

Análise de heredogramas

Os heredogramas apresentados a seguir são típicos dos quatro possíveis mecanismos de herança monogênica: autossômico dominante (com penetrância completa e incompleta), autossômico recessivo, ligado ao X recessivo ou dominante. Apresentamos também um heredograma ilustrando o mecanismo de herança mitocondrial. Em todos esses heredogramas, os símbolos escurecidos representam indivíduos afetados por uma doença hereditária; a exceção é dada pelos símbolos escurecidos de tamanho menor, que indicam insucessos reprodutivos (abortos ou óbitos fetais). Os quadrados representam indivíduos de sexo masculino e os círculos, indivíduos de sexo feminino. Indivíduos com sexo desconhecido ou não pertinente ao problema são representados por losangos. As gerações são denotadas por algarismos romanos (I, II, III, IV, etc., da mais antiga à mais recente) e os indivíduos de cada geração por algarismos arábicos, arranjados em ordem crescente da esquerda para a direita.

Para facilitar ou acompanhar a leitura do texto, foram inseridos símbolos que representam os diferentes indivíduos e os genótipos a eles correspondentes.

É preciso ter sempre em mente que as doenças hereditárias, com raras exceções, ocorrem na população com frequências insolitamente baixas, quase sempre da ordem de grandeza de $1/10.000$ ou menos. Disso resulta que os afetados por doenças autossômicas dominantes são sempre heterozigotos.

Em doenças ligadas ao cromossomo X, tanto recessivas quanto dominantes, as mulheres que transmitem o gene são sempre heterozigotas. As poucas mulheres homozigotas quanto a genes recessivos deletérios ligados ao cromossomo X surgiram de casamentos consanguíneos entre heterozigotas e primos afetados hemizigotos, tendo ambos recebido o gene responsável pelo defeito de sua avó comum heterozigota.

Em doenças autossômicas recessivas, os afetados são homozigotos nascidos de genitores heterozigotos. Apesar de a frequência de heterozigotos com alelos recessivos mutados ser relativamente alta na população (frequência de 2% para doenças que

ocorrem na população na frequência de $1/10.000$), para nascer um afetado, é preciso que os dois genitores sejam heterozigotos (probabilidade $2\% \times 2\% = 4/10.000$) e que ambos transmitam o alelo deletério para a prole (probabilidade $1/2 \times 1/2 = 1/4$), o que resulta na frequência populacional de afetados $4/10.000 \times 1/4 = 1/10.000$). Vê-se assim que, em uma família qualquer com afetados, geralmente ocorre somente um casamento entre dois heterozigotos (os genitores do afetado) e que dificilmente ocorrerão heterozigotos fora do ramo da família que contém os afetados (que também, pelo raciocínio desenvolvido, surgirão em apenas uma irmandade). Violações a essas regras apenas são encontradas em famílias com casamentos consanguíneos (tipicamente com maior frequência entre os progenitores de afetados, por favorecerem o encontro de duas pessoas heterozigotas quanto a um mesmo alelo patológico herdado de um ascendente comum), ou em algumas doenças sabidamente frequentes em alguns grupos populacionais, como a anemia falciforme, na África equatorial, e a fibrose cística, entre europeus nórdicos.

Heredograma 1: herança autossômica dominante

No heredograma da Figura 13.1, I-1 é afetado e casado com I-2. Os filhos do casal são cinco (II-1 a II-5), sendo que II-2, II-4 e II-5 são afetados. II-5 (afetado) casou-se com II-6 (pertencente a uma irmandade de seis indivíduos, dois dos quais constituem um par de gêmeos dizigóticos (II-10 e II-11)). Nessa irmandade, uma gestação terminou em aborto de sexo não determinado (provavelmente por ter sido muito precoce, cerca de 2 meses de idade gestacional). Do casal II-5/II-6, nasceram cinco crianças, duas das quais (III-3 e III-5) são afetadas. A menina III-3 é a propósita (ou caso-índice); *propósito* é o primeiro indivíduo estudado da família, geralmente afetado, que motiva o levantamento do heredograma. O propósito sempre é assinalado por uma seta.

