

Doenças produzidas por mecanismo multifatorial

Lábio leporino

Apresentação de um caso

A criança da Figura 22.1 apresenta lábio leporino, sem outras malformações associadas. Os pais não são consanguíneos e negam a ocorrência do defeito em outros membros da família.

Aspectos clínicos

O lábio leporino exterioriza-se clinicamente por meio de fendas parciais ou completas do lábio superior, unilaterais ou bilaterais (Figura 22.2), sempre de posição paramediana. As fendas labiais podem comprometer também a gengiva. Considera-se o lábio leporino como sendo total quando se prolonga para cima, até o nariz e para trás, até o



Figura 22.1 – Criança com lábio leporino unilateral. Paciente da Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo (gentileza do Dr. Décio Brunoni).



Figura 22.2 – Criança com lábio leporino bilateral. Paciente da Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo (gentileza do Dr. Décio Brunoni).

canal palatino posterior (nesse caso, o defeito é descrito como lábio leporino associado a palato fendido).

Embriologicamente, o defeito é classificado entre as agenesias faciais e resulta da falta de fusão, total ou parcial, entre o maço médio e os maços externos, por ocasião da coalescência entre as massas mesoblásticas faciais, que ocorre entre a quinta e a oitava semana de vida embrionária (Figura 22.3).

A incidência do lábio leporino não sindrômico, associado ou não ao palato fendido, é, entre caucasoides, de 1 afetado por 1.000 crianças nascidas vivas. Essa frequência é maior entre japoneses e menor entre negros. A proporção sexual entre afetados é de 2:1, isto é, dois terços dos portadores do defeito são do sexo masculino.

Cerca de 10% dos pacientes com lábio leporino apresentam, ao nascer, malformações associadas, como pé torto congênito, defeitos vertebrais e polidactilia; ou, então, síndromes complexas graves. Conhecem-se mais de 200 síndromes causadas por alterações gênicas ou cromossômicas que podem incluir, como sinal, o lábio leporino com ou sem palato fendido. Na trissomia 13, por exemplo, o defeito está presente em mais da metade dos afetados. O prognóstico depende do tipo de defeito e, principalmente, das malformações associadas, mas a mortalidade é maior mesmo entre os portadores de lábio leporino apenas. No total e até relativamente pouco tempo atrás, a mortalidade era de 10 a 20% no primeiro ano de vida, mas a situação está mudando mesmo nos países em desenvolvimento, como Brasil e China, em que uma quantidade razoável dos afetados já tem acesso a tratamento adequado, o que torna o prognóstico do defeito excelente.

As primeiras dificuldades que encontram os recém-natos portadores do defeito referem-se à alimentação, pois a fissura impede a formação do vácuo relativo que permite a sucção do leite do mamilo ou da mamadeira. As fissuras palatinas, outrossim, impedem a fonação normal.

As fissuras de lábio devem ser fechadas cirurgicamente antes dos 3 meses de idade. Quando há deformidade do nariz, as correções cirúrgicas de partes moles são feitas aos 4 anos, e as ósseas, aos 12 anos. A cirurgia da fenda palatina deve ser realizada antes que a criança comece a falar, geralmente até os 18 meses de idade.

