresso apenas em homocigotos (ou, para características ligadas ao X, hemizigotos) é recessivo. Em genética médica, entretanto, esta definição é muito rígida para ser útil na prática. Em vez disso, qualquer fenótipo expresso em heterocigotos é classificado como dominante, tenham ou não os heterocigotos e homocigotos para o alelo mutante o mesmo fenótipo. De fato, os distúrbios autossômicos dominantes são tipicamente mais graves nos homocigotos que nos heterocigotos, e até agora apenas dois distúrbios autossômicos dominantes, a doença de Huntington (ver Cap. 12) e a adenomatose endócrina múltipla I, são conhecidos como sendo igualmente graves em ambos os genótipos. Quando o fenótipo devido a um genótipo heterocigoto é diferente do fenótipo visto em ambos os genótipos homocigotos e sua gravidade é intermediária a eles, o fenótipo pode ser descrito mais precisamente como sendo **incompletamente dominante**. Se a expressão de cada alelo puder ser detectada mesmo na presença do outro, os dois alelos serão chamados de **co-dominantes**.

Estritamente falando, é o fenótipo, e não o alelo, que é dominante ou recessivo. Entretanto, os alelos em geral são classificados como dominantes ou recessivos com base no fato de causarem uma mudança no fenótipo quando no estado heterocigoto ou homocigoto, respectivamente, e assim os termos “gene ou alelo dominante” e “gene ou alelo recessivo” são amplamente, embora de modo impróprio, usados.

A distinção entre herança dominante e recessiva não é absoluta. É uma designação arbitrária, baseada em fenótipos clínicos, que pode não ter significado no nível da ação gênica. Embora um fenótipo recessivo seja definido como sendo clinicamente indetectável em heterocigotos, muitas características classificadas como recessivas têm manifestações no heterocigoto quando examinadas no nível celular, bioquímico ou molecular. Por exemplo, o distúrbio bem conhecido de hemoglobina, a **anemia falciforme**, é herdado como uma doença autossômica recessiva (ver Cap. 11 para maior discussão). Os pacientes com a doença são homocigotos para um alelo defeituoso no locus de β -globina e, conseqüentemente, produzem a hemoglobina anormal S (Hb S) em vez da hemoglobina adulta normal A (Hb A) em suas hemácias, que se tornam falcêmicas sob condições de baixa tensão de oxigênio. Os heterocigotos produzem tanto Hb A quanto Hb S, uma proporção de suas hemácias apresenta o fenômeno falcêmico e eles têm anemia branda. Assim, no nível de síntese de hemoglobina, o alelo normal de β -globina e o alelo defeituoso são expressos como alelos co-dominantes; no nível de funcionamento fisiológico, o alelo normal é incompletamente dominante (e o alelo anormal é incompletamente recessivo). No nível clínico, a anemia falciforme comporta-se como uma característica recessiva.

Muitos dos distúrbios autossômicos recessivos descritos hoje em dia são defeitos enzimáticos, nos quais parece haver uma margem de segurança grande o suficiente para permitir o funcionamento normal dos heterocigotos, muito embora apenas um de um par de alelos seja totalmente funcional e o outro (anormal) seja defeituoso ou não-funcional. Em contraste, nos distúrbios autossômicos dominantes, a doença ocorre a despeito da presença do produto gênico normal feito a partir do alelo normal

restante. De um modo geral, existem pelo menos quatro situações diferentes nas quais uma cópia normal do gene não é suficiente para evitar a doença:

1. A fisiologia normal requer mais de 50% do produto gênico totalmente ativo para evitar a doença. Não há margem de segurança grande o suficiente para permitir o funcionamento normal em heterozigotos, muito embora apenas um de um par de alelos seja totalmente funcional. Quando a perda de metade da atividade normal de uma proteína causa a doença, a situação é chamada de **haploinsuficiência**. Demonstrou-se que a haploinsuficiência ocorre em mutações nos genes que codificam alguns fatores de transcrição, proteínas estruturais e receptores de superfície celular.
2. Ao contrário de uma simples deficiência ou disfunção do produto proteico, uma proteína anormal pode ser sintetizada, causando um fenótipo anormal por interferir no funcionamento do produto do alelo normal (**efeito negativo dominante**), como é visto nas mutações do colágeno na osteogênese imperfeita (“doença dos ossos quebradiços”) (ver Cap. 12).
3. A proteína mutante pode estar acentuada em uma ou mais de suas propriedades normais por meio de uma mutação (**simples ganho de função**), como na condição do nanismo acondroplásico, ou tornar-se tóxica para a célula pela aquisição de uma propriedade, como na doença de Huntington (ver Cap. 12).
4. Uma disfunção herdada de uma cópia de alguns genes autossômicos pode resultar em herodogramas com cânceres de herança dominante (p. ex., retinoblastoma; ver Cap. 16). A perda aleatória do outro alelo normal, mesmo se um evento extremamente raro ocorrer em apenas algumas células, elimina ambas as cópias do gene nas células e torna-as cancerosas. Assim, embora a predisposição ao câncer seja herdada de modo dominante, as mutações que levam ao câncer são recessivas em nível celular, pois ambas as cópias do gene devem estar disfuncionais para que o câncer se desenvolva.

Em resumo, a distinção entre um alelo dominante e um recessivo mutante é na verdade uma só: nos heterozigotos, com um alelo normal e um mutante, a metade da quantidade normal do produto gênico do alelo normal é suficiente para efetuar uma determinada função? Se a resposta for sim, o alelo mutante (e seu distúrbio associado) será chamado de recessivo. Se o alelo mutante causar a doença, a despeito de haver um alelo selvagem funcionando normalmente, a resposta será não, e o alelo (e a doença) será chamado de dominante.

Outros Padrões de Heredograma

Às vezes um padrão de heredograma simula um padrão monogênico, muito embora o distúrbio não tenha uma base monogênica. Deste modo é fácil se confundir por efeitos teratogênicos; por alguns tipos de distúrbios cromossômicos herdados, tais como translocações balanceadas ou microdeleções que causam raras **síndromes de genes contíguos** (ou **síndromes de microdeleção**), nas quais há uma deleção de múltiplos genes em loci proximamente ligados (ver Cap. 10); ou por exposições ambientais compartilhadas pelos membros familiares. Os distúrbios monogênicos herdados em geral podem ser diferenciados dos outros tipos de distúrbios familiares por suas taxas de segregação tipicamente mendelianas nas famílias. A confirmação de que uma doença deve-se a mutações em um único gene eventualmente

pode requerer a demonstração de defeitos no nível do produto gênico ou do gene.

Muitos pacientes com distúrbios genéticos não têm parentes afetados de modo similar, mas ainda pode ser possível reconhecer que o distúrbio é genético. Em função de uma marcante semelhança de fenótipo entre famílias diferentes com o mesmo defeito, padrões bem estabelecidos de herança em outras famílias com o mesmo distúrbio em geral podem ser usados como base para o diagnóstico e a consulta, mesmo se o paciente for um caso isolado na família.

Idade de Início e Outros Fatores que Afetam os Padrões de Heredogramas

IDADE DE INÍCIO

Nem todos os distúrbios genéticos são congênitos. Muitos só se expressam mais tarde na vida, alguns em uma idade característica e outros em idades variáveis. Como os termos “genético” e “congênito” são freqüentemente confundidos, é importante ter em mente que um distúrbio genético é aquele que é determinado pelos genes, enquanto um distúrbio congênito é meramente um que esteja presente ao nascimento, que pode ou não ter uma base genética.

Muitos distúrbios genéticos desenvolvem-se na fase pré-natal e, assim, são tanto genéticos quanto congênitos. Fenótipos dismórficos de muitos tipos originam-se durante o desenvolvimento e são reconhecidos ao nascimento (ou mesmo no período pré-natal, em alguns casos, por ultra-sonografia; ver Cap. 18) como “defeitos de nascimento”. Alguns distúrbios genéticos podem ser letais na vida pré-natal. Outros são expressos tão logo a criança começa sua vida independente. Outros, ainda, aparecem mais tarde ou têm seu aparecimento clínico em uma variedade de idades, desde o nascimento até os anos pós-reprodutivos.

OUTROS FATORES QUE AFETAM OS PADRÕES DE HEREDOGRAMA

Embora como regra geral os heredogramas de distúrbios monogênicos possam ser prontamente classificados como autossômicos ou ligados aos X e como dominantes ou recessivos, o padrão de herança de um heredograma individual pode ser obscurecido por vários outros fatores que podem dificultar a interpretação do modo de herança. A segregação dos genes dos genitores para seus filhos por meio dos gametas é um processo aleatório e, especialmente com o pequeno tamanho típico da maioria das famílias dos países desenvolvidos de hoje em dia, o paciente pode ser o único membro afetado. O padrão de herança, se houver, pode não ser imediatamente aparente. Alguns outros pontos a ter em mente são os seguintes: uma mutação nova não é uma causa infreqüente de doença dominante e ligada ao X; as dificuldades diagnósticas podem ocorrer em função de uma expressão ausente ou variável do gene envolvido; outros genes e fatores ambientais podem afetar a expressão do gene; pessoas com alguns genótipos podem não sobreviver até o nascimento; pode estar faltando uma informação precisa sobre a presença do distúrbio em parentes ou sobre as relações familiares.

Heterogeneidade Genética

Quando um distúrbio genético que parece ser uma entidade única é mais bem estudado, com freqüência descobre-se que ele é

geneticamente heterogêneo. Isto é, inclui vários fenótipos que são similares, mas que de fato são determinados por genótipos diferentes. A heterogeneidade genética pode ser o resultado de mutações diferentes no mesmo locus (**heterogeneidade alélica**), de mutações em loci diferentes (**heterogeneidade de locus**), ou de ambos. O reconhecimento da heterogeneidade genética é um aspecto importante do diagnóstico clínico e da consulta genética (ver Cap. 12, Quadro 12.2).

HERETOGENEIDADE DE LOCUS

Para muitos fenótipos, apenas a análise dos heredogramas tem sido suficiente para demonstrar a heterogeneidade genética. Por exemplo, a **retinite pigmentosa**, uma causa comum de prejuízo visual causada por degeneração de fotorreceptor associada à distribuição anormal de pigmento na retina, há muito tem sido conhecida como um distúrbio que ocorre nas formas autossômica dominante, autossômica recessiva e ligada ao X. Nos últimos anos, demonstrou-se que a heterogeneidade é mais ampla. A análise de DNA demonstrou que há uma probabilidade de pelo menos 3 formas ligadas ao X, 12 formas autossômicas dominantes e 5 formas autossômicas recessivas de retinite pigmentosa que não estão associadas e outras anomalias fenotípicas. Se incluirmos os distúrbios nos quais a retinite pigmentosa é encontrada em conjunto com outros defeitos, tais como retardo mental ou surdez, o número de doenças genéticas diferentes que manifestam retinite pigmentosa ficará bem acima de 30! A **síndrome de Ehlers-Danlos**, na qual a pele e outros tecidos conjuntivos podem ser excessivamente elásticos ou frágeis devido a um defeito subjacente da estrutura do colágeno, também pode ser autossômica dominante, autossômica recessiva ou ligada ao X, e a análise em níveis clínicos e moleculares mostraram que existem mais de 10 loci diferentes associados ao distúrbio.

HERETOGENEIDADE ALÉLICA

A heterogeneidade alélica é uma causa importante de variação clínica. Muitos loci possuem mais de um alelo mutante. De fato, em um determinado locus pode haver algumas ou muitas mutações. Às vezes estas mutações diferentes resultam em distúrbios clinicamente indistinguíveis ou bastante similares. Em outros casos, alelos mutantes diferentes no mesmo locus resultam em apresentações clínicas bem diferentes. Por exemplo, algumas mutações no gene *RET*, que codifica um receptor de tirosina cinase, pode causar uma insuficiência predominantemente herdada de desenvolvimento dos gâ-

lios colônicos, levando a uma motilidade colônica defeituosa e uma grave constipação crônica (**doença de Hirschsprung**) (ver Cap. 15), enquanto outras mutações no mesmo gene resultam em câncer de herança dominante da tireóide e das glândulas supra-renais (**neoplasia endócrina múltipla tipos IIa e IIb**) (ver Cap. 16). Um terceiro grupo de mutações em *RET* causa tanto doença de Hirschsprung quanto neoplasia endócrina múltipla nas mesmas pessoas.

A menos que tenha genitores consanguíneos, a maioria das pessoas com distúrbios autossômicos recessivos tem mais probabilidade de ter genótipos compostos do que verdadeiramente homocigotos, embora para a maioria das finalidades estas pessoas em geral ainda sejam chamadas de homocigotas, se tiverem um par de alelos anormais em um locus. Como combinações alélicas diferentes podem ter conseqüências clínicas um tanto diferentes, os clínicos devem estar cientes da heterogeneidade alélica como uma possível explicação para a variabilidade entre pacientes considerados como portadores da mesma doença.

HERANÇA AUTOSSÔMICA RECESSIVA

Começaremos com os fenótipos autossômicos recessivos porque, embora sejam menos comuns que os autossômicos dominantes, seu padrão de herança e mecanismo de doença em geral são mais bem compreendidos em termos moleculares. Como foi discutido na seção anterior, a doença autossômica recessiva ocorre apenas nos homocigotos, pessoas com dois alelos mutantes e nenhum alelo normal, porque nestas doenças uma cópia do gene normal em um heterocigoto é capaz de compensar o alelo mutante e evitar que a doença ocorra. Como uma pessoa herda apenas um dos dois alelos em um locus de um genitor, os homocigotos devem herdar um alelo mutante de cada genitor (bloqueando a nova mutação rara). Um heredograma típico ilustrando a herança autossômica recessiva é mostrado na Fig. 5.3. Ambos os genitores de uma pessoa afetada são heterocigotos (**portadores**). O risco de cada um de seus filhos receber um alelo recessivo é de 50% de cada genitor e, portanto, a chance de herdar dois alelos recessivos e ser afetado é de $1/2 \times 1/2$ ou 1 em 4. O probando pode ser o único membro da família afetado, mas se outros forem afetados, eles em geral estarão entre seus irmãos e não em outra parte da família, a menos que a família seja altamente endogâmica.

Embora qualquer reprodução na qual cada genitor tenha pelo menos um alelo recessivo possa produzir prole homocigota afe-

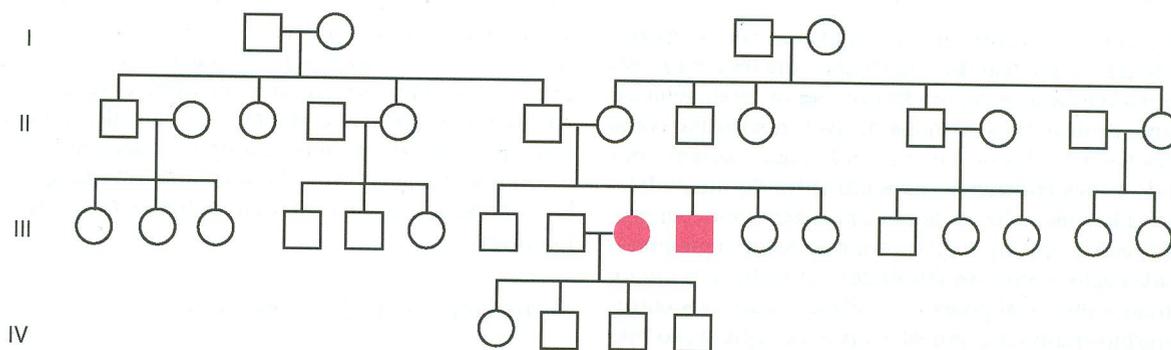


Fig. 5.3 Heredograma típico mostrando herança autossômica recessiva.

tada, o mais comum é a reprodução de dois portadores não-afetados. Os três tipos de reprodução, com o risco para a prole em cada caso, são mostrados aqui. O alelo recessivo mutante é simbolizado por r e seu alelo dominante normal, por R .

Genitores	Risco para a Prole
Portador \times portador: $R/r \times R/r$	1/4 R/R , 1/2 R/r , 1/4 r/r 3/4 não-afetados, 1/4 afetados
Portador \times afetado: $R/r \times r/r$	1/2 R/r , 1/2 r/r 1/2 não-afetados, 1/2 afetados
Afetado \times afetado: $r/r \times r/r$	Só r/r Todos afetados

Freqüência Gênica e Freqüência de Portadores

Os portadores de genes autossômicos recessivos não são clinicamente reconhecíveis, mas são muito mais comuns que os homozigotos afetados. O alelo mutante responsável por um distúrbio recessivo em geral é raro e, portanto, a chance de que uma pessoa tenha duas cópias de um alelo raro mutante é muito menor do que a chance de que ela herde um alelo normal e um mutante. (Discutiremos como calcular as freqüências reais de portadores e da doença no Cap. 7.) Como um distúrbio autossômico recessivo deve ser herdado de *ambos os genitores*, o risco de que qualquer portador tenha um filho afetado depende, em parte, da chance de que seu cônjuge também seja portador da condição. Assim, conhecer a freqüência de portadores de uma doença é clinicamente importante para a consulta genética.