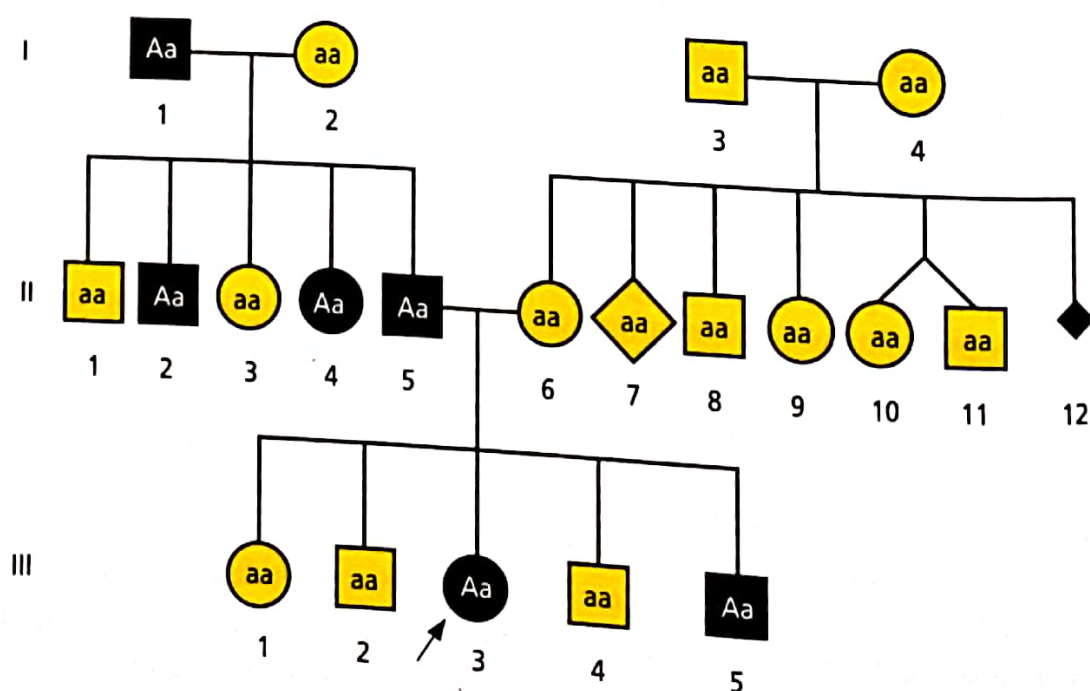


Figura 13.1 – Heredograma típico de uma doença rara na população, determinada por mecanismo autossômico dominante com penetrância completa.

O padrão de transmissão da doença na família representada na figura é claramente autossômico dominante, porque existem afetados em todas as gerações e eles pertencem aos dois sexos. Fica claro também, como detalhado a seguir, que os afetados são heterozigotos, pois aqueles que se reproduziram tiveram crianças normais e afetadas.

O mecanismo de herança ligado ao X é excluído com certeza absoluta, por ocorrerem duas transmissões da doença de pai afetado para filho de sexo masculino. A herança autossômica recessiva é afastada, pois as mulheres I-2 e II-6, nessa hipótese, precisariam ser ambas heterozigotas. Não sendo aparentadas biologicamente de seus maridos (homozigotos recessivos, na hipótese de herança autossômica recessiva), a chance de isso ocorrer é muito baixa, uma vez que todas as doenças aqui apresentadas são raras na população.

Todos os indivíduos representados por símbolos escurecidos são heterozigotos Aa (em que A é o alelo que determina a doença e a, o seu alelo normal), pois homozigotos AA aparecem em situações muito excepcionais, por exemplo, em acondroplasia, resultantes de casamentos entre dois heterozigotos afetados. Conhecem-se menos de dez casos de prole afetada AA desses casamentos, e os defeitos ósseos são gravíssimos, com a maioria dos afetados falecendo durante os dois ou três primeiros anos de vida. Em outras doenças, a chance do casamento dependeria do encontro casual de dois afetados, cada um deles ocorrendo em uma frequência da ordem de 1/10.000 ou menos. Tratando-se de doença determinada por mutação autossômica dominante de penetrância completa (indicando que todos os seus portadores apresentam o fenótipo completo ou incompleto que caracteriza a doença), todos os indivíduos da genealogia representados por símbolos claros são aa.

Em heredogramas como este, típicos de doença autossômica dominante, é comum a doença aparecer pela primeira vez em um indivíduo filho de genitores normais, por consequência de uma mutação nova. No heredograma em análise, o indivíduo I-1 tem genitores normais e é, com probabilidade alta (com certeza, caso a penetrância seja completa), o primeiro indivíduo portador do alelo mutado A na família.

O risco de repetição da doença em uma criança que tanto o casal I-1/I-2 como o casal II-5/II-6 venham a ter é estimado em 50% ou 1/2, pois para a doença se manifestar em um indivíduo qualquer, basta que ele receba, de seu progenitor afetado heterozigoto, o alelo A. Este também será o risco de recorrência da doença na prole dos afetados II-2, II-4, II-5, III-3 e III-5, se eles vierem a se casar (como em geral acontece) com pessoas normais não aparentadas. O risco para a prole de todos os indivíduos normais da genealogia (incluindo o casal já constituído I-3/I-4) é desprezível, da ordem de grandeza zero.

Heredograma 2: herança autossômica dominante com penetrância incompleta

O heredograma da Figura 13.2 mostra a segregação de uma doença autossômica dominante de penetrância incompleta, pois um dos membros do casal I-1/I-2 e o indivíduo II-5, todos fenotipicamente normais, são, na verdade, heterozigotos Aa, já que tiveram filhos normais e afetados.