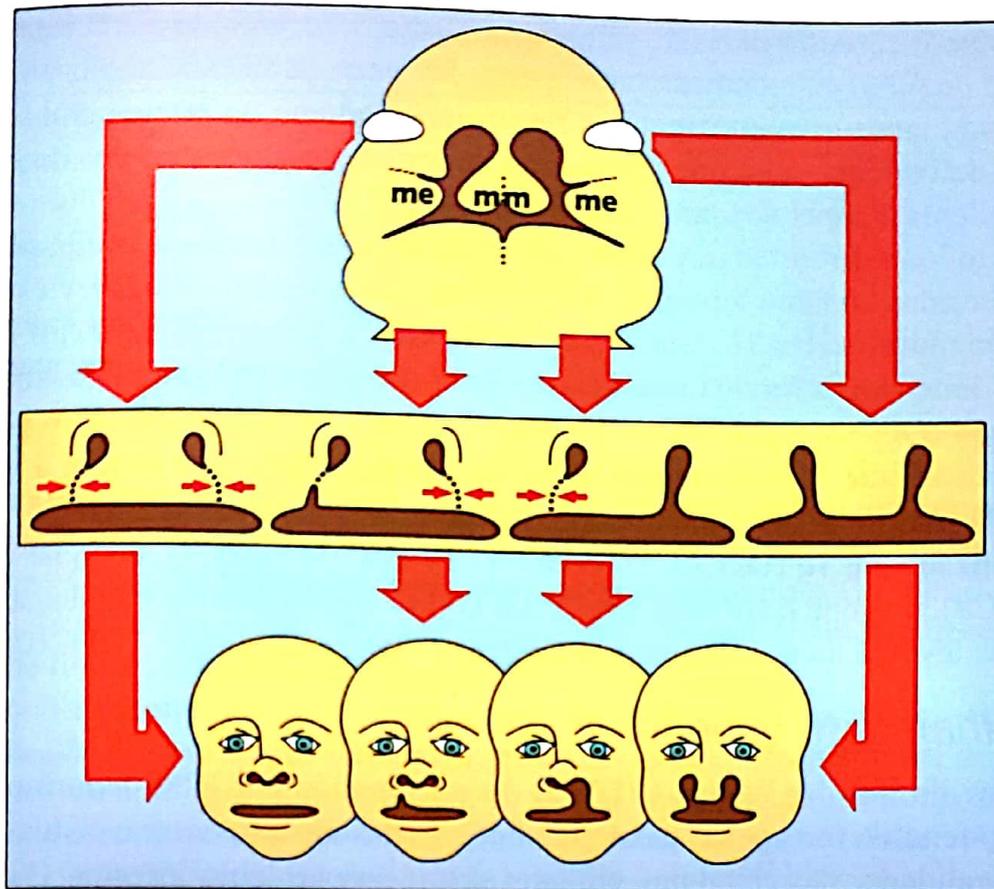


Figura 22.3 – Defeito embrionário no lábio leporino. *me* = maciços externos; *mm* = maciço médio.

Aspectos genéticos

O lábio leporino associado ou não ao palato fendido é condicionado por mecanismo multifatorial, isto é, depende de predisposição hereditária, de natureza poligênica, associada a influências ambientais.

Admite-se que os sistemas poligênicos, quando íntegros, protegem adequadamente o desenvolvimento embrionário contra fatores ambientais nocivos. Mas que, se vários genes deletérios estiverem presentes, tal proteção pode se enfraquecer a ponto de fatores ambientais adversos, banais em condições normais, desencadearem defeito congênito. No mecanismo multifatorial existe, portanto, um limiar de predisposição hereditária que, se for ultrapassado em consequência do acúmulo de poligenes detrimentais, torna o indivíduo propenso a desenvolver determinada malformação congênita, dependendo da existência de fatores ambientais nocivos (ver Capítulo 12, Figura 12.2).

Entre caucasoides, o lábio leporino incide duas vezes mais em homens do que em mulheres, o que indica que o limiar de predisposição poligênica é mais elevado nas mulheres em consequência de alguma condição embriológica (desconhecida), associada ao sexo. Elas toleram, sem defeito, cargas genéticas detrimentais que, nos homens, seriam desastrosas. Essa interpretação encontra apoio em um curioso achado estatístico: o risco de transmissão do lábio leporino à prole masculina é maior quando o progenitor afetado é a mãe do que quando é o pai.

A concordância entre pares de gêmeos monozigóticos, quando um deles tem lábio leporino, é de 40%, em contraste com apenas 5% entre pares de dizigóticos. A baixa concordância entre os monozigóticos mostra a influência de fatores ambientais na gênese do defeito, mas a grande discrepância entre as concordâncias nos dois tipos de gêmeos salienta o papel dos fatores hereditários.