O distúrbio autossômico recessivo mais comum em crianças caucasianas é a **fibrose cística (CF)** (ver Cap. 12). A CF é desconhecida nas populações asiáticas e é relativamente rara nas populações afro-americanas, mas nas populações caucasianas cerca de 1 criança em 2.000 tem dois alelos CF mutantes e tem a doença. A freqüência de portadores pode ser calculada como sendo de aproximadamente 1/22 (ver Cap. 7). Em uma população de 2.000 caucasianos, então, espera-se um paciente com CF, 90 portadores não-afetados da mutação CF e 1.909 homozigotos normais. Como um paciente tem dois alelos CF e um portador só tem um, 90/92 (cerca de 98%) de todos os genes CF nesta população de 2.000 indivíduos estão escondidos nos portadores (que em geral não sabem disso) e apenas 2% estão nos pacientes.

Consangüinidade e Endogamia

Como já foi discutido, a grande maioria dos alelos mutantes responsáveis pelos distúrbios autossômicos recessivos está nos portadores e não nos homozigotos. Os alelos mutantes podem ser transmitidos nas famílias por várias gerações sem que nunca apareçam na forma homozigota. A presença de tais genes recessivos escondidos não é revelada, a menos que o portador se case com outro portador do alelo mutante no mesmo locus e ambos os alelos deletérios sejam herdados por uma criança. Sabemos, por estudos da prole de reproduções incestuosas, que todos nós temos pelo menos de oito a dez alelos mutantes para distúrbios autossômicos recessivos bem conhecidos e facilmente reconhecíveis. O número total de mutações gênicas deletérias recessivas portadas por uma pessoa certamente é maior que esta estimativa mínima.

CONSANGÜINIDADE

A chance de que ambos os genitores sejam portadores de um alelo mutante no mesmo locus aumentará substancialmente se os genitores forem parentes e cada um tiver herdado o alelo mutante a partir de um ancestral comum, uma situação chamada de **consangüinidade**. A consangüinidade dos genitores de um paciente com um distúrbio genético é uma forte evidência (embora não uma prova) de herança autossômica recessiva desta condição. Por exemplo, o distúrbio no heredograma da Fig. 5.4 provavelmente é de uma característica autossômica recessiva, muito embora outras informações no heredograma possam parecer insuficientes para estabelecer este padrão de herança. Mesmo que os genitores considerem-se não-aparentados, eles podem ter um ancestral comum nas últimas gerações, especialmente se forem de origem étnica ou geográfica similar próxima. Assim, ao colher uma história familiar, é importante perguntar sobre a consangüinidade e a origem.

Embora na maioria das populações das sociedades ocidentais de hoje a incidência de casamentos consangüíneos seja baixa, ela tem sido relativamente comum em alguns grupos étnicos; por exemplo, no Japão, no sudeste da Índia e no Oriente Médio. Na época atual, a taxa de casamentos de primos em primeiro grau e de consangüíneos em geral está declinando em muitas sociedades tradicionais.

Uma nota de cautela: é importante reconhecer que a consangüinidade não é a explicação mais comum para uma característica autossômica recessiva. A reprodução entre pessoas não-aparentadas, cada uma das quais pode por acaso ser portadora, contribui para a maioria dos casos de doença autossômica recessiva, particularmente se uma característica recessiva tiver uma alta freqüência na população. Assim, a maioria das pessoas afetadas por um distúrbio relativamente comum, tal como a CF, *não* é o resultado de consangüinidade, pois o alelo mutante é muito comum na população em geral. A consangüinidade é encontrada com mais freqüência nos antecedentes de pacientes com condições muito raras. No xeroderma pigmentoso, uma rara condição autossômica recessiva de reparo do DNA (ver Cap. 16 e Quadro 9.6), por exemplo, mais de 20% dos casos são relatados como resultantes de casamentos entre primos em primeiro grau.

Embora as pesquisas genealógicas tragam alguma luz sobre a história da espécie humana como uma única família, o risco genético para a prole de casamentos consangüíneos entre pessoas aparentadas não é tão grande quanto às vezes se imagina. Os riscos absolutos de prole anormal (natimorto, morte neonatal e

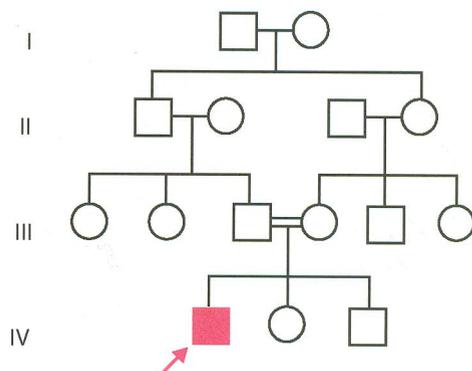


Fig. 5.4 Heredograma no qual a consangüinidade sugere herança autossômica recessiva.

malformações congênitas) para casamentos entre primos em primeiro grau são de 3% a 5%, cerca do dobro do risco geral de 2% a 3% para a prole de um casal não-aparentado (ver Cap. 19). A consangüinidade no nível de primos em terceiro grau ou parentescos mais remotos não é considerada como sendo geneticamente significativa, e o risco aumentado de prole anormal é desprezível em tais casos. Ainda assim, muitas pessoas que são homozigotas para um alelo raro podem muito bem tê-lo herdado de ambos os genitores vindo de um ancestral comum que era heterozigoto.

A MEDIDA DA CONSANGÜINIDADE

A medida da consangüinidade é relevante em genética médica porque o risco de uma criança ser homozigota para algum alelo recessivo raro é proporcional ao grau de parentesco dos genitores. Alguns tipos de reproduções consangüíneas que têm um risco aumentado são mostrados na Fig. 5.5.

O **coeficiente de endogamia (F)** é a probabilidade de que um homozigoto tenha recebido ambos os alelos em um locus da mesma fonte ancestral. É também a proporção de loci nos quais uma pessoa é homozigota ou **idêntica por descendência**. Na Fig. 5.6, a pessoa IV-1 é a prole de um casamento de primos em primeiro grau. Para qualquer alelo específico que seu pai possua, a chance de que sua mãe também tenha herdado o mesmo alelo *da mesma fonte* é de 1/8. Assim, para qualquer gene que o pai passe para sua prole, a chance de que a mãe transmita o mesmo alelo é de 1/8 (a chance de que ela tenha o alelo) × 1/2 (a chance de que ela o transmita) = 1/16. Este é o coeficiente de endogamia para o filho de primos em primeiro grau. Isso significa que a prole de um casamento entre primos em primeiro grau tem uma chance de 1/16 de ser homozigota por descendência em qualquer locus ou, alternativamente, que o filho seja homozigoto em 1/16 (cerca de 6%) de seus loci. Um modo alternativo de chegar à mesma conclusão (e ao mesmo coeficiente F) é considerar que cada um dos quatro alelos no locus A na geração I tem uma chance de 1/

64 de ser homozigoto em IV-1. Assim, a probabilidade de que IV-1 seja homozigoto para qualquer um dos quatro alelos é $4 \times 1/64 = 1/16$. O Quadro 5.1 mostra os coeficientes de endogamia para a prole de vários casamentos consangüíneos. Se uma pessoa é endogâmica por mais de uma linha de descendência, os coeficientes separados são somados para encontrar seu coeficiente total de endogamia.

DISTÚRBIOS RECESSIVOS RAROS EM ISOLADOS GENÉTICOS

Existem muitos grupos pequenos nos quais a freqüência de alguns genes recessivos raros é bem diferente da população em geral. Tais grupos, **isolados** genéticos, podem ter se separado de seus vizinhos por barreiras geográficas, religiosas ou lingüísticas. Embora tais populações não sejam, estritamente falando, consangüíneas, a chance de se reproduzirem com outro portador de uma determinada condição recessiva pode ser tão alta como a observada nos casamentos entre primos.

Por exemplo, entre os judeus Ashkenazi dos EUA, o gene para a **doença de Tay-Sachs** (gangliosidose GM₂) é muito comum. A doença de Tay-Sachs é um distúrbio degenerativo neurológico autossômico recessivo que se desenvolve quando a criança tem cerca de 6 meses de idade. As crianças afetadas desenvolvem cegueira e regridem mental e fisicamente (ver Cap. 12). A doença é fatal no início da infância. A freqüência da doença de Tay-Sachs é 100 vezes mais alta nos judeus Ashkenazi (1 em 3.600) do que na maioria das outras populações (1 em 360.000). Assim, a freqüência de portadores entre os judeus Ashkenazi é de aproximadamente 3% (calculada como descrito no Cap. 7).

Quando uma característica recessiva tem uma alta freqüência em uma população, a consangüinidade em geral não é uma característica marcante nos heredogramas com a característica. Conseqüentemente, entre os judeus Ashkenazi, os pais das crianças afetadas em geral não são consangüíneos próximos, enquanto em outras populações nas quais a freqüência de portadores é muito baixa, como em Quebec, Canadá, a taxa de con-

sangüíni Sachs é a Embo ocorre de indivíduos as situações terozigot Para med coeficien populações dados no menos re embora r ções alta tão alto o do grau. de apena mais de 3 primos e o que ind por desc

Distúrb Embora c com freq autossôm pressamtes. Entre exemplo túrbio au há uma a sobrecar incidênc décimo c relaciona aumento

Análise Nem sem uma hera

QUADRO Casame

Ti
Gêmeos M
Genitor-fi
Irmão-irm
gêmeos
Irmão-me
Tio-sobrir
Meio-tio-s
Primos em
Primos em
Meio-prim
Primos ge
Primos en

Coeficiente ficientes se

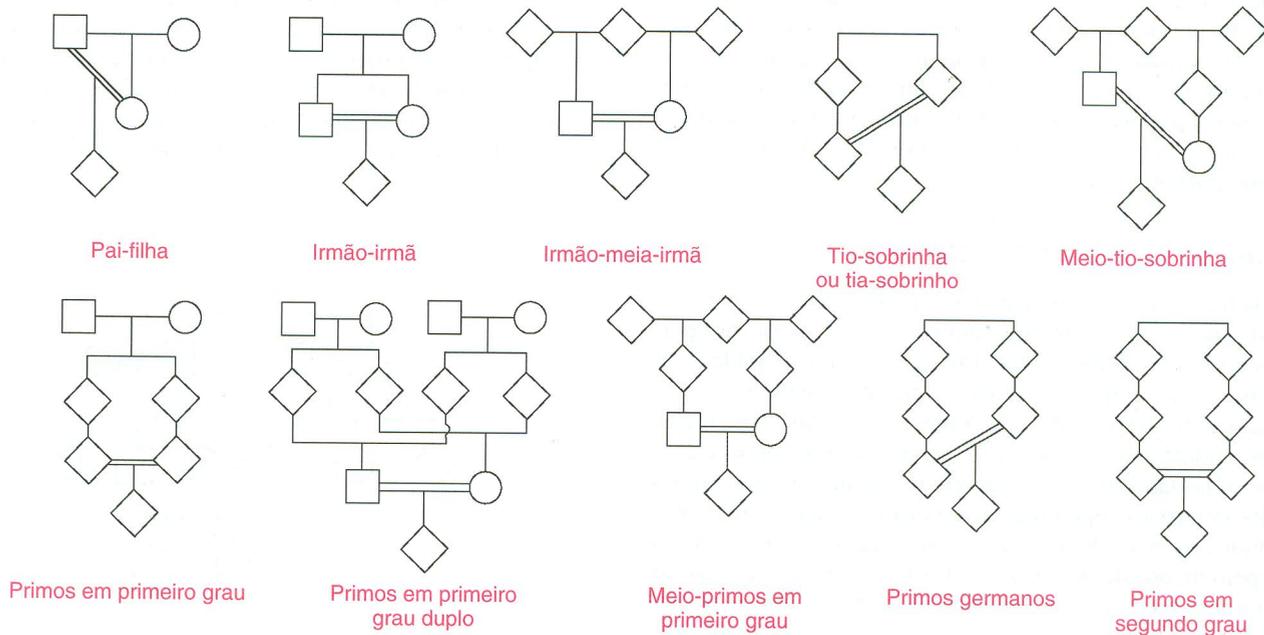


Fig. 5.5 Tipos de casamentos consangüíneos. A probabilidade de que a prole de cada um destes casamentos seja homozigota por descendência em qualquer locus é igual ao coeficiente de endogamia, F.

sangüinidade nos genitores de pacientes portadores de Tay-Sachs é alta.

Embora façamos uma distinção entre a consangüinidade que ocorre dentro de uma família e a endogamia, que ocorre entre indivíduos não-aparentados em um isolado genético, em ambas as situações existe um risco aumentado de reprodução entre heterozigotos portadores de distúrbios autossômicos recessivos. Para medir o risco em populações endogâmicas, o conceito de coeficientes de endogamia pode ser expandido para incluir populações, bem como parentes em famílias, e alguns exemplos são dados no Quadro 5.2. Assim, pessoas de uma população mais ou menos restrita podem ter um coeficiente F significativo, muito embora não se imaginem consangüíneos. Para algumas populações altamente endogâmicas, o valor médio do coeficiente F é tão alto ou mais alto que o valor para filhos de primos em segundo grau. Por exemplo, F = 0,04 para os samaritanos, um grupo de apenas 500 pessoas que ficaram geneticamente isolados por mais de 3.000 anos, em comparação com 0,016 para a prole de primos em segundo grau. No Japão, F é de cerca de 0,005 (0,5%), o que indica que, em média, uma pessoa japonesa é homocigota por descendência em até 250 loci.

Distúrbios Influenciados pelo Sexo

Embora os distúrbios autossômicos recessivos em geral ocorram com freqüência igual em homens e mulheres, alguns fenótipos autossômicos recessivos são influenciados pelo sexo, isto é, expressam-se em ambos os sexos, mas com freqüências diferentes. Entre os distúrbios autossômicos, a **hemocromatose** é um exemplo de um fenótipo mais comum nos homens. Neste distúrbio autossômico recessivo comum do metabolismo do ferro, há uma absorção aumentada do ferro da dieta, que leva a uma sobrecarga de ferro com graves conseqüências patológicas. A incidência mais baixa do distúrbio clínico nas mulheres (um décimo da incidência vista nos homens) é tida como estando relacionada a uma ingestão dietética de ferro mais baixa e a um aumento da perda de ferro por meio da menstruação.

Análise de Segregação

Nem sempre é óbvio pela inspeção se um heredograma reflete uma herança autossômica recessiva ou outra forma de herança.

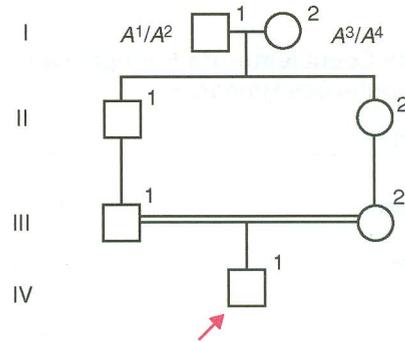


Fig. 5.6 Um casamento entre primos, usado no texto para demonstrar como calcular o coeficiente de endogamia, F, do filho IV-1.

A **análise de segregação** é um método estatístico que usa a freqüência e distribuição de indivíduos afetados e não-afetados nas famílias para determinar o modo mais provável de herança. Os padrões de herança resultam da transmissão de alelos de uma geração para a outra. Grande parte da genética é, portanto, o resultado de pequenas probabilidades. Uma pessoa tem uma certa probabilidade de herdar um alelo *versus* outro alelo ou uma certa probabilidade de desenvolver um fenótipo ou outro. Para estudar tais processos, os geneticistas tomam como base uma formulação matemática que é freqüentemente usada para descrever tais processos: o **teorema binomial**. A seção que se segue faz uma introdução básica ao teorema binomial e aplica-o a um exemplo simples de análise de segregação. Ele também é usado em genética de populações (ver Cap. 7) e no mapeamento gênico por ligação (ver Cap. 8).