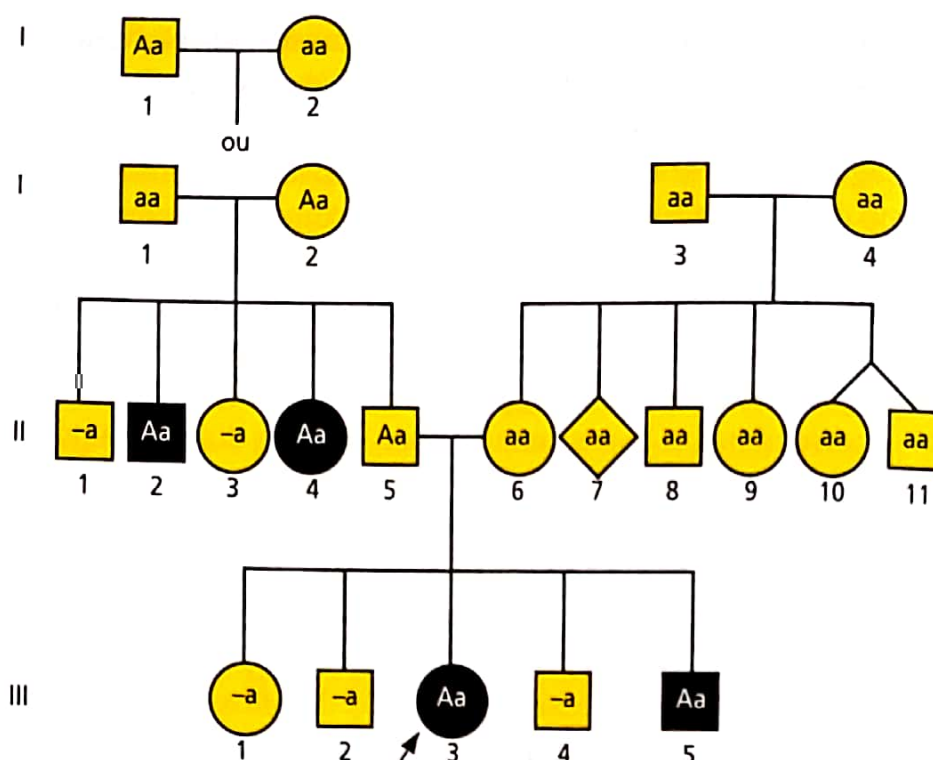


Figura 13.2 – Heredograma típico de uma doença rara na população, determinada por mecanismo autossômico dominante com penetrância incompleta.

O casal I-3/I-4 e todos os seus filhos são aa, da mesma maneira que um dos membros do casal I-1/I-2. Todos os filhos normais dos casais I-1/I-2 e II-5/II-6, no entanto, podem ser aa ou Aa não penetrantes.

A configuração genealógica observada poderia também ser explicada, à primeira vista, por uma doença de herança autossômica recessiva, mas diante da raridade das doenças genéticas na população, é pouco provável que a mulher II-6 fosse também heterozigota quanto ao alelo que causa a doença que está segregando na família biológica de seu marido II-5.

No caso de penetrância incompleta com taxa K , o risco para a prole de afetados ou de portadores do gene fenotipicamente normais (como é o de I-1 ou I-2 e de II-5) é estimado em $R' = K/2$, ou seja, para uma criança nascer afetada é preciso que o genitor heterozigoto afetado transmita o alelo mutado (probabilidade $1/2$) e que o alelo, uma vez transmitido, penetre originando a doença (probabilidade K). Um valor de K da ordem de 80%, o risco é, portanto, $1/2 \times 80\% = 40\%$. Para a prole de filhos normais de afetados, esse risco é calculado aplicando-se a fórmula $R'' = K(1-K)/[2(2-K)]$, deduzida em detalhe no capítulo sobre aconselhamento genético. A normalidade de um filho de afetado pode ser explicada de duas maneiras: ou ele herdou o alelo normal (probabilidade $1/2$) ou herdou o alelo patológico, que, por acaso, não penetrou, evento composto com probabilidade $1/2 \times (1-K)$. As chances desse filho normal ser heterozigoto ou homozigoto estão entre si assim como $(1-K)/2$ está para $1/2$ ou $(1-K)$ está para 1. De modo que a chance de ele ser heterozigoto, dado que é normal, é $P(\text{het}) = (1-K)/[(1-K)+1] = (1-K)/(2-K)$,

e o risco para a sua prole é finalmente obtido multiplicando-se $P(\text{het})$ por $K/2$, chegando-se ao valor final mostrado na fórmula para R'' . Se o valor da taxa de penetrância K valer 80%, o valor desse risco é $R'' = 6,7\%$.

Heredograma 3: herança autossômica recessiva

O heredograma da Figura 13.3, além de ilustrar o mecanismo da herança autossômica recessiva, introduz mais alguns símbolos usados nos heredogramas. Assim, a união entre os indivíduos III-5 e III-6 indica consanguinidade e está representada por uma linha dupla, que substitui a simples utilizada para assinalar os casamentos entre indivíduos não aparentados entre si. O conceito III-10 é um aborto ou óbito fetal de sexo feminino. Os indivíduos III-11 e III-12 são gêmeos monozigóticos. A linha inclinada sobre os símbolos I-1, I-2 e IV-2 mostra que eles já faleceram. O ponto de interrogação no interior de IV-2 indica que não se sabe se ele era afetado ou não (por exemplo, morreu jovem, antes da idade média de manifestação dos primeiros sinais e sintomas da doença). O número 3 dentro do símbolo mais à direita da última geração representa três indivíduos normais de sexo masculino (IV-5, IV-6 e IV-7).

O mecanismo ligado ao X pode ser afastado devido à existência de afetada de sexo feminino (IV-1), filha de genitores normais. A hipótese de herança autossômica dominante com penetrância incompleta é uma possibilidade, mas no caso ela fica enfraquecida pelo casamento consanguíneo entre III-5 e III-6.