Vários locos diferentes que possivelmente abrigam genes de predisposição já foram associados ao lábio leporino, com ou sem palato fendido (CL/P), e esses locos foram numerados de 1 a 13. Um desses locos, OFC1 (*orofacial cleft*), foi mapeado em 6p24. Outros locos foram mapeados em 2p13 (OFC2), 19q13 (OFC3), 4q (OFC4), 13q33.1-q34 (OFC9), 8q24.3 (OFC12) e 1p33 (OFC13). Nesses casos, os genes não foram precisamente identificados. Outras formas patogênicas se devem a variações em genes já identificados, como mutações no gene *MSX1* em 4p16.1 (OFC5), no gene *IRF6* localizado em 1q (OFC6), no gene *PVRL1* em 11q (OFC7), no gene *TP63* em 3q27 (OFC8), no gene *BMP4* em 14q22 (OFC11) e o caso de uma translocação equilibrada que levou à haploinsuficiência do gene *SUMO1* em 2q33.1 (OFC10).

Aconselhamento genético

A síndrome de van der Woude (VDWS) é caracterizada por lábio leporino com ou sem palato fendido (ou apenas palato fendido), associado a fossetas e cistos mucosos (que, na realidade, são glândulas salivares ectópicas) no lábio inferior. O defeito é condicionado por mecanismo autossômico dominante de penetrância incompleta, resultado de mutações patogênicas em heterozigose no gene responsável pela síntese do fator 6 regulador de interferon (*IRF6*) localizado em 1q32.2. O fenótipo da VDWS é extremamente variável, existindo casos com manifestações mínimas ou mesmo ausentes (ausência total de penetrância em cerca de 10% das ocorrências). Os cistos de lábio inferior estão em 90% dos afetados e em mais de 60% dos portadores de VDWS constituem a única manifestação da síndrome. A importância da distinção entre essa condição e o lábio leporino clássico (multifatorial) é que a herança da VDWS é autossômica dominante, o que confere risco de cerca de 50% para cada criança de afetado, independentemente da gravidade do seu fenótipo. Por isso, é obrigatória a pesquisa de fossetas e cistos mucosos no lábio inferior em todos os pacientes com lábio leporino.

Como o lábio leporino não associado a outras malformações congênitas é condicionado por mecanismo multifatorial, não é possível calcular teoricamente seu risco de recorrência. De fato, não se conhece o número total de genes que constituem o sistema poligênico e nem se tem ideia precisa dos fatores ambientais capazes de desencadear o defeito. Por isso, recorre-se, para o aconselhamento genético, ao risco empírico. Cadastra-se certo número de propósitos com lábio leporino e verifica-se, simplesmente, mediante entrevistas posteriores, com que frequência as crianças seguintes, irmãs do afetado, também apresentam a anomalia. De modo análogo, determina-se o risco empírico de recorrência em indivíduos ligados aos propósitos por outro grau de parentesco. Para o lábio leporino, com ou sem palato fendido, os riscos médios de recorrência estão reunidos na Tabela 22.1.

Tabela 22.1 – Riscos empíricos de recorrência de lábio leporino, acompanhado ou não de palato fendido

Parentesco com um propósito	Risco de recorrência (%)
Filho	4
Irmão	4
Tio	1
Sobrinho	1
Primo em 1º grau	0,5
Nenhum	0,1

Os riscos de recorrência de lábio leporino associado ao palato fendido são ligeiramente maiores do que os de lábio leporino simples. O mesmo se observa quando se comparam os casos de lábio leporino bilateral com os unilaterais. Ou seja, quanto mais grave o defeito, maior o risco de recorrência, o que está perfeitamente de acordo com o efeito de limiar já discutido.

O risco de recorrência eleva-se para cerca de 10% após o nascimento, em mesma irmandade, de duas crianças afetadas; e para 15%, se um dos genitores do propósito também for afetado. Surgindo um terceiro afetado na prole de genitores normais ou um segundo afetado na prole de um casal afetado \times normal, o risco do defeito para uma outra criança que venha a nascer é fixado em 25%.

Pé torto congênito

Apresentação de um caso

Recém-nato R.A.S., sexo masculino, cor parda. Apresenta pé torto congênito equinovaro bilateral, sem outras malformações associadas. É caso isolado na família. Os pais não são consanguíneos.