TEOREMA BINOMIAL

Suponha que existam dois resultados alternativos de um experimento, o “sucesso” ocorrendo com a probabilidade *p* e o “fracasso” ocorrendo com a probabilidade *q*. Como só existem dois resultados possíveis, *p* + *q* deve ser igual a 1. Portanto, *q* = 1 - *p*. Da primeira vez que o experimento é feito, a probabilidade de um sucesso é *p* e a probabilidade de um fracasso é *q*. Se o experimento for feito duas vezes, a probabilidade de dois

QUADRO 5-1

Casamentos Consangüíneos

Tipo	Grau de Parentesco	Proporções de Genes em Comum	Coefficiente de Endogamia da Criança (F)
Gêmeos MZ	—	1	—
Genitor-filho	1.º	1/2	1/4
Irmão-irmã (incluindo gêmeos dizigóticos)	1.º	1/2	1/4
Irmão-meia-irmã	2.º	1/4	1/8
Tio-sobrinha ou tia-sobrinho	2.º	1/4	1/8
Meio-tio-sobrinha	3.º	1/8	1/16
Primos em 1.º grau	3.º	1/8	1/16
Primos em 1.º grau duplos	2.º	1/4	1/8
Meio-primos em 1.º grau	4.º	1/16	1/32
Primos germanos	4.º	1/16	1/32
Primos em 2.º grau	5.º	1/32	1/64

Coefficientes de endogamia para a prole de vários casamentos consangüíneos. Se uma pessoa for endogâmica por mais de uma linhagem de descendência, os coeficientes separados serão somados para que se encontre seu coeficiente total de endogamia.

QUADRO 5-2

Exemplos de Coeficientes de Endogamia (F) para Algumas Populações Humanas

População	F
Canadá	
Católica romana	0,00004-0,0007
EUA	
Católica romana	0-0,0008
Huteritas	0,02
Dunkers (Pensilvânia)	0,03
América Latina	0-0,003
Sudeste da Europa	0,001-0,002
Japão	0,005
Índia (Andhra Pradesh)	0,02
Samaritanos	0,04

sucessos será $p \times p = p^2$, de dois fracassos será q^2 e de um sucesso e um fracasso será $2 \times p \times q$ (o fator 2 vem de dois modos de haver um sucesso e um fracasso: o sucesso pode vir no primeiro experimento e o fracasso no segundo ou vice-versa). Com três experimentos, a chance de três sucessos será $p \times p \times p = p^3$; de três fracassos será q^3 ; sucesso e dois fracassos será $3 \times pq^2$ (porque o sucesso pode vir no primeiro, no segundo ou no terceiro experimento); e, similarmente, dois sucessos e um fracasso será $3p^2q$. Em termos gerais, quando existem dois eventos alternativos, um com probabilidade p e o outro com probabilidade $1 - p = q$, as frequências de possíveis combinações de p e q em n tentativas são dadas pelos termos individuais da expansão de $(p + q)^n$. Esta formulação de probabilidades de uma série de experimentos baseados na probabilidade dos resultados de um único experimento é o **teorema binomial**.

APLICAÇÃO DO TEOREMA BINOMIAL À ANÁLISE DE SEGREGAÇÃO

Examinaremos agora um exemplo simples do uso do teorema binomial na análise de segregação para um problema clinicamente relevante. Suponha que alguém queira determinar se um determinado distúrbio cujo padrão de herança ainda não foi estabelecido é autossômico recessivo. Fazemos isto examinando se a doença ocorre na prole nas proporções que se ajustam à expectativa de 25% de herança autossômica recessiva.

Supondo uma herança recessiva, que proporção das famílias com três filhos teria 0, 1, 2 e 3 filhos afetados? De acordo com o enfoque usado antes, p (chance de filho clinicamente normal) = $3/4$, q (chance de filho afetado) = $1/4$, $n = 3$ e $(p + q)^3 = p^3 + 3p^2q + 3pq^2 + q^3$. Assim, o que teoricamente se espera, com base na herança autossômica recessiva, é que

27/64 (42%) de todas estas famílias não tenham nenhum filho afetado;
27/64 (42%) das famílias tenham 1 filho afetado;
9/64 (14%) tenham 2 filhos afetados;
1/64 (2%) tenham 3 filhos afetados.

Determinamos as proporções esperadas de filhos afetados em famílias com três filhos de genitores que são portadores de um distúrbio autossômico recessivo. Suponha, entretanto, que só agora incluímos (“avaliação”) uma família em nosso estudo quando já havia pelo menos um filho afetado. Então 27 das 64 famílias com risco (42%) não serão incluídas no estudo porque nós

nem sabíamos que os genitores eram portadores. Das 37 famílias restantes podemos avaliar que:

27 (73%) tenham 1 filho afetado;
9 (24%) tenham 2 filhos afetados;
1 (3%) tenha 3 filhos afetados.

No grupo de avaliação, então, o número total de filhos afetados entre 111 crianças de 37 famílias é 27×1 afetados + $(9 \times 2$ afetados) + $(1 \times 3$ afetados) = 48 afetados dentre 111 crianças, ou 43%, bem maior que os 25% teoricamente esperados para herança autossômica recessiva. Este é um exemplo de **tendenciosidade de averiguação**, que devemos evitar em pesquisas médicas, especialmente em genética médica. Nos testes para herança autossômica recessiva, as proles sem membros afetados são invariavelmente omitidas. O problema pode ser ainda pior se, como pode ocorrer ocasionalmente, a chance de avaliação de uma prole puder ser mais alta quando ela tem dois ou mais membros afetados do que quando só tem um. Vários métodos estatísticos para corrigir a tendenciosidade sob diferentes condições de averiguação são conhecidos e estes métodos são descritos em muitos textos de estatística.

Características da Herança Autossômica Recessiva

1. Um fenótipo autossômico recessivo, se aparecer em mais de um membro de uma família, é visto tipicamente apenas nos irmãos do probando, e não nos seus genitores, na sua prole ou em outros parentes.
2. Para a maioria das doenças autossômicas recessivas, homens e mulheres têm a mesma chance de ser afetados.
3. Os genitores de um filho afetado são portadores assintomáticos de alelos mutantes.
4. Os genitores da pessoa afetada podem, em alguns casos, ser consanguíneos. Isto é especialmente provável se o gene responsável pela condição for raro na população.
5. O risco de recorrência para cada irmão do probando é de 1 em 4.

PADRÕES DE HERANÇA AUTOSSÔMICA DOMINANTE

Dentre os cerca de 6.000 fenótipos mendelianos conhecidos, mais da metade são características autossômicas dominantes. A incidência de alguns distúrbios autossômicos dominantes é bem alta, pelo menos em áreas geográficas específicas: por exemplo, 1 em 500 para hipercolesterolemia familiar em populações descendentes de europeus ou japoneses; mais de 1 em 1.000 para distrofia miotônica em alguma parte dos EUA e cerca de 1 em 2.500 a 3.000 para várias condições, tais como doença de Huntington (em populações de origem da Europa setentrional), neurofibromatose e doença do rim policístico. Embora muitos distúrbios autossômicos dominantes sejam individualmente muito menos comuns, eles são tão numerosos que, em conjunto, sua incidência total é apreciável. A carga dos distúrbios autossômicos dominantes é ainda mais aumentada devido

à sua natureza hereditária. Elas podem ser transmitidas por famílias e se tornar um problema não só para as pessoas, mas para a família inteira, em geral ao longo de muitas gerações. Em alguns casos, a carga é composta por dificuldades sociais resultantes de deficiências físicas ou mentais.

Na herança autossômica dominante típica, cada pessoa afetada em um heredograma tem um genitor afetado, que também tem um genitor afetado, e assim por diante, até onde se possa acompanhar o distúrbio ou até a ocorrência da mutação original. Isto também é verdade, como será discutido mais adiante, nos heredogramas de herança dominante ligada ao X. A herança autossômica dominante pode ser distinta da dominante ligada ao X, entretanto, pela **transmissão de homem a homem**, que obviamente é impossível na herança ligada ao X, pois os homens transmitem o cromossomo Y, e não o X, para seus filhos.

A maioria das mutações causadoras de doenças é rara na população em comparação com os alelos normais. Sendo *A* o alelo mutante e *a* o alelo normal, as reproduções que geram filhos com uma doença autossômica dominante são, portanto, em geral entre um heterozigoto para a mutação (*A/a*) e um homozigoto para um alelo normal (*a/a*). A prole esperada de uma reprodução *A/a* × *a/a* é dada no quadro que se segue.

Prole da Reprodução *A/a* × *a/a*

		Genitor Normal <i>a/a</i>	
		<i>a</i>	<i>a</i>
Genitor Afetado <i>A/a</i>	<i>A</i>	<i>A/a</i> Afetado	<i>A/a</i> Afetado
	<i>a</i>	<i>a/a</i> Normal	<i>a/a</i> Normal

Cada filho desta reprodução tem 50% de chance de receber o alelo anormal *A* do genitor afetado e, portanto, ser afetado (*A/a*) e 50% de chance de receber o alelo normal *a* e, portanto, não ser afetado (*a/a*). (O genitor não-afetado pode transmitir apenas um alelo normal *a* para cada filho.) Estatisticamente falando, cada gestação é um "evento independente", não-governado pelo resultado das gestações anteriores. Assim, em uma família, a distribuição de crianças afetadas e não-afetadas pode ser bem diferente da teórica 1:1, embora na população como um todo a prole de genitores *A/a* × *a/a* seja de aproximadamente 50% *A/a* e 50% *a/a*. A herança autossômica dominante típica pode ser vista no heredograma de uma família com surdez hereditária (Fig. 5.7).

Mutação Nova em Distúrbios Autossômicos Dominantes

Em qualquer população, novos alelos surgem por mutação e são mantidos ou removidos por seleção. Após o surgimento de uma nova mutação, sua sobrevivência na população depende da **adaptabilidade** das pessoas que a possuem em comparação com a das pessoas que possuem outros alelos no locus envolvido.

A adaptabilidade de uma condição é medida pelo número de prole de pessoas afetadas que sobrevivem até a idade reprodutiva em comparação com um grupo controle apropriado. Muitos distúrbios autossômicos dominantes estão associados com a redução da adaptabilidade. Há uma relação inversa entre a adaptabilidade de um determinado distúrbio autossômico dominante e a proporção de todos os pacientes com este distúrbio que têm genes mutantes novos. Quando um distúrbio reduz a adaptabilidade reprodutiva das pessoas afetadas, uma proporção de todos os afetados provavelmente recebeu o gene defeituoso como uma mutação nova em um gameta de um genitor genotipicamente normal. Alguns distúrbios têm uma adaptabilidade zero. Em outras palavras: os pacientes com tais distúrbios nunca se reproduzem. Essencialmente todos os casos observados de um distúrbio com adaptabilidade zero são, portanto, devidos a mutações novas, porque as mutações não podem ser herdadas. Outros distúrbios têm adaptabilidade reprodutiva virtualmente normal por causa do início em idade mais avançada nos casos típicos. Quando a adaptabilidade é normal, o distúrbio raramente é visto como resultado de mutação nova; é muito mais provável que o paciente tenha herdado o distúrbio do que tenha um novo gene mutante. A medida da frequência de mutação e a relação entre a frequência de mutação com a adaptabilidade serão mais discutidas no Cap. 7.

Variabilidade de Manifestações Fenotípicas de Genes Mutantes: Penetrância, Expressividade e Pleiotropia

Muitas condições genéticas segregam-se nitidamente nas famílias. Isto é, o fenótipo anormal pode ser claramente distinto do normal. Na experiência clínica, entretanto, alguns distúrbios não são expressos em pessoas geneticamente predispostas e outros têm uma expressão extremamente variável em termos de gravidade clínica ou idade de início, ou ambos. A expressão de um genótipo anormal pode ser modificada pelos efeitos do envelhecimento, outros loci genéticos e os efeitos do ambiente. Estas

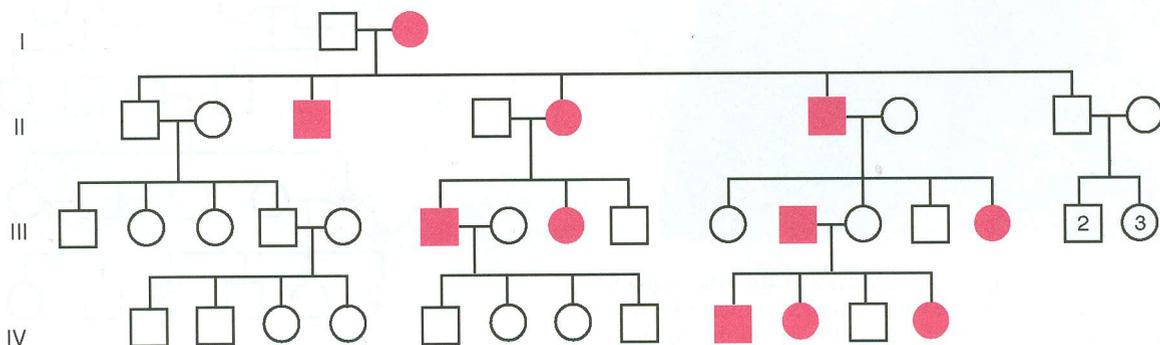


Fig. 5.7 Heredograma mostrando herança típica de uma forma de surdez neurossensorial progressiva (DFNA1) herdada como uma característica autossômica dominante.

diferenças de expressão, que são particularmente características de distúrbios autossômicos dominantes, embora de modo algum restritos a eles, em geral podem levar a dificuldades de diagnóstico e interpretação de heredogramas. Existem muitos modos diferentes pelos quais tais diferenças de expressão podem ocorrer: **penetrância reduzida**, **expressividade variável** e **pleiotropia**.

A **penetrância** é a probabilidade de que um gene tenha qualquer expressão fenotípica. Quando a frequência de expressão de um fenótipo é menor que 100%, isto é, quando algumas pessoas que têm o genótipo apropriado não o expressam em absoluto, diz-se que o gene apresenta **penetrância reduzida**. A penetrância é um conceito de tudo ou nada. Em termos estatísticos, é a porcentagem de pessoas com um determinado genótipo que são afetadas, pelo menos em algum grau.

A **expressividade** é a gravidade da expressão do fenótipo. Quando a gravidade da doença difere nas pessoas que têm o mesmo genótipo, o fenótipo é dito como tendo **expressividade variável**. Mesmo dentro de uma família, um distúrbio pode variar em gravidade em relação a qualquer manifestação.

Quando um único gene anormal — ou um par de genes anormais — produz efeitos fenotípicos diversos, tais como quais sistemas orgânicos são envolvidos e que sinais e sintomas particulares ocorrem, sua expressão é dita como sendo **pleiotrópica**. Cada gene tem apenas um efeito primário: ele dirige a síntese de uma cadeia polipeptídica ou uma molécula de RNA. A partir deste efeito primário, entretanto, podem haver múltiplas consequências. Na mesma família, duas pessoas portando os mesmos genes mutantes podem ter alguns sinais e sintomas em comum, embora outras manifestações da doença possam ser bem diferentes, dependendo de quais tecidos ou órgãos estão afetados nas duas pessoas aparentadas. Para a maioria dos distúrbios pleiotrópicos, a conexão entre as várias manifestações não é nem óbvia nem bem compreendida.

Algumas das dificuldades em compreender a herança de um fenótipo de doença nas famílias são demonstradas pela doença autossômica dominante **neurofibromatose (NF1)**. A NF1 é um distúrbio comum do sistema nervoso, mostrado em uma de suas apresentações clínicas típicas na Fig. 5.8. A NF1 é caracteriza-



Fig. 5.8 Neurofibromatose tipo I: manchas *café-au-lait*, hiperpigmentadas na pele, são um sinal diagnóstico útil nos membros familiares que de outro modo parecem não-afetados. A maioria dos pacientes tem seis ou mais pontos com pelo menos 15 mm de diâmetro, em geral no tronco. (Foto por cortesia de Rosanna Weksberg, The Hospital for Sick Children, Toronto.)

da (1) pelo crescimento de múltiplos tumores carnosos benignos, neurofibromas, na pele; (2) pela presença de múltiplas lesões pigmentadas, achatadas e irregulares na pele, conhecidas como manchas *café-au-lait*; (3) pelo crescimento de pequenos tumores benignos (hamartomas) na íris do olho, chamados de nódulos de Lisch; e (4) com menos frequência, por retardo mental, tumores do sistema nervoso central, neurofibromas plexiformes difusos e o desenvolvimento de câncer do sistema nervoso ou músculo.