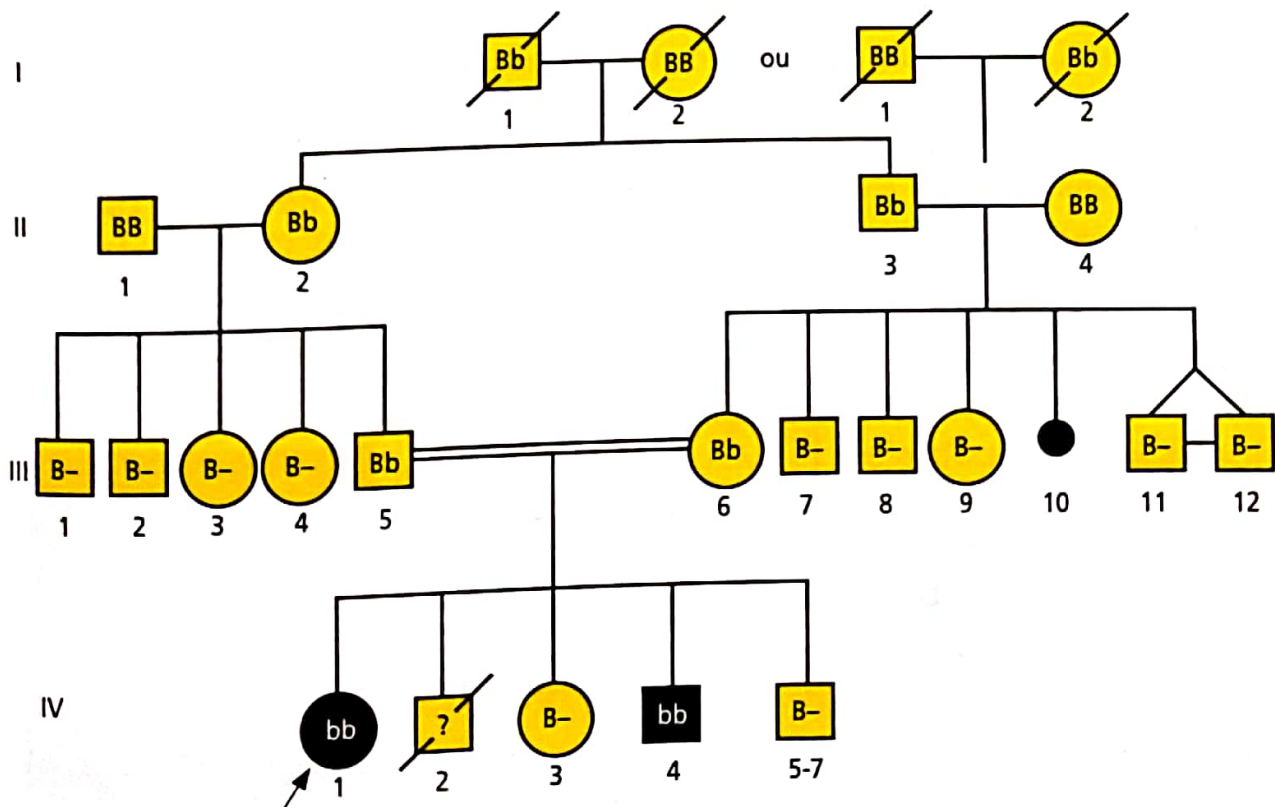


Figura 13.3 – Heredograma típico de uma doença, rara na população, determinada por mecanismo autossômico recessivo.

Tipicamente, no mecanismo de herança autossômico recessivo, os afetados costumam se concentrar em uma única irmandade. Forte indicativo desse mecanismo é a consanguinidade parental, como aconteceu no heredograma aqui representado (III-5 e III-6 são filhos de dois irmãos, portanto, primos em primeiro grau). O genótipo dos afetados IV-1 e IV-4 é bb , em que b é um alelo recessivo que em homozigose determina a doença. Por isso, os genitores primos em primeiro grau são ambos heterozigotos Bb e é mais provável, nesse caso, que os alelos que causam a doença presentes em homozigose nos dois afetados tenham origem comum a partir de um único alelo patológico b presente em dose única em I-1 ou em I-2, os ascendentes comuns do casal de primos. Seguindo esse raciocínio, II-2 e II-3 também são heterozigotos, casados cada um deles com um homozigoto normal BB (II-1 e II-4). Cada um dos irmãos de III-5 (III-1 a III-4) tem, portanto, chances iguais (50%) de ser homozigoto BB ou heterozigoto Bb , o mesmo acontecendo com os irmãos de III-6 (III-7 a III-12). Finalmente, cada um dos irmãos normais dos afetados (IV-3, IV-5, IV-6 e IV-7) possui chance de