Aspectos clínicos

O pé torto congênito equinovaro (PTC) caracteriza-se por equinismo (flexão plantar) e varismo (supinação com a face plantar do pé voltada para a linha mediana do corpo). Ocorre em 1 a 3 recém-nascidos em cada amostra de mil bebês de ambos os sexos, mas predomina nos meninos, de modo que a proporção sexual ao nascer entre afetados é de 2:1. Existe uma forma benigna de defeito dos pés chamada de pé postural que, ao contrário do PTC, incide mais em meninas. Por isso, quando os dois tipos de defeito são computados juntos, a proporção sexual se aproxima de 1:1.

O PTC faz parte de várias doenças e síndromes, dentre as quais estão mielodisplasia, artrogripose, embriopatia devida à ingestão de aminopterina, síndrome cérebro-hepatorrenal e a da deleção do braço longo do cromossomo 18, nanismo diastrófico, síndrome de Meckel-Gruber, a de Goldenhar e osteopatia idiopática hipertrófica.

Cerca de 10% das ocorrências de PTC acompanham-se de outras malformações, sendo as mais observadas: pé talo-valgo, pé metatarso-varo, luxação congênita do quadril, lábio leporino, sindactilia e mão torta.

Existem várias teorias para explicar o aparecimento do PTC. Entre suas causas preponderantes ou coadjuvantes poderiam estar fatores mecânicos, como posição defeituosa de feto, ou pressão exagerada na cavidade uterina. O PTC poderia resultar da persistência da conformação equinovara que normalmente tem o pé do embrião de 3 meses. Finalmente, a causa primária poderia ser esquelética, neurológica ou muscular. Não está esclarecido se uma dessas explicações é a única verdadeira ou se todas ou algumas se combinam.

O tratamento do PTC deve ser iniciado no primeiro dia de vida, com aplicação de aparelhos gessados. O prognóstico, porém, não é uniforme, de modo que, falhando esse tratamento conservador, a cirurgia é indicada.

Aspectos genéticos

O PTC é condicionado por mecanismo multifatorial. Existem evidências mais ou menos recentes de que o defeito possa ser determinado por um ou mais alelos dominantes de efeito principal e penetrância muito baixa (da ordem de 30%), com modulação ou contribuição adicional de natureza multifatorial. Por exemplo, mutações patogênicas já identificadas no gene *PITX1* mapeado em 5q31.3 são responsáveis por cerca de 1% de todos os casos de PTC.

O estudo de gêmeos revela concordância de 30% entre monozigóticos e de apenas 3% entre dizigóticos.

Aconselhamento genético

Como acontece com todas as malformações congênitas de etiologia multifatorial, o risco de recorrência da anomalia é obtido empiricamente. As cifras seguintes foram obtidas de diversas fontes. Quando os pais são normais, o risco de recorrência para nova criança da irmandade do propósito fica entre 4 a 5 e 8 a 9% (6,5%, em média), se os pais não forem consanguíneos e o primeiro afetado (propósito) for menina ou menino, respectivamente. Quando os genitores são aparentados (primos em primeiro grau), o risco é um pouco mais alto (10% ou mais, em média). Quando um dos progenitores do propósito também for afetado, o risco de recorrência para nova criança é da ordem de 30%.

Outras doenças multifatoriais

Anencefalia e espinha bífida com ou sem meningomielocoele

Essas anomalias, que constituem defeitos embrionários de fechamento do tubo neural, estão relacionadas, pois as famílias que apresentam acometidos por uma delas são mais propensas a apresentar afetados por outra. A incidência da anencefalia (Figura 22.4) é da ordem de 2 por 1.000 nascimentos e a da espinha bífida com ou sem meningomielocoele, de 3 por 1.000. Os dois defeitos surgem com frequência duas vezes maior em crianças do sexo feminino.

Figura 22.4 – Criança com anencefalia. Paciente da Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo (gentileza do Dr. Décio Brunoni).



A anencefalia, o defeito mais grave de fechamento de tubo neural (na extremidade craniana ou proximal do neuraxe) é absolutamente incompatível com a vida. A maioria dos afetados (50 a 60%) são neo ou natimortos. Os restantes sobrevivem horas ou, no máximo, alguns dias e geralmente vão a óbito por parada respiratória. Existe um consenso médico de que não há sentido em prolongar a vida desses afetados por meio de terapêuticas agressivas de sustentação, tendo em vista que uma vida consciente normal é totalmente inviável para eles. Às vezes, o defeito pode ser acompanhado de anormalidades grosseiras de fechamento da coluna vertebral (raquisesquises). Na maioria das ocasiões, esses defeitos mais graves são encontrados em embriões e fetos abortados espontaneamente.