A NF1 foi inicial e completamente descrita pelo médico Von Recklinghausen em 1882, mas é provável que a doença já fosse conhecida há muito tempo. Embora os heterozigotos adultos quase sempre demonstrem algum sinal da doença (a penetrância é, portanto, dita como sendo de 100% nos adultos), alguns podem ter apenas as manchas *café-au-lait*, sardas nas axilas e nódulos de Lisch, enquanto outros podem ter tumores benignos ameaçadores da vida envolvendo a coluna dorsal ou sarcomas malignos em uma extremidade. Assim, com frequência há uma grande variabilidade na expressão da doença; mesmo dentro de uma família, alguns indivíduos são gravemente afetados e outros, apenas de forma branda. O diagnóstico é ainda mais complicado em crianças, porque os sinais só se desenvolvem com o tempo durante a infância. Por exemplo, no período neonatal, menos da metade de todos os neonatos afetados apresentam os sinais mais sutis da doença, um aumento da incidência de manchas *café-au-lait*. A penetrância, portanto, depende da idade. Aproximadamente metade dos casos de NF1 resulta de uma mutação nova, e não de uma herdada. Na família mostrada na Fig. 5.9, o probando (indicado por uma seta) parece ter um gene mutante novo, pois seus genitores e seus avós não são afetados.

O principal problema na consulta genética das famílias de pacientes com NF1 é decidir entre duas possibilidades iguais: a doença nesta família é causada por uma mutação nova ou o paciente herdou uma forma clinicamente significativa do distúrbio de um genitor no qual o gene está presente, mas só se expressa de forma branda? Se o paciente tiver herdado o defeito, o risco de que qualquer um de seus irmãos também herde será de 50%, mas se a criança tiver um gene mutante novo, haverá um risco muito pequeno de que qualquer irmão seja afetado. Significativamente, em ambos os casos, o risco do paciente transmitir o gene para alguém da sua prole é de 50%. A imprevisibilidade da gravidade das manifestações da NF1, uma característica de muitos distúrbios autossômicos dominantes, é uma complicação adicional da consulta genética. Em vista destas incertezas, é importante que as famílias dos pacientes com NF1 saibam que o dis-

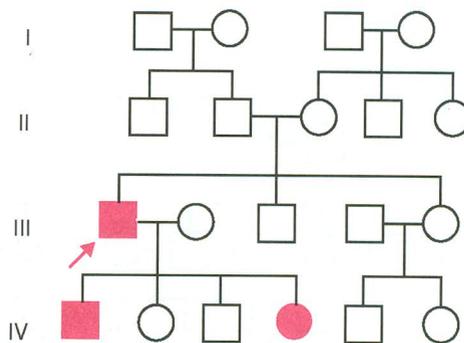


Fig. 5.9 Heredograma de uma família com neurofibromatose tipo I, originada aparentemente de uma nova mutação no probando (seta).

túrbio pode ser detectado antes do aparecimento dos sintomas e mesmo no período pré-natal por análise genética molecular (ver Cap. 18). Infelizmente, não há modo de prever a grande proporção de casos que são causados por mutação nova.

Um outro exemplo de uma malformação autossômica dominante com penetrância reduzida é a **deformidade da mão dividida** ou malformação em garra de lagosta, um tipo de ectrodactilia (Fig. 5.10). A malformação origina-se na sexta ou sétima semana de desenvolvimento, quando as mãos e os pés estão se formando. A falta de penetrância nos heredogramas de malformação da mão dividida pode levar a um aparente pulso de gerações, o que complica a consulta genética, pois a pessoa em risco com mãos normais pode, entretanto, possuir o gene para a condição e, assim, ser capaz de ter filhos afetados.

A Fig. 5.11 é um heredograma de deformidade de mão dividida no qual a pessoa mostrada pela seta é o consulente (a pessoa que procura a consulta genética). Sua mãe é uma portadora não-penetrante da mutação da mão dividida. A revisão da literatura sobre a deformidade da mão dividida sugere que o distúrbio tem cerca de 70% de penetrância (isto é, apenas 70% das pessoas que têm o gene exibem o defeito). Usando esta informação na análise bayesiana, um método matemático para determinar as probabilidades condicionais nos heredogramas (ver uma discussão maior no Cap. 19), podemos calcular o risco de que o consulente possa ter um filho com a anormalidade.

Homozigotos para Características Autossômicas Dominantes

Na prática médica, os homozigotos para fenótipos dominantes raros geralmente não são vistos, pois as reproduções que podem gerar prole homozigota são raras. Mais uma vez representando o alelo mutante como *A* e o alelo normal com *a*, os genitores de

um homozigoto podem, teoricamente, ser $A/a \times A/a$, $A/A \times A/a$, ou $A/A \times A/A$, ou o paciente pode, em casos muito raros, ter recebido uma nova mutação de um genitor geneticamente não-afetado. Em termos práticos, entretanto, apenas a reprodução de dois heterozigotos precisa ser considerada, e mesmo isto é um evento incomum para a maioria das condições autossômicas dominantes.

Prole da Reprodução $A/a \times A/a$

		Genitor Afetado <i>A/a</i>	
		<i>A</i>	<i>a</i>
Genitor Afetado <i>A/a</i>	<i>A</i>	<i>A/A</i> Homozigoto Afetado	<i>A/a</i> Afetado
	<i>a</i>	<i>A/a</i> Afetado	<i>a/a</i> Normal

Clinicamente, a distinção entre heterozigotos afetados e homozigotos pode ser feita com considerável certeza em muitos casos porque os distúrbios autossômicos dominantes em geral são muito mais graves nos homozigotos que nos heterozigotos. A Fig. 5.12 mostra uma criança com a forma típica heterozigota da **acondroplasia**, um distúrbio esquelético de nanismo dos membros curtos e cabeça de tamanho grande. A maioria dos indivíduos acondroplásicos tem inteligência normal e leva uma vida normal dentro de suas possibilidades físicas. É compreensível que os casamentos entre dois indivíduos acondroplásicos não sejam comuns. Um filho homozigoto de dois heterozigotos em geral é reconhecível apenas em bases clínicas. Os pacientes acondroplásicos homozigotos são afetados com muito mais gravidade que os heterozigotos e é comum que não sobrevivam ao início da lactância.

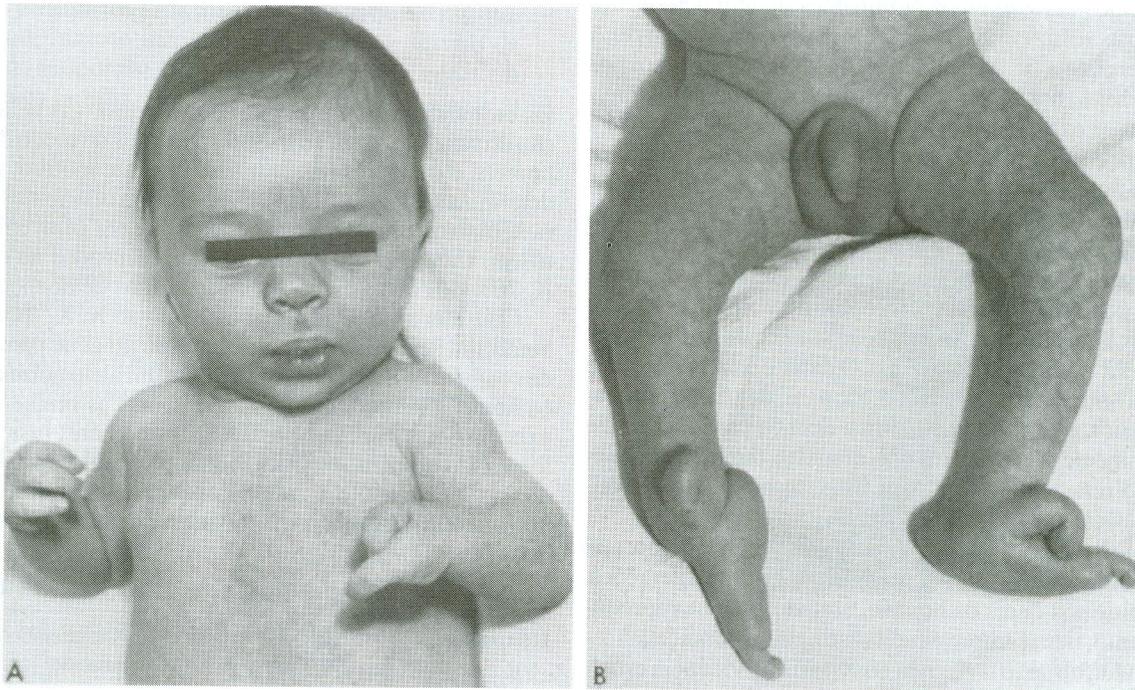


Fig. 5.10 Deformidade da mão dividida, uma característica autossômica dominante envolvendo as mãos e os pés de um menino de 3 meses. A, parte superior do corpo; B, parte inferior do corpo. (De Kelikian H. [1974] *Congenital deformities of the hand and forearm*. WB Saunders, Philadelphia.)

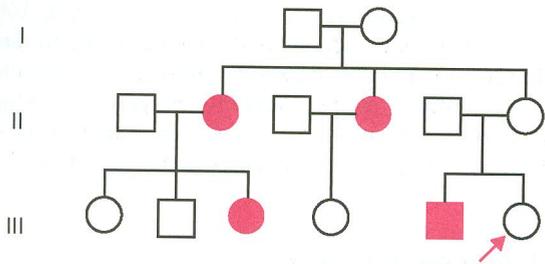


Fig. 5.11 Heredograma da deformidade da mão dividida demonstrando falta de penetrância na mãe do consultante, o qual é indicado por uma seta. A penetrância reduzida deve ser levada em conta na consulta genética.

Um outro exemplo é a **hipercolesterolemia familiar** (ver Cap. 12), um distúrbio autossômico dominante que leva a uma doença coronariana prematura, na qual os raros pacientes homocigotos têm uma doença muito mais grave, com uma expectativa de vida muito mais curta, que os heterocigotos, relativamente comuns (Fig. 5.13).

De fato, em quase todos os exemplos relatados, a homocigose para um alelo defeituoso resulta em um fenótipo mais gravemente anormal que a heterocigose. Uma exceção bem conhecida é a **doença de Huntington (HD)**, uma doença neurodegenerativa caracterizada por demência progressiva e movimentos anormais (ver Cap. 12). Os homocigotos HD podem ser distintos dos heterocigotos, muito mais comuns, por análise molecular do gene mutante, e a expressão clínica parece ser a mesma em ambos os genótipos.

Fenótipo Limitado ao Sexo na Doença Autossômica

Como já foi discutido para as condições autossômicas recessivas, os fenótipos autossômicos dominantes podem demonstrar uma proporção sexual que difere significativamente de 1:1. A extrema divergência de proporção sexual é vista nos fenótipos limitados ao sexo, nos quais o defeito é transmitido autossômica, mas se expressa apenas em um sexo. Um exemplo é a **puberdade precoce limitada ao sexo** (testotoxicose familiar), um distúrbio autossômico dominante no qual os meninos afetados desenvolvem características sexuais secundárias e têm um surto de crescimento adolescente por volta dos 4 anos de idade (Fig. 5.14). Em algumas famílias, o defeito foi relacionado a uma mutação no gene que codifica o receptor de hormônio luteinizante que ativa constitutivamente a ação sinalizadora dos receptores mesmo na ausência do hormônio. O defeito é não-penetrante em mulheres heterocigotas. A Fig. 5.15, parte de um heredograma muito maior, mostra que, embora a doença possa ser transmitida diretamente por mulheres não-afetadas, também pode ser transmitida diretamente de pai para filho, mostrando que é autossômica e não-ligada ao X.

Os homens com puberdade precoce têm fertilidade normal e são conhecidos vários heredogramas com muitas gerações. Para distúrbios nos quais os homens afetados não se reproduzem, entretanto, nem sempre é fácil distinguir a herança autossômica limitada ao sexo da ligada ao X, pois a evidência crucial, a ausência de transmissão de homem para homem, não pode ser observada. Outras linhas de evidência, especialmente o mapeamento gênico para verificar se o gene responsável está mapeado no cromossomo X ou em um autossomo (ver Cap. 8),

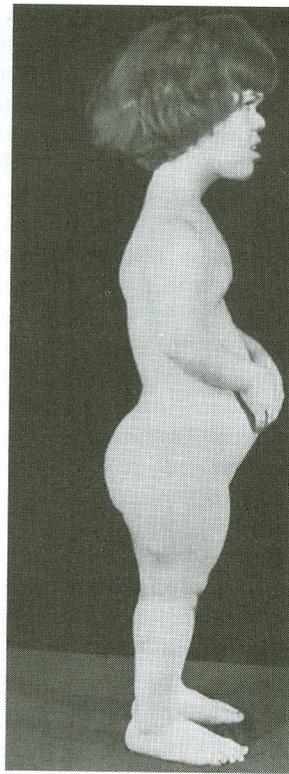


Fig. 5.12 Acondroplasia, um distúrbio autossômico dominante que em geral ocorre como uma mutação nova. Notar a baixa estatura, os membros curtos, a cabeça grande, a ponte nasal baixa, a cabeça proeminente e a lordose lombar. (De Tachdjian M. O. [1972] *Pediatric Orthopedics*, vol 1. WB Saunders, Philadelphia, p. 284.)

podem determinar o padrão de herança e o conseqüente risco de recorrência.

HERANÇA LIGADA AO X

Os cromossomos X e Y, que são responsáveis pela determinação do sexo (ver Cap. 10), são distribuídos de modo desigual para homens e mulheres nas famílias. Por este motivo, os fenótipos determinados pelos genes do X têm uma distribuição sexual característica e um padrão de herança que em geral é fácil de identificar. Cerca de 500 genes já foram mapeados no cromossomo X, 70% dos quais associados a fenótipos de doenças.

Considere um gene mutante ligado ao X, X_h (por exemplo, a hemofilia A causada por uma mutação no gene para o fator VIII de coagulação), em comparação com um alelo normal, X_H . Como os homens têm um cromossomo X mas as mulheres têm dois, existem dois genótipos possíveis nos homens, mas três nas mulheres. Os homens são hemizigotos com relação aos genes ligados ao X, enquanto as mulheres podem ser homocigotas para qualquer um dos alelos ou podem ser heterocigotas.

	Genótipos	Fenótipos
Homens	X_H	Não-afetado
	X_h	Afetado
Mulheres	X_H/X_H	Homocigota não-afetada
	X_H/X_h	Heterocigotas
	X_h/X_h	Homocigota afetada

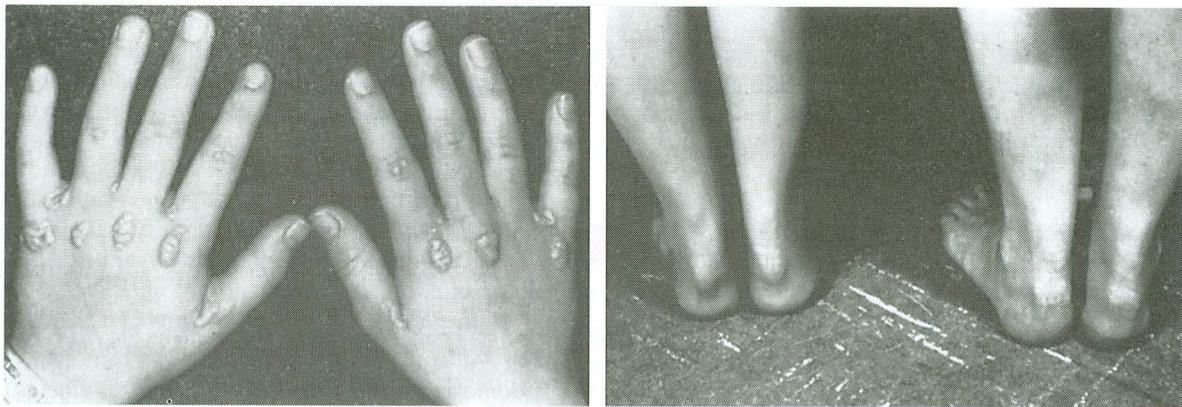


Fig. 5.13 Comparação dos graves sintomas da hipercolesterolemia familiar (FH): xantomas cutâneos em um homocigoto para FH (esquerda) e xantomas tendinosos em heterocigotos para FH (direita). (Fotos por cortesia de J. L. Goldstein, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas.)

Características da Herança Autossômica Dominante

1. O fenótipo em geral aparece em todas as gerações, com as pessoas afetadas tendo um genitor afetado.

Exceções, ou aparentes exceções, a esta regra em genética clínica: (1) casos que surgiram por mutação nova em um gameta de um genitor fenotipicamente normal; (2) casos nos quais o distúrbio não se expressa (não-penetrante) ou é expresso apenas levemente em uma pessoa que herdou o gene responsável.