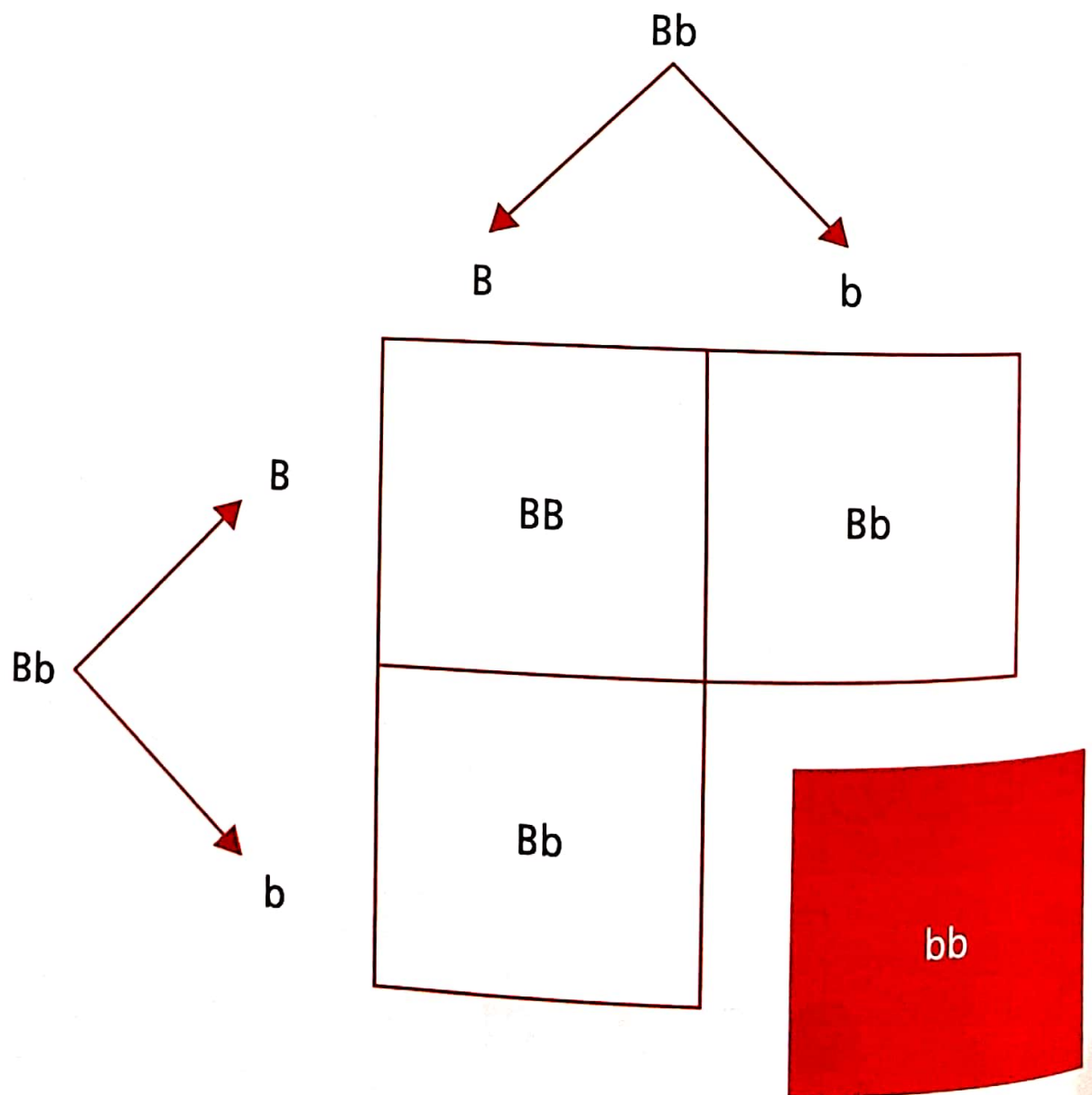


Figura 13.4 – Genótipos possíveis na prole normal de um casal de heterozigotos, ficando claro que a probabilidade de uma criança normal ser heterozigota é $2/3$.

ser heterozigoto igual a $(1/2)/(1/4 + 1/2) = 2/3$, uma vez que, sendo normal e filho de heterozigotos, só pode ser heterozigoto Bb ou homozigoto BB com probabilidades que estão entre si assim como $1/2 : 1/4$ ou $2 : 1$ ou $2/3 : 1/3$. Isso tudo fica claro se considerarmos o esquema mostrado na Figura 13.4, que mostra a distribuição esperada dos genótipos possíveis na prole de um casal de heterozigotos, excluindo-se a possibilidade de a criança ser bb, uma vez que apresenta o fenótipo dominante. Vê-se imediatamente que, em duas das três eventualidades que correspondem ao fenótipo B-, a criança é Bb.