As ocorrências de espinha bífida acompanhadas de meningocele (herniação apenas da meninge) ou de meningomielocle (herniação contendo medula e meninge), operadas ou não, costumam estar acompanhadas de distúrbios tróficos de membros inferiores e de anormalidades no controle vesical e intestinal. Uma complicação grave e relativamente frequente é o desenvolvimento de hidrocefalia secundária do tipo comunicante. É comum também, mesmo em portadores de defeitos que se expressam minimamente, como acontece na variante oculta da espinha bífida, a existência de distúrbios no controle do esvaziamento vesical e, nos casos não detectados a tempo, de complicações renais secundárias graves, como a hidronefrose.

O risco de recorrência dos defeitos de fechamento de tubo neural para nova criança da irmandade de afetado isolado é da ordem de 4%. Quando existem dois afetados na irmandade, o risco sobe para 10%.

Descobriu-se que o ácido fólico protege o desenvolvimento normal do tubo neural e reduz substancialmente o risco de repetição dos defeitos de tubo neural na prole de casais que já tiveram um afetado. Está indicada a suplementação da dieta do cônjuge feminino com ácido fólico, na dose de 4 a 5 mg por dia (dose essa cerca de 10 vezes maior que a dose diária recomendada em uma dieta normal) a ser iniciada 2 a 3 meses

antes de uma gravidez planejada e prosseguida por igual período após o início da gestação. Essa medida terapêutica simples previne pelo menos 50% dos aparecimentos do defeito, tornando o risco de recorrência mencionado da ordem de 2% ou menos.

Apesar de o risco de repetição ser relativamente baixo, mesmo em gestantes não tratadas com ácido fólico, preconizam-se exames de diagnóstico pré-natal em uma gravidez qualquer de gestante que já teve uma criança afetada. Os exames aplicados são dosagem da alfa-fetoproteína (níveis elevados em defeitos de fechamento de tubo neural) por volta da décima sexta semana da gravidez e acompanhamento por ultrassonografia, qualquer que seja o resultado da dosagem.

Em casos de anencefalia, a legislação brasileira já permite a interrupção precoce da gravidez, uma vez que se trata de defeito muito grave totalmente incompatível com a vida.

A literatura registra ocorrências muito raras em que o defeito possivelmente tenha herança autossômica recessiva. A separação fenotípica desses casos dos produzidos por mecanismo multifatorial é difícil, ou mesmo impossível, ficando a causalidade monogênica mais provável em casos de consanguinidade parental com repetição do quadro na prole do casal. Em alguns casos do defeito supostamente monogênico, o defeito na extremidade cranial é acompanhado de raquisquise grave com ou sem defeitos renais associados.

Hidrocefalia

A maioria dos tipos de hidrocefalia grave parece resultar da obstrução das vias de circulação do líquido cefalorraquidiano, o qual, por isso, não consegue ser reabsorvido adequadamente e se acumula no interior de suas vias de circulação, determinando o aparecimento de sinais e sintomas neurológicos. Nas hidrocefalias chamadas de comunicantes, por outro lado, não existem sinais conspícuos de obstrução e, com exceção de raras ausências congênitas das granulações de Pacchioni responsáveis pela reabsorção do líquido cefalorraquidiano, a maioria dos casos são secundários a processos infecciosos, inflamatórios e hemorrágicos. O tipo comunicante também ocorre como complicação secundária dos defeitos de fechamento de tubo neural da coluna vertebral (espinha bífida, meningocele e meningomielocle).

O diagnóstico clínico é feito pela presença de perímetro cefálico claramente aumentado, distensão das veias do couro cabeludo e fontanelas grandes e tensas. Antigamente, o diagnóstico era confirmado por exames como a transiluminação e o pneumoencefalograma. Atualmente, esses exames foram substituídos por exames de imagem baseados em ultrassonografia e ressonância magnética do crânio, os quais, em casos positivos, revelam ventrículos aumentados de volume, com ou sem sinais de obstrução aérea.