2. Qualquer filho de um genitor afetado tem um risco de 50% de herdar a característica.

Isto é verdade para a maioria das famílias, nas quais o outro genitor é fenotipicamente normal. Como em termos estatísticos cada membro da família é o resultado de um “evento independente”, grandes desvios da esperada proporção 1:1 podem ocorrer por acaso em uma única família.

3. Membros da família fenotipicamente normais não transmitem o fenótipo para seus filhos.

A falta de penetrância ou uma expressividade muito baixa de uma condição pode levar a aparentes exceções a esta regra.

4. Homens e mulheres têm igual probabilidade de transmitir o fenótipo para seus filhos de ambos os sexos. Pode ocorrer a transmissão de homem para homem, e os homens podem ter filhas não-afetadas.

5. Uma proporção significativa de casos isolados deve-se a mutações novas. Quanto menor é a adaptabilidade, maior é a proporção devida a uma mutação nova.

par de alelos na mulher geralmente é equivalente. O mecanismo pelo qual esta “compensação de dose” é obtida pode ser explicado pelo princípio da inativação do X (Fig. 5.16), que em geral é chamado de **hipótese de Lyon**, porque foi originalmente detalhado pela geneticista de camundongo Mary Lyon. Em resumo, o princípio tem três pontos:

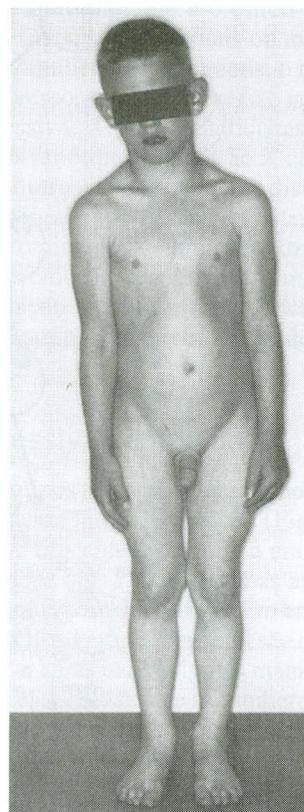


Fig. 5.14 Puberdade precoce limitada ao homem (testotoxicose familiar), um distúrbio autossômico dominante expresso exclusivamente nos homens. Esta criança, de 4,9 anos, tem 120 cm de altura (acima do 97º percentil para sua idade). Note a massa muscular e o desenvolvimento precoce da genitália externa. A fusão epifiseal ocorre em idade precoce e as pessoas afetadas são relativamente baixas quando adultas.

Inativação do X, Compensação de Dose, e Expressão de Genes Ligados ao X

HIPÓTESE DE LYON

Embora os homens tenham apenas uma cópia, ou “dose”, de cada gene ligado ao X, enquanto as mulheres têm duas, a quantidade de produtos formados por um único alelo no homem ou por um

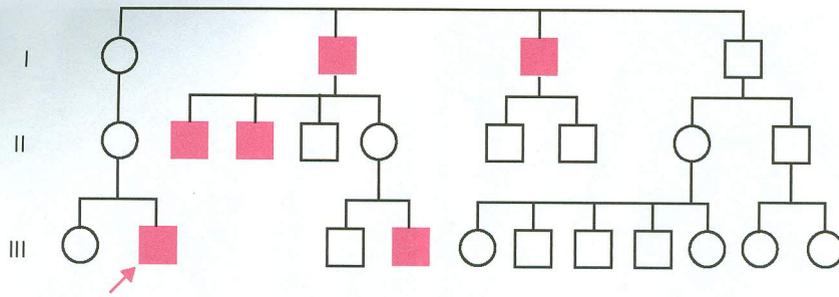


Fig. 5.15 Padrão de heredograma de puberdade precoce limitada ao homem na família da criança mostrada na Fig. 5.14. Este distúrbio autossômico dominante pode ser transmitido por homens afetados ou por mulheres portadoras não-afetadas. A transmissão de homem para homem mostra que a herança é autossômica e não ligada ao X. Como a característica é transmitida por mulheres portadoras não-afetadas, não pode ser ligada ao Y.

1. Nas células somáticas das fêmeas dos mamíferos, apenas um cromossomo X é transcricionalmente ativo. O segundo X é heterocromático e inativo e surge nas células interfásicas como cromatina sexual, o corpúsculo de Barr.
2. A inativação ocorre cedo na vida embrionária, começando logo após a fertilização, mas não é completa na massa celular interna, que forma o embrião, até cerca do final da primeira semana de desenvolvimento. Neste estágio do desenvolvimen-

to, a implantação placentária está ocorrendo, há diferenciação do trofoblasto em citotrofoblasto e sinciotrofoblasto, e o epiblasto, que consiste em talvez apenas 100 células, sofre gastrulação (ver Cap. 17).

3. Em qualquer célula somática feminina, o X inativo pode ser o X paterno ou materno (X^p ou X^m). É inteiramente uma questão de acaso qual do par ficará inativado em qualquer célula. Depois que um cromossomo X ficou inativo em uma célula, entretanto, todas as células descendentes desta terão o mesmo X inativo. Em outras palavras, a inativação é determinada aleatoriamente, mas quando ocorre, a decisão é permanente.

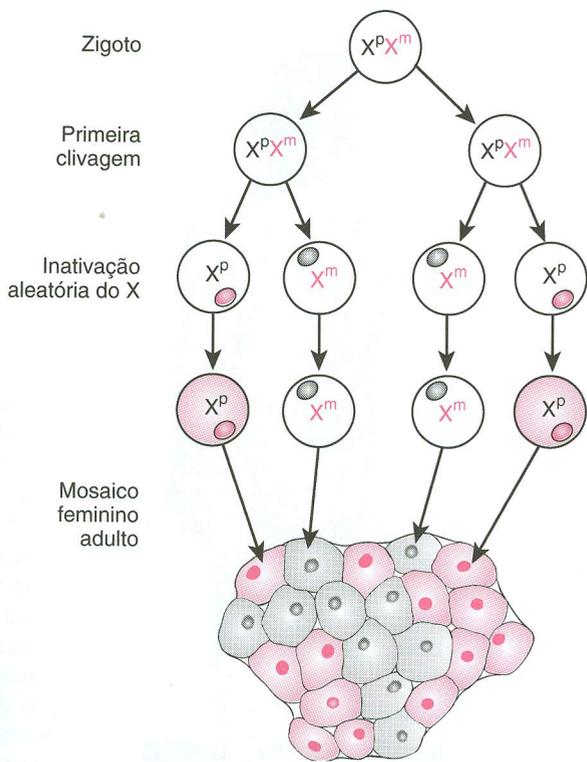


Fig. 5.16 A hipótese de Lyon da inativação aleatória do cromossomo X nas células somáticas femininas. X^p = cromossomo X herdado paternamente; X^m = cromossomo X herdado maternamente. Os ovais cinza ou vermelhos representam os corpúsculos de Barr formados pelo cromossomo X paterno ou materno inativado, respectivamente. Os tecidos adultos (*embaixo*) são um mosaico de populações clonais que expressam alelos de X^p ou X^m . (Modificado de Rosenberg L. E. [1980] Inborn errors of metabolism. In Bondy P. K., Rosenberg L. E. [eds] Metabolic control and disease, 8.ª ed. WB Saunders, Philadelphia, p. 73-102.)

Nesta seção, descreveremos três consequências da inativação do X que são significativas tanto genética quanto clinicamente: compensação de dose, variabilidade de expressão em mulheres heterozigotas e mosaicismo. As implicações da inativação do X para a citogenética clínica serão discutidas em maiores detalhes no Cap. 10.

COMPENSAÇÃO DE DOSE

A inativação do X dá uma explicação para a compensação de dose, pois o cromossomo X inativo é quase totalmente silenciado e, com algumas exceções, seus genes parecem não ser transcritos. As características básicas da hipótese de Lyon foram firmemente estabelecidas. Os detalhes de como isto ocorre não são totalmente conhecidos. Nossa compreensão atual sobre o mecanismo da inativação do X está apresentada no Cap. 10.

ESCAPE DA INATIVAÇÃO DO X

Embora nas células somáticas femininas a maior parte do X seja inativada, várias regiões do braço curto e pelo menos uma região do braço longo contêm genes que escapam da inativação e continuam a se expressar em ambos os cromossomos X nas mulheres. Os genes ligados ao X que escapam da inativação enquadram-se em três classes. Uma classe são os genes situados na **região pseudo-autossômica**, nos segmentos distais dos braços longo e curto do X, onde existem seqüências correspondentes ao cromossomo Y, por meio das quais o X e o Y pareiam-se na meiose e trocam material por crossing over. Os genes no segmento pseudo-autossômico permanecem ativos, e tanto as mulheres (duas cópias do X) quanto os homens (um X e um Y) têm duas doses expressas de tais genes. Os alelos para genes na região pseudo-autossômica podem apresentar transmissão de homem para homem por crossing over entre X e Y, que podem ser passados para

a prole masculina e, assim, mimetizar uma herança autossômica. Uma segunda classe de genes ligados ao X que escapa da inativação está situada fora da região pseudo-autossômica no braço curto e no braço longo. Estes genes têm cópias correlatas no cromossomo Y e, assim, tanto os homens quanto as mulheres têm duas cópias ativas destes genes. As cópias ligadas ao X destes genes não apresentam herança pseudo-autossômica porque não participam do crossing com o cromossomo Y na meiose masculina. Uma terceira classe de genes que também escapa da inativação está situada fora da região pseudo-autossômica do cromossomo X e *não* tem uma cópia no Y. Por exemplo, o gene para esteróide sulfatase (deficiência que causa uma forma ligada ao X da doença de pele ictiose) não está na região pseudo-autossômica do cromossomo X, mas sim próxima a ela, e permanece parcialmente ativa, mesmo no X inativo. Como não existe cópia ativa no cromossomo Y nos seres humanos, o número de cópias e os níveis de expressão são maiores nas mulheres que nos homens.

A relevância clínica da maioria dos genes que escapa da inativação é incerta, mas pelo menos um gene não-inativado, de esteróide sulfatase, um distúrbio clínico ligado ao X, está associado com a perda de função deste gene. Estes genes também são candidatos a explicar sintomas clínicos em casos de anomalias numéricas do cromossomo X, tais como a síndrome de Turner 45,X (ver Cap. 10), porque seus produtos gênicos não apresentariam a dosagem apropriada em comparação com as mulheres normais, portadoras de dois cromossomos X normais.

EXPRESSIVIDADE VARIÁVEL DE GENES LIGADOS AO X EM HETEROZIGOTAS

Como a inativação é aleatória mas é estabelecida em um estágio do desenvolvimento embrionário em que o embrião tem menos de 100 células, a fração de células nas mulheres portadoras nas quais o alelo normal ou o mutante permanece ativo pode ser bem variável. Como resultado, a variação clínica na expressão dos distúrbios ligados ao X é vista comumente em heterozigotas e pode ser extrema, indo desde absolutamente normal até totalmente manifestante do defeito, com todas as graduações intermediárias. Uma **heterozigota manifestante**, na qual o alelo deletério está situado no X ativo e o alelo normal no X inativo em todas as células ou na maioria delas, é um exemplo extremo de inativação do X altamente desbalanceada ou “desviada”. Heterozigotas manifestantes têm sido descritas para muitos distúrbios ligados ao X, incluindo o daltonismo, a hemofilia A (hemofilia clássica, por deficiência do fator VIII), a hemofilia B (doença de Christmas, deficiência do fator IX), a distrofia muscular Duchenne (DMD), a síndrome de Wiskott-Aldrich (uma imunodeficiência ligada ao X) e vários outros distúrbios oculares ligados ao X.

Além das heterozigotas manifestantes, o padrão oposto de **inativação desbalanceada** (isto é, com o alelo mutante preferencialmente no X inativo em alguns ou em todos os tecidos da mulher heterozigota) também pode ocorrer e é característico de vários distúrbios ligados ao X. Em geral, a inativação desbalanceada deste tipo é vista em heterozigotas assintomáticas e é tida como refletindo a sobrevida de uma célula ou a desvantagem proliferativa das células que originalmente tinham o alelo mutante no X ativo (ver Cap. 10). Os padrões de inativação desbalanceada em tecidos relevantes têm sido usados para diagnosticar o estado portador para algumas condições ligadas ao X, incluindo várias formas de retardo mental ligadas ao X, algumas

imunodeficiências ligadas ao X (ver Cap. 14), disceratose congênita (uma forma ligada ao X de doença de pele e insuficiência de medula óssea) e incontidência pigmentar (uma condição ligada ao X que afeta a pele e os dentes).

MOSAICISMO FUNCIONAL RESULTANTE DE INATIVAÇÃO DO X

As mulheres têm duas populações de células, nas quais um ou o outro cromossomo X é o ativo (ver Fig. 5.16). Em outras palavras, as mulheres são mosaicos com relação aos seus genes ligados ao X. O mosaicismo nas mulheres é prontamente detectado para alguns distúrbios. Por exemplo, na DMD, as mulheres portadoras exibem uma expressão típica de mosaicismo, permitindo que as mulheres sejam identificadas pela imunocoloração de distrofina (Fig. 5.17). Além disso, a heterozigose para vários distúrbios ligados ao X pode ser demonstrada experimentalmente por cultura de células únicas para criar clones, que podem então ser analisados para mostrar que alguns clones têm um X paterno ativo, enquanto outros têm um X materno ativo.

A inativação do X contribui para uma importante diferença entre a herança autossômica e a herança ligada ao X. Nas mulheres, como nos homens, há apenas um X totalmente funcional em qualquer célula. Conseqüentemente, embora os padrões ligados ao X “dominantes” e “recessivos” de herança sejam distintos com base no fenótipo de mulheres heterozigotas, a distinção desaparece na prática. Esta dificuldade ocorre porque em uma mulher heterozigota para um distúrbio dominante ou um recessivo, o alelo mutante é o único alelo funcional em cerca de metade (mas, às vezes, mais ou menos que a metade) de suas células somáticas. Nos homens, o alelo herdado é inevitavelmente expresso, seja sua expressão nos heterozigotos dominante ou recessiva. Alguns geneticistas médicos preferem não classificar os fenótipos ligados ao X como dominantes ou recessivos, mas outros acreditam que a distinção é útil porque alguns fenótipos ligados ao X são consistentemente expressos em portadoras (dominantes), enquanto outros em geral são não expressos nas portadoras (recessivos), a menos que exista um padrão de inativação altamente desbalanceado. Na discussão que se segue, a dominância e recessividade serão examinadas separadamente.

Herança Recessiva Ligada ao X

A herança de fenótipos recessivos ligados ao X segue um padrão bem definido e facilmente reconhecível (Fig. 5.18). Uma mutação ligada ao X é tipicamente expressa em termos fenotípicos em todos os homens que a recebem, mas apenas nas mulheres que são homozigotas para a mutação. Em conseqüência, os distúrbios recessivos ligados ao X em geral são restritos aos homens e, com exceção das raras heterozigotas manifestantes já discutidas, dificilmente são vistos entre as mulheres.

A **hemofilia A** é um distúrbio clássico no qual o sangue não coagula normalmente em função de uma deficiência do fator VIII, uma proteína da cascata de coagulação. A natureza hereditária da hemofilia e mesmo seu padrão de transmissão já são reconhecidos há muito tempo, e a condição tornou-se conhecida como “hemofilia real” por causa de sua ocorrência entre os descendentes da rainha Victoria da Inglaterra, que era portadora.