O risco de recorrência do defeito ou doença na prole do casal III-5/III-6 é obviamente $1/4$ ou 25%, uma vez que tanto III-5 como III-6 são heterozigotos Bb e, para que uma próxima criança nasça afetada, é preciso apenas que cada um deles lhe transmita o alelo b, o que vai ocorrer com probabilidade $R = 1/2 \times 1/2 = 1/4$ ou 25%. O risco de ocorrência de prole afetada nos casais já constituídos I-1/I-2, II-1/II-2 e II-3/II-4, todos do tipo BB $\times$ Bb, é desprezível, da ordem de grandeza zero. Quanto aos indivíduos III-1 a III-4, III-7 a III-9 e III-11 e III-12, cada um dos quais tem chance de heterozigose Bb igual a $1/2$ ou 50%, o risco de afecção em sua prole dependerá de o futuro cônjuge (por hipótese não aparentado) ser também heterozigoto e de ambos lhe transmitirem o alelo b patológico. Para alelos recessivos patológicos que ocorrem na população com frequências da ordem de 1%, aproximadamente, como é o caso dos genes que condicionam o albinismo e da fenilcetonúria, a frequência de afetados ao nascimento é da ordem de $1/10.000$, mas a frequência de heterozigotos fixa-se em cerca de $1/50$ ou 2% nesses exemplos. Isso significa que o risco de prole afetada para cada um desses indivíduos (III-1 a III-4, III-7 a III-9 e III-11 e III-12) será $R = 1/2 \times 1/50 \times 1/4 = 1/400$ ou 0,25%, risco esse de ordem de grandeza desprezível. Se um desses indivíduos se casar com um parente, no entanto, o risco será muito maior. Suponhamos, por exemplo, que o indivíduo III-1 venha a se unir com III-9, sua prima em primeiro grau. Cada qual possui uma chance a favor de ser heterozigoto da ordem de $1/2$, de modo que o risco para a sua prole é estimado em $R = 1/2 \times 1/2 \times 1/4 = 1/16 = 6,25\%$. Apesar de tal risco ainda ser relativamente baixo, ele está maior $6,25/0,25 = 25$ vezes em relação ao risco existente na hipótese de qualquer um dos cônjuges se casar com uma pessoa não aparentada. Resta-nos, agora, calcular os riscos de prole afetada para os filhos do casal III-5/III-6. O risco para a prole de IV-1 ou IV-4 (afetados) é $R = 1 \times 1/50 \times 1/2 = 1\%$. Para a prole de IV-3, IV-5, IV-6 e IV-7, o risco correspondente é calculado segundo $R = 2/3 \times 1/50 \times 1/4 = 1/300$, ou cerca de 0,3%. Concluimos, portanto, que o risco de prole afetada só está aumentado significativamente ($R = 25\%$) para o casal III-5/III-6.

Hereditograma 4: herança recessiva ligada ao cromossomo X

O hereditograma da Figura 13.5 ilustra uma típica herança recessiva ligada ao cromossomo X, como é a da distrofia muscular progressiva tipo Duchenne.

O mecanismo autossômico recessivo pode ser afastado usando-se a mesma argumentação do caso da primeira genealogia. A herança dominante com penetrância

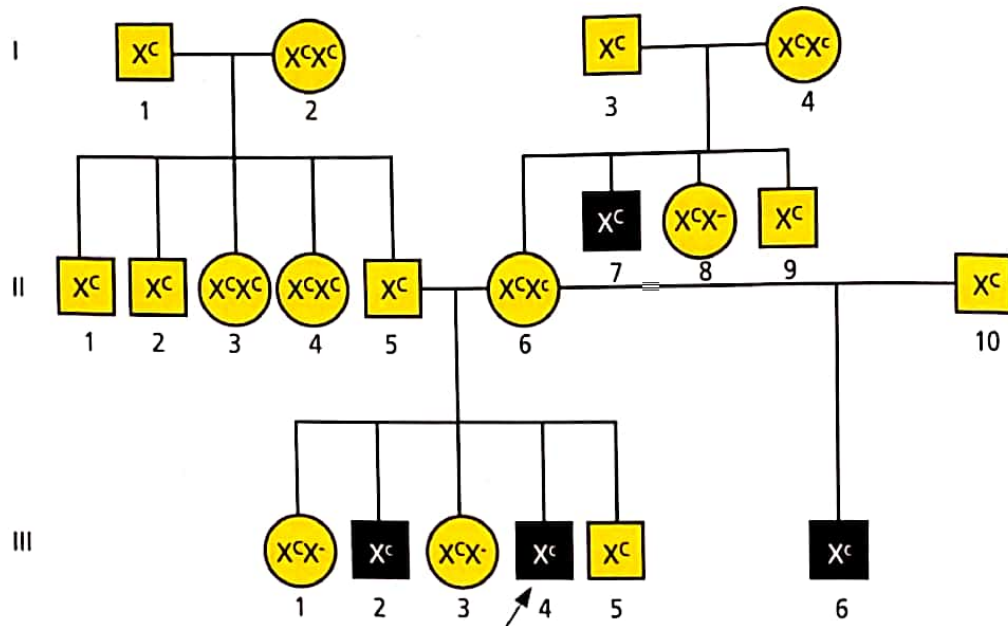


Figura 13.5 – Heredograma típico de uma doença rara na população, determinada por mecanismo recessivo ligado ao cromossomo X.

incompleta não pode ser afastada, mas é muito pouco provável, pois para se explicar a configuração da genealogia baseando-se nesse mecanismo, seria preciso que os dois heterozigotos não penetrantes fossem mulheres (I-4 e II-6) e que os quatro afetados fossem homens. A chance combinada disso vale $(1-K)^2 \cdot (1/2)^6 < 1/1.000$ para um valor da taxa de penetrância $K = 0,8$. Como na hipótese de mecanismo recessivo ligado ao cromossomo X a probabilidade da configuração é 1 (ou seja, tem que acontecer exatamente o que aconteceu, isto é, os quatro afetados têm que ser homens e todos eles aparentados entre si por intermédio das duas mulheres heterozigotas), chega-se à conclusão de que o mecanismo recessivo ligado ao X é, pelo menos, 1.000 vezes mais provável que o autossômico dominante com penetrância incompleta.