O defeito tem muitas causas distintas, podendo resultar, além das causas já citadas, da malformação de Arnold-Chiari (deslocamento caudal das amígdalas cerebelares através do forame magno, causando obstrução da circulação do líquido cefalorraquidiano), de atresia/estenose dos forames de Magendie ou de Luschka ou do aqueduto de Sylvius, ou de toxoplasmose congênita, entre outras. O defeito ainda pode aparecer

na infância ou pré-adolescência, como consequência de defeitos esqueléticos na acondroplasia e na síndrome de Hurler.

O risco empírico de recorrência de hidrocefalia para nova criança da irmandade de um propósito isolado é da ordem de 5%, o que deixa claro que a maioria das hidrocefalias são determinadas por mecanismo multifatorial. A incidência na população geral é de 3 por 1.000, excluindo-se os casos infecciosos e devidos a tumor intracraniano.

É importante lembrar, entretanto, que há tipos de hidrocefalia transmitidos com herança mendeliana, por exemplo, determinado por mecanismo autossômico recessivo (hidrocefalia por atresia dos orifícios de Luschka ou de Magendie) ou determinado por herança recessiva ligada ao X (hidrocefalia por estenose congênita do aqueduto de Sylvius).

Na hidrocefalia ligada ao X, o defeito advém de mutações patogênicas no gene *L1CAM* em Xq28, que codifica a proteína L1 com papel na adesão celular. Cerca de 20% dos casos isolados e mais de 80% dos familiares de meninos com hidrocefalia grave apresentam mutações nesse gene. Mutações no mesmo gene incluem quadros de hidrocefalia associados à pseudo-obstrução (ausência congênita das células de Cajal) ou obstrução intestinal (doença ou síndrome de Hirschsprung) ou à síndrome MASA (acrônimo formado pelas principais manifestações da síndrome, que em inglês são *mental retardation, aphasia, shuffling gait e adducted thumbs*), uma forma de paraplegia espástica ligada ao X.

O diagnóstico do defeito é complicado mesmo para especialistas e até hoje existem disputas, na literatura, sobre ser ele primariamente do tipo obstrutivo ou resultar, secundariamente, de um processo comunicante. Além do mais, a estenose do aqueduto de Sylvius pode ser secundária a uma série de processos não genéticos que abrangem até fenômenos inflamatórios do conduto ependimário.

Nas raras ocorrências autossômicas recessivas (casos isolados de consanguinidade parental ou repetição na irmandade) e nas familiares (com repetição de casos de meninos afetados) por mutação no cromossomo X, o risco de recorrência se eleva para 25%.

De modo geral, qualquer que seja a etiologia mais provável, o defeito pode ser detectado em estágio pré-natal pela técnica da ultrassonografia, capaz de reconhecer com segurança aumentos conspícuos de volume dos ventrículos cerebrais, manifestação primária de todas as hidrocefalias congênitas. Aconselha-se, portanto, a todos os casais que já tiveram uma criança afetada por esse problema, que em nova gravidez seja aplicado, na mulher grávida, esse tipo de exame.

Epilepsia

O termo epilepsia é usado para descrever várias afecções convulsivas, como os diversos tipos de epilepsia mioclônica (com convulsões espasmódicas) e a epilepsia centroencefálica. A incidência conjunta das diversas formas, na população geral, é relativamente alta, da ordem de 1/200 ou 0,5%. Apesar dos recentes avanços na área de genética molecular, existe ainda um grau de incerteza significativo quanto ao determinismo genético das muitas formas. Mesmo naquelas com possível herança monogênica, há considerável grau de heterogeneidade genética. Por outro lado, não existem dúvidas de que uma porção significativa dos casos de epilepsia são determinados por mecanismo multifatorial. Por isso, continuam sendo válidos os riscos

empíricos de repetição, descritos a seguir. Esses riscos costumam ser um pouco superiores, em média, aos de outras condições multifatoriais porque se referem a um conjunto de defeitos com uma parcela significativa de ocorrências com etiologia mendeliana simples.