Como na discussão anterior, X_h representa o alelo do fator VIII mutante causador da hemofilia A e X_H representa o alelo normal. Se um hemofílico se casar com uma mulher normal, todos os filhos receberão o cromossomo Y de seu pai e um X materno, não sendo

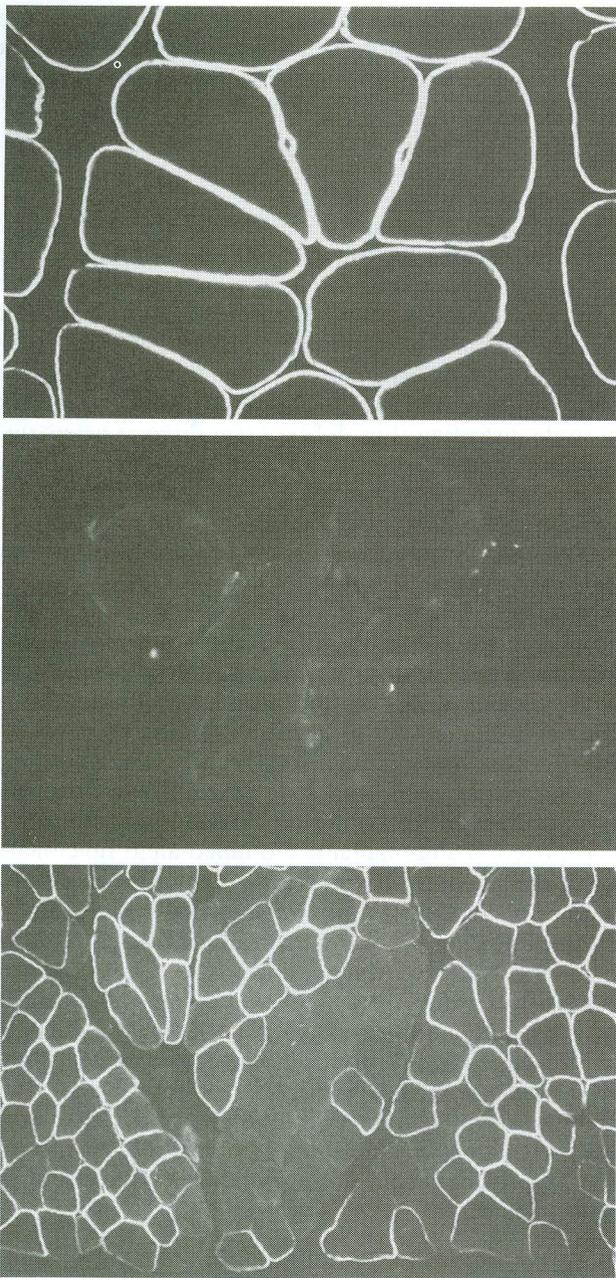


Fig. 5.17 Imunocoloração para distrofina em amostras de músculo (em cima) de uma mulher normal ($\times 480$), (meio) de um homem com distrofia muscular Duchenne ($\times 480$) e (embaixo) de uma mulher portadora ($\times 240$). O músculo dos pacientes com DMD não tem coloração de distrofina. O músculo das portadoras de DMD exibe tanto manchas positivas quanto negativas de imunocoloração de distrofina, refletindo a inativação do X. (Fotos por cortesia de K. Arahata, National Institute of Neuroscience, Tokyo.)

afetados, mas todas as filhas receberão o cromossomo X paterno com seu alelo de hemofilia e serão portadoras obrigatórias.

Homem Afetado \times Mulher Normal: $X_h/Y \times X_H/X_H$			
	X_H	X_H	
X_h	X_H/X_h	X_H/X_h	Filhas: TODAS portadoras
Y	X_H/Y	X_H/Y	Filhos: TODOS não-afetados

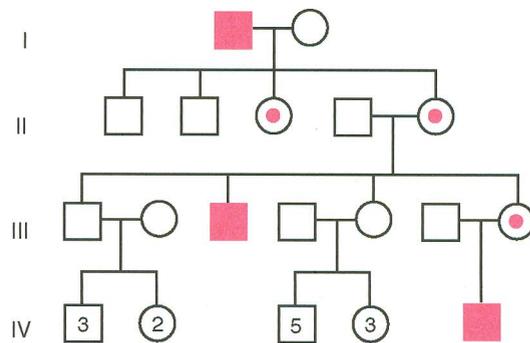


Fig. 5.18 Padrão de heredograma mostrando um distúrbio recessivo ligado ao X tal como a hemofilia A, transmitido a partir de um homem afetado através das mulheres para um neto afetado e um bisneto afetado.

Agora suponha que uma filha de um homem afetado reproduza-se com um homem não-afetado. São possíveis quatro genótipos na prole, com iguais probabilidades.

Homem Normal \times Mulher Portadora: $X_H/Y \times X_H/X_h$			
	X_H	X_h	
X_h	X_H/X_H	X_H/X_h	Filhas: 1/2 normais, 1/2 portadoras
Y	X_H/Y	X_h/Y	Filhos: 1/2 normais, 1/2 afetados

A hemofilia de um avô afetado, que não aparece em nenhum de seus filhos, tem uma chance de 50% de aparecer em qualquer filho de suas filhas. Entretanto, não reaparecerá entre os descendentes de seus filhos.

Uma filha de uma portadora tem uma chance de 50% de ser portadora (ver Fig. 5.18). Por acaso, um alelo recessivo ligado ao X pode ser transmitido sem ser detectado por uma série de mulheres portadoras antes de se expressar em um descendente masculino.

MULHERES HOMOZIGOTAS AFETADAS

Um gene para um distúrbio ligado ao X ocasionalmente está presente tanto em um pai quanto uma mãe portadora, e a prole feminina pode então ser homozigota afetada, como mostra o heredograma de daltonismo ligado ao X, um distúrbio relativamente comum. A maioria das doenças ligadas ao X, entretanto, é tão rara que é muito incomum que uma mulher seja homozigota, a menos que seus pais sejam consanguíneos (Fig. 5.19).

Homem Afetado \times Mulher Portadora: $X_h/Y \times X_H/X_h$			
	X_H	X_h	
X_h	X_H/X_h	X_h/X_h	Filhas: 1/2 portadoras, 1/2 afetadas
Y	X_h/Y	X_h/Y	Filhos: 1/2 normais, 1/2 afetados

MUTAÇÃO NOVA EM DISTÚRBIOS LIGADOS AO X

Nos homens, os genes para distúrbios ligados ao X são expostos à seleção. A seleção é completa para alguns distúrbios, parcial para outros e ausente para outros ainda, dependendo da adaptabilidade do genótipo. Os hemofílicos têm apenas cerca de 70% da prole que os homens não-afetados. Isto é, a adaptabilidade dos homens afetados é de cerca de 0,70. A seleção contra os alelos mutantes é mais acentuada para os distúrbios ligados ao X, tais como a DMD, uma doença do músculo que afeta meninos pequenos (ver Cap. 12). O distúrbio em geral é aparente na época em que a criança começa a andar e progride inexoravelmente, de modo que a criança é confinada a uma cadeira de rodas por volta dos 10 anos e, em geral, não sobrevive até os 20 anos. Embora a situação possa mudar em consequência dos avanços nas pesquisas destinadas à terapia dos meninos afetados, a DMD é dita um **letal genético**, pois os homens afetados não se reproduzem. Ela pode, é lógico, ser transmitida por mulheres portadoras, que raramente apresentam alguma manifestação desta doença.

Características da Herança Recessiva Ligada ao X

1. A incidência da característica é mais alta nos homens que nas mulheres.
2. As mulheres heterozigotas em geral não são afetadas, mas algumas podem expressar a condição com gravidade variável, determinada pelo padrão de inativação do X.
3. O gene responsável pela condição é transmitido por um homem afetado para todas as suas filhas. Qualquer filho de suas filhas tem um risco de 50% de herdá-lo.
4. O gene em geral nunca é transmitido diretamente do pai para o filho, mas é transmitido por um homem afetado para todas as suas filhas.
5. O gene pode ser transmitido por uma série de mulheres portadoras. Caso isso ocorra, os homens afetados em uma família são relacionados através das mulheres.
6. Uma proporção significativa de casos isolados deve-se à mutação nova.

As novas mutações constituem uma fração significativa de casos isolados de muitas doenças ligadas ao X. Quando os pacientes são afetados por uma doença ligada ao X muito grave, tal como a DMD, eles não podem se reproduzir (a seleção é completa) e, portanto, os alelos mutantes que eles possuem são perdidos da população. Como a incidência de DMD não está mudando, os alelos mutantes perdidos pela não-reprodução dos homens afetados têm que ser continuamente substituídos por mutações novas. Para a hemofilia, na qual a reprodução é diminuída mas não eliminada, uma fração proporcionalmente menor de casos será causada por mutações novas. O equilíbrio entre as mutações novas e a seleção será mais bem discutido no Cap. 7.

Herança Dominante Ligada ao X

Um fenótipo ligado ao X é descrito como dominante caso se expresse regularmente nos heterozigotos. A característi-

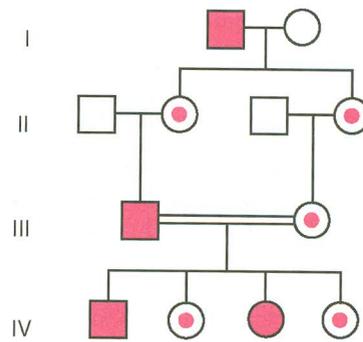


Fig. 5.19 Consangüinidade em um heredograma recessivo ligado ao X para daltonismo verde-vermelho, resultando em uma mulher homozigota afetada.

ca distintiva de um heredograma dominante ligado ao X totalmente penetrante (Fig. 5.20) é que *todas* as filhas e *nenhum* dos filhos de homens afetados são afetados. Se alguma filha não for afetada ou algum filho for afetado, a herança deve ser autossômica, não-ligada ao X. O padrão de herança através das mulheres não é diferente do padrão autossômico dominante. Como as mulheres têm um par de cromossomos X como têm pares de autossomos, cada filho de uma mulher afetada tem uma chance de 50% de herdar a característica, independente do sexo. Como regra geral, os fenótipos raros dominantes ligados ao X são cerca de duas vezes mais comuns nas mulheres que nos homens, embora a expressão em geral seja mais branda nas mulheres, que são quase sempre heterozigotas.

Apenas alguns distúrbios genéticos são classificados como dominantes ligados ao X. Um exemplo é o **raquitismo hipofosfatêmico** (também chamado de raquitismo resistente à vitamina D), no qual a habilidade dos túbulos renais de reabsorver o fosfato filtrado é prejudicada. Este distúrbio ajusta-se ao critério de um distúrbio dominante ligado ao X, pois, embora ambos os sexos sejam afetados, o nível de fosfato sérico é menos diminuído e o raquitismo é menos grave nas mulheres heterozigotas que nos homens afetados. O produto gênico defeituoso parece ser um membro de uma família de endopeptidases que ativam ou degradam uma variedade de hormônios peptídicos. O mecanismo patogênico pelo qual uma deficiência desta endopeptidase resulta em um distúrbio do metabolismo de fosfato e em raquitismo não é conhecido.

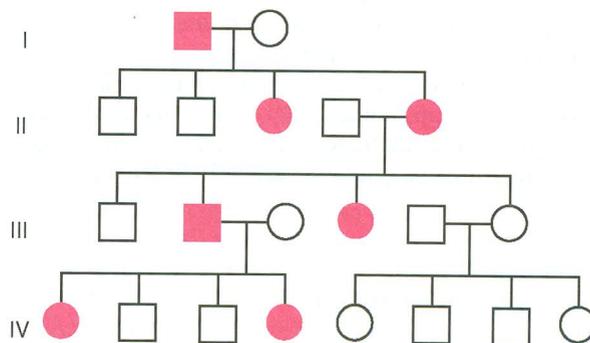


Fig. 5.20 Padrão de heredograma demonstrando herança dominante ligada ao X.

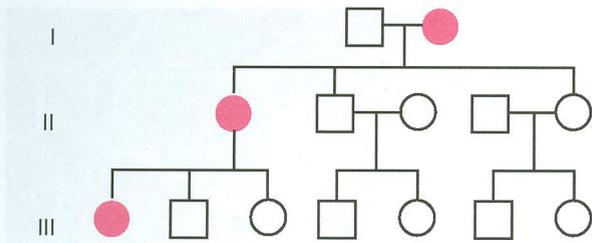


Fig. 5.21 Padrão de heredograma demonstrando um distúrbio dominante ligado ao X, letal em homens durante o período pré-natal.

Alguns dos raros defeitos genéticos expressos exclusivamente ou quase exclusivamente nas mulheres parecem ser condições dominantes ligadas ao X que são letais nos homens antes do nascimento. Os heredogramas típicos destas condições mostram a transmissão por mulheres afetadas, que produzem filhas afetadas, filhas normais e filhos normais em proporções iguais (1:1:1) (Fig. 5.21). A **incontinência pigmentar tipo 2 (IP2)** (Fig. 5.22) é um distúrbio marcante que atende a todos os critérios de um distúrbio dominante ligado ao X que é letal nos homens (hemizigotos). O distúrbio ocorre exclusivamente nas mulheres. Ele é caracterizado por exantemas da pele que começam na lactância como um padrão de eritema na pele, vesículas e pústulas, que então progredem para espessamento e hiperpigmentação e, por fim, fibrose e adelgaçamento. Microcefalia, retardo mental, dentes pequenos ou ausentes e perda de cabelo também são vistos com frequência. A hipótese de que a IP2 seja letal nos homens é apoiada pelo fato de que são conhecidos apenas um ou dois homens gravemente afetados, e a proporção de homens para mulheres na prole de mulheres heterozigotas para o distúrbio é de apenas 1:2 em vez da 1:1 esperada. Além disso, as mulheres heterozigotas têm um padrão quase que totalmente não-aleatório de inativação do X, o que pode ser explicado supondo-se que uma mulher heterozigota sobrevive apenas porque o cromossomo X com a mutação responsável pela IP2 está inativo em quase 100% de suas células.

Características da Herança Dominante Ligada ao X

1. Os homens afetados que se reproduzem com mulheres normais não têm filhos afetados nem filhas normais.
2. A prole tanto masculina quanto feminina de mulheres portadoras tem um risco de 50% de herdar o fenótipo. O padrão do heredograma é o mesmo visto com a herança autossômica dominante.
3. Para fenótipos raros, as mulheres afetadas são cerca de duas vezes mais comuns que os homens afetados, mas é típico que as mulheres afetadas tenham uma expressão mais branda (embora variável) do fenótipo.

PADRÕES DE HERANÇA PSEUDO-AUTOSSÔMICA

A herança pseudo-autossômica descreve o padrão de herança visto em genes da região pseudo-autossômica dos cromossomos



Fig. 5.22 Eritema linear típico e bolhas em uma menina com incontinência pigmentar. À medida que a criança fica mais velha, as lesões da pele tornam-se faixas achatadas e pigmentadas. (Foto por cortesia de Virginia Sybert, University of Washington, Seattle.)

X e Y que pode ser regularmente trocada entre os dois cromossomos sexuais, mimetizando assim uma herança autossômica. A **discondrosteose**, uma displasia esquelética herdada dominantemente, com baixa estatura desproporcional e deformidade do antebraço, é um exemplo de uma condição pseudo-autossômica. Uma prevalência maior da doença foi vista nas mulheres, se comparadas com os homens, sugerindo um distúrbio dominante ligado ao X, mas a presença da transmissão de homem para homem exclui claramente a herança ligada ao X (Fig. 5.23). O gene responsável por esta síndrome de nanismo é um gene pseudo-autossômico que escapa da inativação do X e codifica um fator de transcrição provavelmente envolvido na regulação da estatura. A deleção ou uma mutação deste gene resulta em discondrosteose tanto em homens quanto em mulheres heterozigotas.

PADRÕES ATÍPICOS DE HERANÇA

Como regra geral, os padrões de herança e as proporções de segregação dos distúrbios monogênicos estão de acordo com os princípios da herança mendeliana. Durante o século XX, desde que Garrod e Bateson aplicaram pela primeira vez as leis de Mendel aos erros hereditários do metabolismo, foram observadas poucas exceções à herança mendeliana. Entretanto, o exame atento de alguns distúrbios incomuns e a análise das mutações em detalhe molecular têm mostrado que as exceções à herança mendeliana ocorrem nos distúrbios monogênicos e devem ser consideradas em genética médica. Nesta seção, descreveremos resumidamente situações nas quais a herança de distúrbios monogênicos diverge dos padrões típicos mendelianos.

Padrões Incomuns de Herança Devidos ao Imprinting Genômico

Com base nos princípios mendelianos, um alelo mutante de um gene autossômico tem igual probabilidade de ser transmitido por um genitor, de um dos sexos, para uma prole de um dos sexos. De modo similar, uma mulher tem igual probabilidade de transmitir o gene mutado ligado ao X para um filho de um dos sexos. Originalmente, pouca atenção foi dada a se o sexo do genitor tinha algum efeito na *expressão* dos genes que cada genitor transmite. Entretanto, hoje sabemos que em alguns dis-

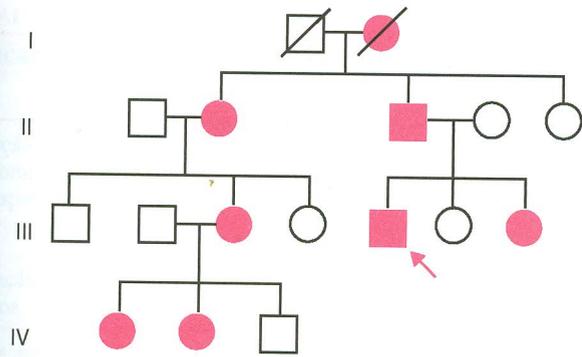


Fig. 5.23 Heredograma mostrando herança de discondrosteose decorrente de mutações em um gene pseudo-autossômico nos cromossomos X e Y. A seta mostra um homem que herdou a característica em seu cromossomo Y de seu pai. Seu pai, entretanto, herdou a característica em seu cromossomo X de sua mãe. (De Shears D. J. *et al.* [1998] Mutation and deletion of the pseudoautosomal gene SHOX cause Leri-Weill dyschondrosteosis. *Nat Genet* 19:70-73.)

túrbios genéticos a expressão do fenótipo da doença depende de se o alelo mutante foi herdado do pai ou da mãe. As diferenças na expressão gênica entre o alelo herdado da mãe e o alelo herdado do pai resultam de **imprinting genômico**. O *imprinting* é causado por uma alteração incompletamente compreendida na cromatina que afeta a expressão de um gene, mas não sua seqüência de DNA. Assim, é uma forma reversível de inativação gênica, mas não é uma mutação.