Como se nota com a análise do heredograma, apenas indivíduos de sexo masculino são afetados. Excepcionalmente, mulheres heterozigotas podem ter manifestações da doença, geralmente sob forma bem mais branda que a manifestada, em média, pelos homens hemizigotos afetados, como já se observou inúmeras vezes em hemofilia por deficiência do fator VIII ou, mais raramente, na própria distrofia muscular de Duchenne. Evidentemente isso é possível, desde que exista um desvio significativo no processo de lyonização e a mulher tenha inativado, na maioria de suas células, o cromossomo X contendo o alelo normal. A análise do heredograma mostra ainda que todos os afetados são aparentados entre si por intermédio das mulheres I-4 e II-6, que são heterozigotas obrigatórias quanto ao alelo mutado que produz a doença. Outro detalhe interessante notado na genealogia é que não deixa dúvidas quanto ao mecanismo de transmissão do traço patológico é que a mulher II-6 se casou em duas ocasiões com indivíduos não aparentados, e de ambos os casamentos originaram-se afetados. Outra característica importante, que não se aplica à distrofia muscular de Duchenne e a outras condições letais ligadas ao cromossomo X, em que os afetados não conseguem

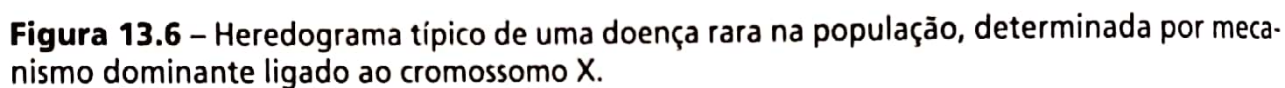
se reproduzir, é que a prole dos afetados é normal. Um ponto relevante a se considerar é que, se houver transmissão de homem afetado para filho de sexo masculino afetado, fica excluída completamente a possibilidade do mecanismo ligado ao X, tanto dominante como recessivo.

Chamando-se de X^c o alelo que em hemizigose determina a doença recessiva ligada ao X, o genótipo dos afetados II-7, III-2, III-4 e III-6 é X^c . O casal I-1/I-2 e todos os seus filhos (II-1 a II-5) são hemizigotos X^c (se homens) ou homozigotas X^cX^c (se mulheres). As mulheres heterozigotas certas (genótipo X^cX^c) são, conforme já mencionado, I-4 e II-6. A afirmação quanto a esta última não deixa dúvidas e, no caso de I-4, apesar de ela ter tido apenas um filho afetado, teve, através de II-6, três netos igualmente afetados. As demais mulheres da genealogia (II-8, III-1 e III-3) são possíveis heterozigotas, já que são todas filhas de heterozigotas certas, cada uma com probabilidade de 50%, favorecendo a hipótese de heterozigose. Todos os homens assinalados por símbolos claros, sejam parentes em primeiro grau de afetados ou não, são hemizigotos quanto ao alelo normal (genótipo X^C).

Como na situação anterior, calcularemos em seguida o risco de repetição da doença na prole de todos os indivíduos da genealogia representada na Figura 13.6. Os riscos de criança afetada na prole dos casais I-3/I-4, II-5/II-6 e II-6/II-10 são de 25% ou 1/4, uma vez que nessas situações as genitoras são heterozigotas e para nascer uma criança afetada, é preciso que ela herde o cromossomo Y do pai (probabilidade 1/2) e o cromossomo X com o alelo responsável pela doença da genitora heterozigota (também com probabilidade 1/2). O risco final é obtido multiplicando-se essas duas probabilidades: $R = 1/2 \times 1/2 = 1/4$ ou 25%. O risco de criança afetada na prole de todos os afetados, desde que eles não venham a se casar com mulheres aparentadas ou pertencentes a famílias com casos da mesma doença, é praticamente zero (ou seja, para nascer um menino afetado seria necessário que ocorresse mutação nova no cromossomo X recebido da mãe). É importante lembrar que, embora o afetado não transmita o alelo deletério a nenhum dos filhos homens que tiver, todas as suas filhas serão heterozigotas certas, com risco de afecção para a sua futura prole estimado em 1/4 ou 25%. O risco de descendência afetada é nulo para o casal I-1/I-2, para os seus filhos II-1 a II-4 e para todos os demais indivíduos de sexo masculino assinalados por símbolos claros ainda não mencionados (II-9 e III-5). Quanto ao risco de prole afetada para as mulheres heterozigotas possíveis II-8, III-1 e III-3, é estimado em $R = 1/2 \times 1/4 = 1/8$ ou 12,5%, uma vez que cada uma delas tem probabilidade de ser heterozigota igual a 1/2 ou 50%.

Hereditograma 5: herança dominante ligada ao cromossomo X

A Figura 13.6 ilustra um caso típico de transmissão de doença dominante ligada ao X, mecanismo relativamente raro no conjunto das doenças genéticas monogênicas. Como no modo de transmissão autossômico correspondente, surgem afetados em todas as gerações. Nota-se que mulheres heterozigotas X^DX^d afetadas têm filhos X^D e filhas X^DX^d afetados com probabilidades iguais (25%), enquanto os homens hemizigotos



Determinemos, então, os genótipos de todas as pessoas representadas no heredograma, sob a hipótese de herança dominante ligada ao X, agora justificada. Todos os indivíduos representados por símbolos claros são hemizigotos X^d ou homozigotas X^dX^d normais, enquanto os hemizigotos afetados (símbolos escurecidos) possuem genótipo X^D e as heterozigotas afetadas (representadas por círculos negros) são X^DX^d .