Quando não se especifica exatamente o tipo de epilepsia, os seguintes riscos empíricos são aplicáveis. O risco de recorrência para irmão ou irmã de caso isolado é de 10%; o de uma criança de afetado também vir a apresentar a doença é de 5%. Se a doença se iniciou quando o afetado tinha menos de 4 anos de idade, ou se existem dois parentes afetados, o risco de recorrência é de 1/10; mas se a doença começou após os 25 anos de idade, o risco de recorrência é de 8,7% (se a mãe for afetada) e 2,4% (se o pai for afetado). Se as convulsões aconteceram durante crises febris, o risco empírico de recorrência é de 10 a 15%.

A epilepsia do lobo frontal é uma forma heterogênea de epilepsia por lesão do lobo frontal causada por fatores ambientais (traumatismos, tumores, hamartomas, heterotopias e malformações vasculares) ou genéticos. Existem, pelo menos, quatro formas distintas de epilepsia frontal autossômica dominante de ocorrência noturna (em geral, durante o sono), três delas determinadas por mutações patogênicas em heterozigose em locos responsáveis pela síntese de subunidades do receptor nicotínico da acetilcolina em 1q21.3, 8p21.2 e 20q13.33. O risco empírico de recorrência desse tipo de epilepsia (sem diferenciar os subtipos genéticos dos não genéticos) é de 7% para parentes em primeiro grau de afetados.

Existem, ainda, formas infantis, como o quadro conhecido pelo nome de convulsões neonatais familiares, que tem início na primeira semana e remissão espontânea por volta do primeiro ano de vida. A condição, quase sempre benigna, se deve a mutações de herança autossômica dominante no gene *KCNQ2*, localizado no cromossomo 20 (20q13.33).

A epilepsia centroencefálica (centrotemporal focal) é uma forma comum de epilepsia com herança nitidamente autossômica dominante, de penetrância quase completa entre os 4 e os 16 anos de idade, mas de baixa penetrância na primeira infância e na idade adulta. O quadro está associado a um loco situado em 11p13.

Cerca de 10% de todos os casos de epilepsia correspondem a um quadro denominado epilepsia mioclônica infantil, um subtipo da epilepsia idiopática generalizada, caracterizada por convulsões mioclônicas sempre afebris, com início na adolescência e ocorrência geralmente no período da manhã. São descritas formas autossômicas recessivas que resultam da homozigose de mutações patogênicas no gene *EFHC1* em 6p12.2 e formas autossômicas dominantes em que foram detectadas mutações patogênicas em heterozigose nesse mesmo gene.

É, portanto, importante, em todos os pacientes com epilepsia, determinar, por eletroencefalograma, se se trata de epilepsia centroencefálica, com herança autossômica dominante. Em caso positivo, se o propósito for o único afetado na família, o eletroencefalograma deve ser feito também nos progenitores. Se um deles apresentar alterações eletroencefalográficas, o risco de recorrência para nova criança é de 50%, pois fica patenteado, então, que o progenitor é portador da mesma afecção que, excepcionalmente (devido a uma taxa de penetrância incompleta dependente ou não da idade), não se manifestou nele.

Estenose hipertrófica do piloro

Tem frequência global (para ambos os sexos) de 3 por 1.000 lactentes, com incidência 5 vezes maior em meninos. Os sinais dessa doença aparecem na segunda ou terceira semana de vida: vômitos acompanhados de hipocloremia e alcalose, obstipação intestinal, peristaltismo gástrico visível, presença de tumor pilórico, perda rápida e progressiva de peso decorrente de desnutrição e desidratação. O tratamento cirúrgico tem indicação urgente e promove cura total, enquanto os resultados da terapêutica medicamentosa são precários, tendo êxito apenas em casos mais leves.

Apesar de ser muito mais frequente em meninos, quando o propósito é do sexo feminino, a incidência de outras pessoas afetadas na família é muito maior do que quando o propósito é do sexo masculino. Isso indica que as meninas suportam, sem manifestar o defeito, cargas genéticas detrimenais maiores que os meninos, como também se assinalou no lábio leporino.