Um tipo importante de *imprinting* ocorre durante a gametogênese, antes da fertilização, e marca alguns genes como tendo vindo da mãe ou do pai. Após a concepção, o *imprint* suprime a expressão do alelo “imprimado” em alguns ou em todos os tecidos somáticos do embrião e mesmo no período pós-natal, na vida adulta, ao longo de centenas de divisões celulares. Entretanto, o *imprinting* deve ser reversível: um alelo paternamente “imprimado”, quando herdado por uma mulher, deve ser convertido em sua linhagem germinativa, de modo que ela então possa transmiti-lo com um *imprint* materno para a sua prole. Similarmente, um alelo maternamente “imprimado”, quando herdado por um homem, deve ser convertido em sua linhagem germinativa, de modo que ele possa ser transmitido como paternamente “imprimado” para sua prole (Fig. 5.24). O controle deste processo de conversão parece ser governado por um elemento do DNA chamado de **centro de imprinting**, situado na própria região “imprimada”.

SÍNDROMES DE PRADER-WILLI E ANGELMAN

Talvez os exemplos mais bem estudados do papel do *imprinting* genômico em doenças humanas sejam a **síndrome de Prader-Willi (PWS)** e **síndrome de Angelman (AS)**. A PWS é uma síndrome dismórfica relativamente comum, caracterizada por obesidade, hábitos alimentares indiscriminados e excessivos, mãos e pés pequenos, baixa estatura, hipogonadismo e retardo mental (Fig. 5.25). Em cerca de 70% dos casos da síndrome, há uma deleção citogenética (ilustrada no Cap. 9, Fig. 9.5H) envolvendo o braço longo proximal do cromossomo 15 (15q11-q13), ocorrendo no cromossomo 15 herdado do pai do paciente (Quadro 5.3). Assim, os genomas destes pacientes têm a informação genética em 15q11-q13 derivada apenas da mãe. Em contraste, em cerca de 70% dos pacientes com a rara AS,

caracterizada por aspecto facial incomum, baixa estatura, grave retardo mental, espasticidade e convulsões (Fig. 5.26), há uma deleção de aproximadamente a mesma região cromossômica, mas no cromossomo 15 herdado da mãe. Os pacientes com AS, portanto, têm a informação genética em 15q11-q13 derivada apenas do pai. Esta circunstância incomum demonstra marcadamente que a origem parental do material genético (neste caso, no cromossomo 15) pode ter um profundo efeito na expressão clínica de um defeito.

Grandes deleções não são a única causa de AS. Em particular, as mutações na cópia materna de um único gene, o gene E6-AP de ubiquitina-proteína ligase, foram vistas causando AS. O gene E6-AP ubiquitina-proteína ligase está situado em 15q11-q13 e expressa-se normalmente apenas pelo alelo materno no sistema nervoso central. As mutações em um único gene “imprimado” ainda não foram encontradas na PWS.

Uma minoria (cerca de 30%) dos pacientes com PWS não tem deleções citogenéticas. Em vez disso, eles têm um par intato do cromossomo 15, ambos herdados da mãe (ver Quadro 5.3). Em contraste, apenas uma pequena minoria dos pacientes com AS (cerca de 3% a 5%) tem dois cromossomos 15 intatos de origem paterna. Esta situação incomum, chamada de **dissomia uniparental** (ver a seção que se segue), confirma que a PWS e a AS resultam da perda da contribuição paterna e materna de genes em 15q11-q13, respectivamente.

Além da deleção cromossômica e da dissomia uniparental, alguns pacientes com PWS e AS parecem ter um defeito no próprio centro de *imprinting* (ver Quadro 5.3). Como resultado, a mudança de *imprinting* de feminino para masculino durante a espermatogênese ou de masculino para feminino durante a ovogênese (ver Fig. 5.24) não ocorre. A fertilização por um espermatozóide levando um *imprint* feminino anormalmente persistente produziria uma criança com PWS. A fertilização de um ovócito portador de um *imprint* masculino imprópriamente persistente resultaria em AS.

DISSOMIA UNIPARENTAL

A dissomia uniparental é definida como a presença de uma linhagem celular dissômica contendo dois cromossomos, ou partes deles, herdados de um genitor. Se o cromossomo idêntico estiver presente em duplicata, a situação é descrita como uma **isodissomia**. Se ambos os homólogos de um genitor estiverem presentes, a situação é uma **heterodissomia**.

Até quase o final da década de 1980, a dissomia uniparental era desconhecida, mas agora que as técnicas da genética molecular permitem que a fonte parental dos cromossomos seja prontamente identificada, ela foi documentada em vários distúrbios clínicos além da PWS e AS. Por exemplo, dois pacientes com CF e baixa estatura foram descritos com duas cópias idênticas da maioria ou de todo o cromossomo 7 materno. Em ambos os casos, a mãe era portadora de CF, e como a criança recebeu duas cópias maternas do gene CF mutante e nenhuma cópia paterna do gene CF normal, a criança desenvolveu a doença. A falta de crescimento não foi explicada, mas pode estar relacionada com a perda de genes paternamente “imprimados” não-identificados no cromossomo 7. A dissomia uniparental para uma parte do cromossomo 11 (11p15) está implicada na **síndrome de Beckwith-Wiedemann**. As crianças afetadas são grandes ao nascimento e têm língua aumentada, bem como freqüente protrusão do umbigo. Uma grave hipoglicemia é uma complicação que ameaça a vida, da mesma forma que as malignidades dos rins, das

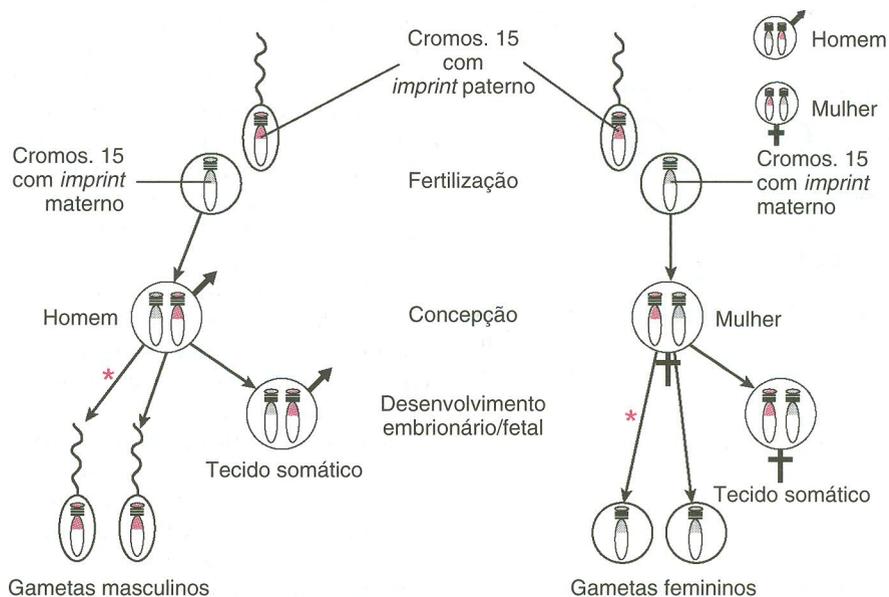


Fig. 5.24 Diagrama da conversão de material e *imprinting* materno e paterno durante a passagem pela linhagem germinativa para fazer gametas masculinos e femininos. O apagar do *imprint* uniparental em um cromossomo e a conversão para o *imprint* do outro sexo é marcado por *.

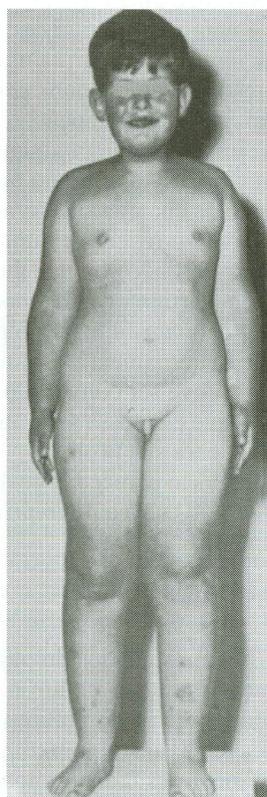


Fig. 5.25 Síndrome de Prader-Willi. *Esquerda*, Face típica de um menino de 9 anos afetado. (De Pettigrew A. L., Gollin S. M., Greenberg F., et al. [1987] Duplication of proximal 15q as a cause of Prader-Willi syndrome. Am J Med Genet 28:791-802. Copyright © 1990, Wiley-Liss, Inc. Reimpresso por permissão de John Wiley and Sons, Inc.) *Direita*, Obesidade, hipogonadismo e mãos e pés pequenos em um menino de 9,5 anos afetado, que também tem baixa estatura e retardo de desenvolvimento. (De Jones K. L. [1988] Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation, 4.ª ed. WB Saunders, Philadelphia, p. 173.)

QUADRO 5-3

Mecanismos Moleculares Causadores das Síndromes de Prader-Willi e Angelman

	Síndrome de Prader-Willi	Síndrome de Angelman
Deleção 15q11-q13	± 70% (paterna)	± 70% (materna)
Dissomia uniparental	± 30% (materna)	de 3% a 5% (paterna)
Mutação monogênica	ND	E6-AP ubiquitina-proteína ligase (de 2% a 4% do total, mas vista só em casos familiares)
Mutação no centro de <i>imprinting</i>	1%-2%	7%-9%
Outros	ND	10%-20%

ND = nenhuma detectada.

Dados de Jiang Y., Tsai T. F., Bressler J., Beaudet A. L. (1998) Imprinting in Angelman and Prader-Willi syndromes. *Curr Opin Genet Dev* 8:334-342 and Nicholls R. D., Saitoh S., Horsthemke B. (1998) Imprinting in Prader-Willi and Angelman syndromes. *Trends Genet* 14:194-200.

supra-renais e do fígado. A condição resulta de um excesso de contribuição de genes paternos ou perda de maternos, ou ambos, no cromossomo 11p15, incluindo o gene do fator 2 de crescimento similar à insulina. A dissomia uniparental também pode envolver os cromossomos sexuais, como mostrou um caso relatado de transmissão de pai para filho de hemofilia A, no qual um menino afetado herdou seus cromossomos X e Y do pai, sem contribuição de cromossomo sexual da mãe.

Embora seja muito cedo para dizer se a dissomia uniparental é uma raridade interessante ou um fenômeno relativamente comum, existem várias regiões no genoma que mostram evidência de *imprinting* genômico (ver Fig. 9.13). Os médicos e consultores genéticos devem ter o *imprinting* em mente como uma possível causa de distúrbios genéticos, especialmente nos casos de distúrbios autossômicos recessivos nos pacientes que têm apenas um genitor portador documentado ou nos casos de distúrbios ligados ao X transmitidos de pai para filho ou expressos sob a forma homozigota nas mulheres.

Mosaicismo

O mosaicismo é definido como a presença em um indivíduo ou em um tecido de pelo menos duas linhagens celulares que diferem geneticamente, mas são derivadas de um único zigoto. Embora em geral pensemos em nós mesmos como sendo compostos de células que possuem exatamente o mesmo complemento de genes e cromossomos, isto, na verdade, é um conceito muito simplificado. Já introduzimos o conceito de mosaicismo devido à inativação do X que gera duas populações diferentes de células somáticas nas mulheres, aquelas em que o X paterno é o cromossomo ativo e aquelas em que o X materno é o cromossomo ativo. De modo mais geral, as mutações que surgem em células únicas na vida pré-natal ou pós-natal podem originar clones de células geneticamente diferentes do zigoto original (Fig. 5.27). O mosaicismo é um fenômeno clinicamente importante nos distúrbios cromossômicos (ver Cap. 9), e a mutação somática é reconhecida como a principal causa de muitos tipos de câncer (ver

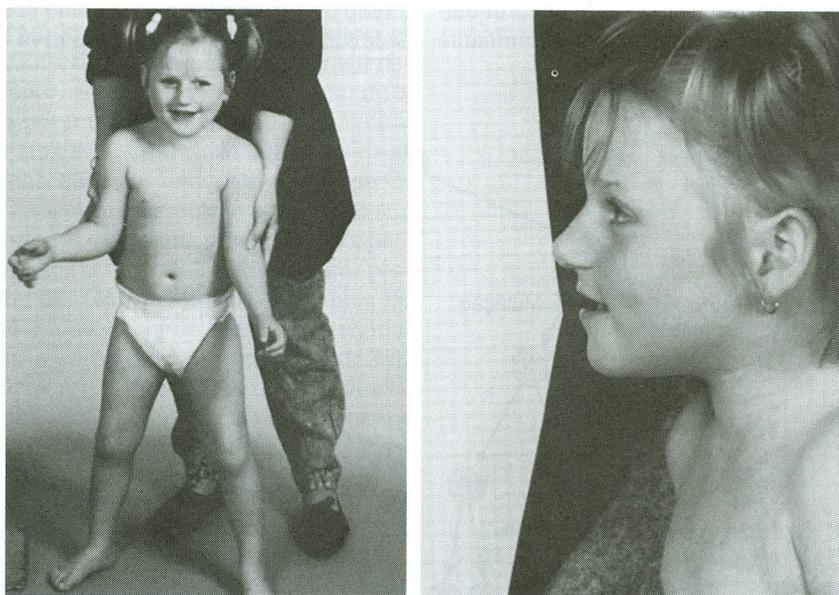


Fig. 5.26 Síndrome de Angelman em uma menina afetada de 4 anos. Notar a abertura e a posição dos braços. Comparar com o fenótipo da síndrome de Prader-Willi na Fig. 5.25. Ver o texto para discussão. (Foto por cortesia de Jan M. Friedman. De Magenis R. E., Toth-Fejel S., Allen L. J., et al. [1990] Comparison of the 15q deletions in Prader-Willi and Angelman syndromes: specific regions, extent of deletions, parental origin, and clinical consequences. *Am J Med Genet* 35:333-349. Copyright © 1990, Wiley-Liss, Inc. Reimpresso com permissão de John Wiley and Sons, Inc.)

Cap. 16). O mosaicism para mutações de genes únicos, de células somáticas ou germinativas, parece ser uma explicação provável para várias observações clínicas incomuns.

MOSAICISMO SOMÁTICO

Uma mutação que afeta a morfogênese e ocorre durante o desenvolvimento embrionário pode se manifestar como uma anomalia segmentar ou em trechos, dependendo do estágio no qual a mutação ocorreu e da linhagem de células somáticas nas quais se originou. Se ocorrer em um estágio inicial, antes da separação das células germinativas das somáticas, ela estará presente em ambas as linhagens e, portanto, será transmitida para a prole em sua forma completa, bem como será expressa somaticamente em forma de mosaico.

A NF1 às vezes é segmentar, afetando apenas uma parte do corpo. Em tais casos, o paciente tem genitores normais, mas se tiver um filho afetado, o fenótipo da criança será típico de NF1, isto é, não-segmentar. A possível causa da NF1 segmentar é uma mutação em uma ancestral da célula somática do segmento afetado. Nos casos nos quais a NF1 é transmitida geneticamente por um paciente que tem a forma segmentar, entretanto, a mutação deve ter ocorrido antes da separação das células germinativas das somáticas que possuem a mutação.

O mosaicism somático também foi documentado em vários distúrbios ligados ao X tanto em homens quanto em mulheres. Um exemplo marcante é o caso da disfunção do ciclo hepático da uréia devido a uma deficiência da enzima ornitina transcarbamilase (OTC) em um menino com uma forma branda incomum do distúrbio. Os estudos moleculares demonstraram que o menino tinha mosaicism somático para uma deleção no gene OTC. O mosaicism somático também foi relatado para a hemofilia A e a DMD em mulheres que transmitem a mutação e, portanto, devem ter tido um mosaicism de linhagem germinativa, bem como somático.