Os riscos para a prole dos indivíduos II-1 a II-4 do casal I-1/I-2 e de todos os indivíduos normais das proles de I-3/I-4, II-5/II-6 e II-6/II-10 são desprezíveis, da ordem de grandeza zero. O risco de doença na prole de I-3/I-4 (homem X^D $\times$ mulher $X^D X^d$) é de 1/2 ou 50%, pois esse casal pode ter quatro tipos diferentes de filhos, cada um deles com probabilidade de 25%: X^D , X^d , $X^D X^d$, $X^D X^D$. O risco para as proles de II-5/II-6 e II-6/II-10 também é de 1/2 ou 50%, com a diferença de que agora todas as meninas (que nascerão com probabilidade de 50%) serão heterozigotas afetadas $X^D X^d$ enquanto todos os meninos (que também surgirão com probabilidade de 50%) serão hemizigotos X^D normais, pois o cruzamento parental é do tipo homem X^D $\times$ mulher $X^d X^d$.

Heredograma 6: herança mitocondrial

No mecanismo mitocondrial, exemplificado pelo heredograma da Figura 13.7, o defeito é condicionado por mutação localizada no DNA das mitocôndrias, organelas que provêm do óvulo, sendo, portanto, transmitidas às crianças de ambos os sexos pela mãe. A inspeção do heredograma mostra claramente que as crianças (meninos e meninas) de mulheres afetadas são igualmente afetadas, contrariamente ao que acontece com a prole de homens afetados, que é sempre normal. A situação pode ser complicada pela penetrância incompleta e expressividade muito variável da mutação que determina a doença na prole de mulheres portadoras do DNA mitocondrial mutado, em geral afetadas. Desse modo, nem todas as crianças dessas mulheres são necessariamente afetadas, como é o caso do indivíduo III-10 da genealogia da figura. A distinção importante em relação à herança autossômica dominante é que não há crianças afetadas na prole de homens afetados. A *heteroplasmia* (presença de cópias de DNA mitocondrial mutado ao lado de cópias normais, em proporções variadas nos diferentes indivíduos) contribui para a expressividade do quadro clínico, que costuma ser muito mais variável do que na herança autossômica dominante. Esse tipo de transmissão vem ganhando importância crescente em genética médica desde que se descobriu que uma fração considerável dos casos de surdez não síndrômica se deve a mutações de DNA mitocondrial. Muitas outras doenças e síndromes com manifestações metabólicas, neurológicas, musculares e visuais também podem ser causadas por mutações no DNA mitocondrial.

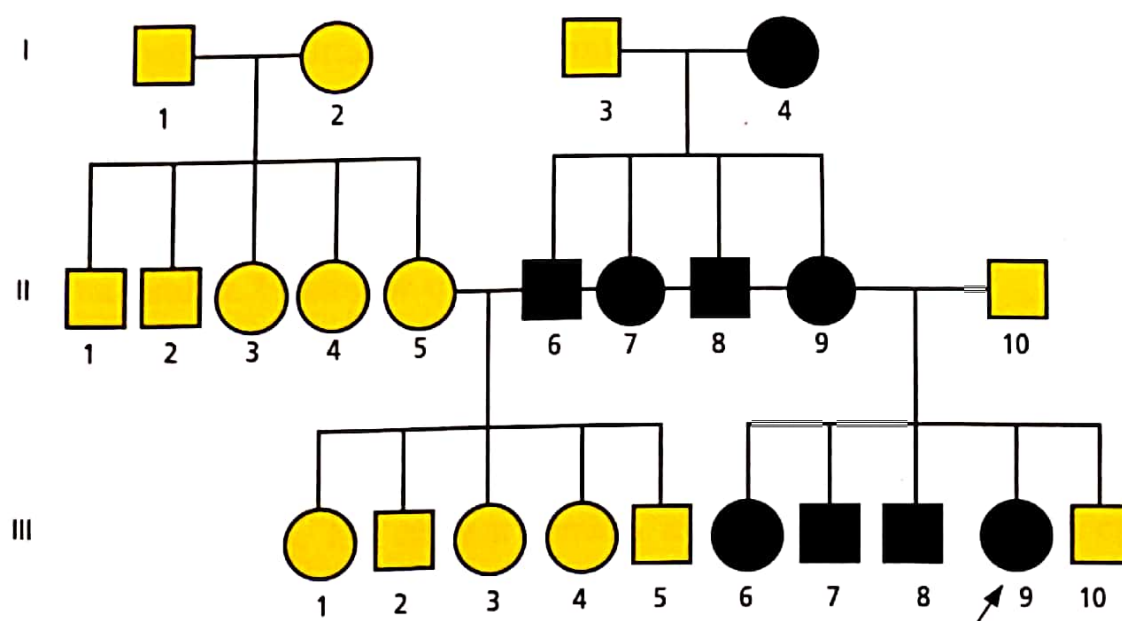


Figura 13.7 – Heredograma típico de uma doença rara na população, determinada por gene mutado localizado no DNA das mitocôndrias.