MOSAICISMO DE LINHAGEM GERMINATIVA

Como já foi discutido neste capítulo, a chance de que um distúrbio decorrente de uma nova mutação autossômica dominante

possa ocorrer mais de uma vez em uma prole é muito baixa, pois as mutações em geral são raras (da ordem de 1 chance em 10^5 a 10^6), e ter duas que ocorram independentemente no mesmo gene na mesma família é muito improvável. É freqüente, portanto, informar os genitores de um filho que aparentemente possui uma mutação nova de que a chance do mesmo defeito surgir em um filho subsequente é desprezível, equivalente ao risco populacional. Existem, entretanto, raras exceções nas quais os genitores que são fenotipicamente normais têm mais de um filho afetado. Supondo-se que os genitores não foram incorretamente diagnosticados como homocigotos fenotipicamente normais devido à expressividade variável ou à penetrância reduzida da doença, tais heredogramas incomuns podem ser explicados por **mosaicismo na linhagem germinativa**. Durante o início do desenvolvimento do genitor, uma mutação somática ocorreu em uma célula da linhagem germinativa ou precursora, persistiu em todas as descendentes clonais desta célula e, eventualmente, atingiu uma proporção dos gametas (ver Fig. 5.27). Existem cerca de 30 mitoses nas células da linhagem germinativa antes da meiose na mulher e várias centenas no homem, criando uma grande oportunidade para que ocorram mutações durante os estágios mitóticos do desenvolvimento dos gametas (ver Cap. 2).

Agora que o fenômeno de mosaicism da linhagem germinativa foi reconhecido, os geneticistas estão cientes da potencial imprecisão em prever que um fenótipo autossômico dominante específico que aparece em cada teste seja uma mutação nova, tendo um risco desprezível de recorrência na prole. O mosaicism de linhagem germinativa está bem documentado em até 6% das formas graves e letais do distúrbio autossômico dominante **osteogênese imperfeita** (Fig. 5.28) (ver Cap. 12), no qual as mutações nos genes de colágeno tipo 1 levam a um colágeno anormal, ossos frágeis e fraturas freqüentes. Os heredogramas que podem ser explicados por mosaicism na linhagem germinativa foram relatados para vários outros distúrbios bem conhecidos, tais como a hemofilia A e B e a DMD, mas não têm sido vistos em outras doenças dominantes, tais como a acondroplasia. A medida precisa da freqüência de mosaicism de linhagem germinativa é difícil, mas as estimati-

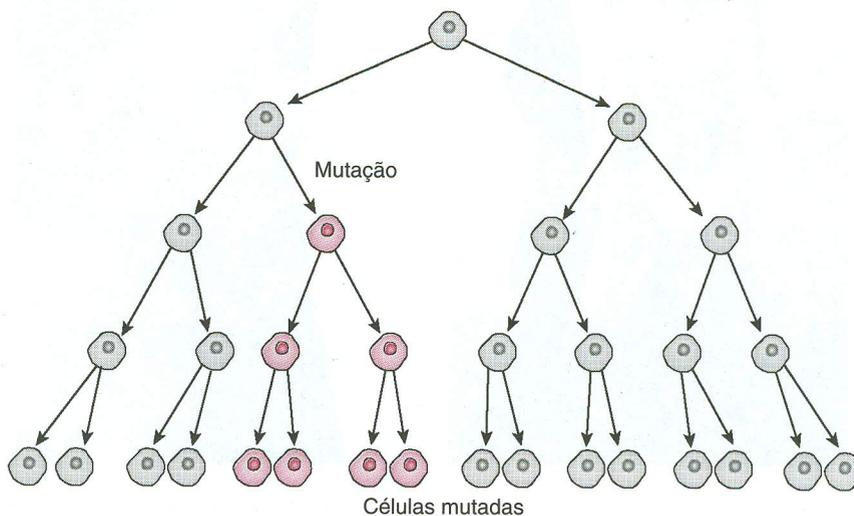


Fig. 5.27 Apresentação esquemática das divisões celulares mitóticas. Uma mutação que ocorre durante a proliferação celular, em células somáticas ou durante a gametogênese, leva a uma proporção de células com a mutação, isto é, a uma mutação somática ou germinativa.

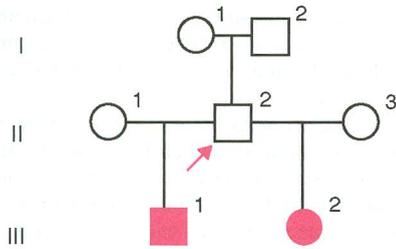


Fig. 5.28 Heredograma demonstrando a recorrência do distúrbio autossômico dominante osteogênese imperfeita. Ambas as crianças afetadas têm a mesma mutação de ponto em um gene de colágeno. Seu pai (*seta*) não é afetado e não tem tal mutação no DNA dos tecidos somáticos examinados. Ele deve ter sido um mosaico para a mutação em sua linhagem germinativa.

vas sugerem que a mais alta incidência encontrada hoje em dia é na DMD, na qual de 14% a 15% das mães de casos isolados não apresentam evidência de mutação em seus tecidos somáticos e possuem a mutação em sua linhagem germinativa. Assim, nas doenças conhecidas como apresentando mosaicismos de linhagem germinativa, os pais fenotipicamente normais de uma criança cuja doença é tida como sendo devida a uma nova mutação devem ser informados de que o risco de recorrência não é desprezível. O risco exato de recorrência é, entretanto, difícil de avaliar porque depende de em que proporção os gametas contêm a mutação. De modo mais geral, os genitores aparentemente não-portadores de uma criança com um distúrbio autossômico dominante ou ligado ao X no qual a ocorrência de mosaicismos seja desconhecida também podem ter algum risco de recorrência, que pode ser tão alto quanto 3% a 4%. Estes casais devem receber um teste diagnóstico pré-natal que seja apropriado.

Herança Materna de Mutações Mitocondriais

O cromossomo mitocondrial (mtDNA) é uma molécula circular de aproximadamente 16,5 kb situada na organela mitocondria, não no núcleo, como descrito no Cap. 3. Duas características incomuns das mitocôndrias resultam em um padrão diferente de doenças causadas por mutações no mtDNA. Primeira, o ovócito, e não o espermatozóide, fornece ao zigoto todas as suas mitocôndrias. Em consequência, uma mãe portadora de uma mutação no mtDNA transmitirá a mutação para *toda* a sua prole, enquanto um pai portador da mesma mutação não a passará para ninguém. Os defeitos no mtDNA demonstram, portanto, uma **herança materna**. Outra característica única do cromossomo mitocondrial é a ausência da segregação rigidamente controlada vista em cromossomos no genoma nuclear. Na divisão celular, o mtDNA replica-se e é distribuído aleatoriamente entre as novas mitocôndrias sintetizadas, que por sua vez são distribuídas aleatoriamente entre as duas células filhas. Cada célula filha pode receber proporções muito diferentes de mitocôndrias levando mtDNA normal e mutante (ver Fig. 12.33). Como as mitocôndrias funcionam quase essencialmente em todas as células e a expressão fenotípica de uma mutação no mtDNA depende das proporções relativas de mtDNA normal e mutante nas células que constituem tecidos diferentes, a penetrância reduzida, a expressividade variável e a pleiotropia são características típicas dos heredogramas de distúrbios mitocondriais. As doenças causadas por mutações no mtDNA serão discutidas em detalhes no Cap. 12.

RESUMO

Uma determinação precisa do heredograma familiar é uma parte importante do trabalho com cada paciente. Os heredogramas podem demonstrar um padrão direto, típico de herança mendeliana, ou um padrão mais atípico, como visto no *imprinting*, nas mutações mitocondriais e no mosaicismos germinativo. Determinar o padrão de herança não só é importante para fazer um diagnóstico do probando, mas também identifica outros indivíduos na família que podem estar em risco e precisam de avaliação e informação. A despeito dos sofisticados testes citogenéticos e moleculares disponíveis aos geneticistas, uma história familiar precisa, incluindo o heredograma familiar, ainda é um instrumento fundamental para os médicos e consultores genéticos usarem nos cuidados de seus pacientes.

Referências Gerais

- Jones KL (1996) *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*, 5th ed. WB Saunders, Philadelphia.
- McKusick VA (1998) *Mendelian Inheritance in Man: Catalogs of Human Genes and Genetic Disorders*, 12th ed. Johns Hopkins University Press, Baltimore. See online version at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>.
- Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE (1997) *Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics*, 3rd ed. Churchill Livingstone, Edinburgh.
- Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds) (2000) *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 8th ed. McGraw-Hill, New York.
- Vogel F, Motulsky AG (1997) *Human Genetics: Problems and Approaches*, 3rd ed. Springer-Verlag, New York.

Referências Específicas aos Tópicos Particulares

- Baird PA, Anderson TW, Newcombe HB, Lowry RB (1988) Genetic disorders in children and young adults: A population study. *Am J Hum Genet* 42:677-693.
- Cassidy SB, Schwartz S (1998) Prader-Willi and Angelman syndromes, disorders of genomic imprinting. *Medicine* 77:140-151.
- Costa T, Scriver CR, Childs B (1985) The effect of mendelian disease on human health: A measurement. *Am J Med Genet* 21:231-242.
- Jiang Y, Tsai TF, Bressler J, Beaudet AL (1998) Imprinting in Angelman and Prader-Willi syndromes. *Curr Opin Genet Dev* 8:334-342.
- Nicholls RD, Saitoh S, Horsthemke B (1998) Imprinting in Prader-Willi and Angelman syndromes. *Trends Genet* 14:194-200.
- Shoffner JM, Wallace DC (1992) Mitochondrial genetics: Principles and practice. *Am J Hum Genet* 51:1179-1186.
- Smahi A, Courtois G, Vabres P, et al (2000) Genomic rearrangement in NEMO impairs NF-kappaB activation and is a cause of incontinentia pigmenti. *Nature* 405:466-472.
- Zlotogora J (1998) Germ line mosaicism. *Hum Genet* 102:381-386.

Problemas

- Cathy está grávida pela segunda vez. Seu primeiro filho, Donald, tem CF. Cathy tem dois irmãos, Charles e Colin, e uma irmã, Cindy. Colin e Cindy são solteiros. Charles é casado com uma mulher não-aparentada, Carolyn, e tem uma filha de 2 anos de idade, Debbie. Os pais de Cathy são Bob e Betty. A irmã de Betty, Barbara, é a mãe do marido de Cathy, Calvin, que tem 25 anos. Não há história familiar prévia de CF.
 - Faça o heredograma, usando os símbolos padrão.
 - Qual o padrão de transmissão da CF e qual o risco de CF para o próximo filho de Cathy?

- (c) Como o risco de CF nos primos em primeiro grau de Donald compara-se ao risco da população de 1/2.000?
- (d) Que pessoas neste heredograma são heterozigotos obrigatórios?
2. George e Grace, que têm audição normal, têm 8 filhos. Duas de suas 5 filhas e 2 de seus 3 filhos são congenitamente surdos. Outro casal, Harry e Helen, ambos com audição normal, também têm 8 filhos; 2 de suas 6 filhas e 1 de seus 2 filhos são surdos. Um terceiro casal, Gilbert e Gisele, que são congenitamente surdos, têm 4 filhos, também surdos. Sua filha Hedy casou-se com Horace, um filho surdo de George e Grace, e Hedy e Horace, por sua vez, têm 4 filhos surdos. Seu filho mais velho, Isaac, casou-se com Ingrid, uma filha de Harry e Helen. Embora tanto Isaac quanto Ingrid sejam surdos, todos os seus 6 filhos têm audição *normal*. Faça o heredograma e responda às perguntas que se seguem. (Pista: quantos tipos diferentes de surdez congênita estão se segregando neste heredograma?)
- (a) Cite os prováveis genótipos das crianças na última geração.
- (b) Por que todos os filhos de Gilbert e Gisele e de Hedy e Horace são surdos?
3. Considere as seguintes situações:
- (a) A retinite pigmentosa ocorre nas formas ligada ao X e autossômica.
- (b) Dois genitores têm um caso típico de hipercolesterolemia familiar diagnosticada com base na hipercolesterolemia, *arcus corneae*, xantomas tendinosos e demonstram deficiência de receptores de LDL, juntamente com uma história familiar do distúrbio. Eles têm um filho que teve um nível plasmático de colesterol muito alto ao nascimento e dentro de alguns meses desenvolveu xantomas e aterosclerose generalizada.
- (c) Um casal com visão normal, de uma comunidade isolada, teve um filho com atrofia de giro autossômica recessiva da retina. A criança cresceu, casou-se com outro membro (com visão normal) da mesma comunidade e teve um filho com o mesmo distúrbio ocular.
- (d) Uma criança tem uma grave neurofibromatose (NF1). Seu pai é fenotipicamente normal; sua mãe parece clinicamente normal, mas tem várias áreas *café-au-lait* e áreas de hipopigmentação, e o exame de lâmpada de fenda mostra que ela tem alguns nódulos de Lisch (crescimentos hamartomatosos na íris que são comuns nas pessoas com NF1).
- (e) Pais de estatura normal têm um filho com acondroplasia.
- (f) Um homem adulto com distrofia miotônica tem catarata, calvície frontal e hipogonadismo, além de miotonia.
- (g) Um homem com raquitismo resistente à vitamina D transmite a condição para todas as suas filhas, que têm uma forma da doença mais branda que seu pai. Nenhum de seus filhos é afetado. As filhas têm aproximadamente números iguais de filhos não-afetados, filhos afetados, filhas não-afetadas e filhas afetadas. Os filhos afetados são mais gravemente afetados que suas irmãs afetadas.
- (h) Um menino teve distrofia muscular progressiva com início no começo da infância e ficou em cadeira de rodas por volta dos 12 anos. Um homem não-aparentado também tem distrofia muscular progressiva, mas ainda está andando aos 30 anos. A

análise molecular mostra que ambos os pacientes têm grandes deleções no gene de distrofina, que codifica a proteína que está deficiente ou defeituosa nos tipos Duchenne e Becker de distrofia muscular.

- (i) Descobre-se que um paciente com um distúrbio recessivo herdou ambas as cópias de um cromossomo do mesmo genitor e nenhum representante deste cromossomo do outro genitor.
- (j) Uma criança com doença da urina em xarope de bordo nasce de genitores que são primos em primeiro grau.

Quais dos conceitos citados a seguir são ilustrados pelas situações descritas anteriormente?

- Expressividade variável
- Dissomia uniparental
- Consangüinidade
- Endogamia
- Herança dominante ligada ao X
- Mutação nova
- Heterogeneidade alélica
- Heterogeneidade de locus
- Homozigose para uma característica autossômica dominante
- Pleiotropia

4. Don e seu avô materno, Barry, têm hemofilia A. Diane, mulher de Don, é a filha de sua tia materna. Don e Diane têm um filho, Edward, e duas filhas, Elise e Emily, todos com hemofilia A. Também têm uma filha não-afetada, Enid.
- (a) Faça o heredograma.
- (b) Por que Elise e Emily são afetadas?
- (c) Qual a probabilidade de que um filho de Elise seja hemofílico? Qual a probabilidade de que sua filha seja hemofílica?
- (d) Qual a probabilidade de que um filho de Enid seja hemofílico? E uma filha?
5. Nasceu um menino com várias malformações, mas que não tem uma síndrome reconhecível. Os genitores não são parentes e não há história familiar de uma condição similar. Qual das condições que se seguem poderia explicar a situação? Quais são improváveis? Por quê?
- (a) Herança autossômica dominante com mutação nova
- (b) Herança autossômica dominante com penetrância reduzida
- (c) Herança autossômica dominante com expressividade variável
- (d) Herança autossômica recessiva
- (e) Herança recessiva ligada ao X
- (f) Herança autossômica dominante, erro de paternidade
- (g) Ingestão materna de uma droga teratogênica em um estágio sensível do desenvolvimento embrionário
6. Um casal tem um filho com NF1. Ambos os genitores são clinicamente normais e nenhuma das famílias apresenta uma história familiar positiva.
- (a) Qual a explicação provável para a NF1 em seu filho?
- (b) Qual o risco de recorrência em outros filhos deste casal?
- (c) Se o marido tivesse outro filho com outra mulher, qual seria o risco de NF1?
- (d) Qual o risco de que alguém na prole do afetado também tenha NF1?

Este dife base cod te c soas dife clea exa rent can fere nóti cau vel tom pêu infe vári tísti ca é a m do c

MI

A I

A n

nuc