Inúmeros locos de suscetibilidade já foram mapeados por estudos de ligação com marcadores moleculares em famílias com vários afetados. Os estudos revelaram a existência do loco IHPS1 no cromossomo 12q, IHPS2 em 16p13-p12, IHPS3 em 11q14-q22, IHPS4 em Xq23 e IHPS5 em 16q24.

Os riscos de recorrência são apresentados na Tabela 22.2.

Luxação congênita do quadril

Esta anomalia incide em um bebê dentre 1.500 recém-nascidos vivos de ambos os sexos, sendo 6 a 8 vezes mais frequente em meninas do que em meninos. As luxações unilaterais são mais comuns, com o lado esquerdo significativamente mais afetado que o direito. Em cerca de 25% das vezes o defeito é bilateral.

Alguns autores admitem a displasia acetabular (pouca profundidade do acetábulo) como decorrente da luxação, pois existem evidências embriológicas de que o acetábulo não se desenvolve apropriadamente quando a cabeça do fêmur não está em contato com ele. Todavia, não há dúvida de que o inverso também é verdadeiro. A displasia acetabular é um dos fatores principais na gênese da luxação congênita do quadril, pois quase metade dos filhos e filhas de afetados apresentam displasia acetabular e cerca de 1/8 destes desenvolvem luxação. Além disso, cerca de metade dos afetados unilateralmente por luxação congênita do quadril apresenta displasia acetabular no lado são.

Relativamente comum entre europeus e descendentes de europeus, o defeito tem frequência insolitamente baixa entre os chineses e isso é atribuído ao fato das mulheres chinesas carregarem seus bebês nas costas, com as coxas fletidas em abdução, o que

Tabela 22.2 – Riscos de recorrência da estenose hipertrófica do piloro para irmãos e filhos de propósitos afetados (em porcentagens)

Sexo do propósito	Irmão	Irmã	Filho	Filha
Masculino	2	2	6	3
Feminino	11	9	23	11

não só previne a luxação como, eventualmente, estimula o desenvolvimento da cavidade cotiloide do acetábulo.

Outros fatores relacionados à anomalia são: frouxidão ligamentosa da articulação coxofemoral, presente em 1/4 dos afetados de sexo masculino e em 3/4 dos de sexo feminino; maior idade materna; apresentação pélvica ao nascer.

Averigua-se a luxação congênita do quadril com manobras simples, como a de Ortolani. Os quadris são fletidos (90°), e o quadril a ser testado é abduzido lentamente fazendo-se, ao mesmo tempo, ligeira pressão para baixo sobre o joelho. O sinal positivo é um abalo repentino que se sente na mão que faz a manobra quando a cabeça do fêmur se encaixa no acetábulo. Outras manobras baseiam-se, contrariamente ao que é realizado pela manobra de Ortolani (redução da luxação), na produção da luxação (obviamente, quando existe apenas uma displasia do acetábulo) e no abalo produzido por ocasião do desencaixe da cabeça do fêmur do acetábulo. Outros sinais úteis para o diagnóstico da luxação são assimetria da região glútea e limitação persistente da abdução da articulação coxofemoral; a confirmação do diagnóstico vem por exame radiológico.

O tratamento ortopédico deve ser instituído imediatamente. O tratamento conservador faz uso de fraldas engessadas que mantêm a cabeça do fêmur pressionada contra a superfície da cavidade cotiloide do acetábulo. A manobra de Ortolani (ou outra equivalente) deve ser realizada de rotina em todos os berçários e, de maneira especial, em recém-nascidos pertencentes a famílias com casos de luxação congênita do quadril.

O risco médio de recorrência da anomalia para irmão ou irmã de afetado é 5%. Para meninas, vai de 5 a 10%, e para meninos, de 1 a 2%. Quando um dos genitores do propósito é também afetado, o risco de recorrência para nova criança sobe para 10 a 15%, em média.

Doenças mentais (psiquiátricas)

A Associação Psiquiátrica Americana publicou, em 1980, um tratado sobre diagnóstico psiquiátrico, consolidando dez anos de pesquisas, que levaram à sistematização de critérios diagnósticos concretos, validados experimentalmente. Trata-se do DSM-III (*Diagnostic and statistical manual of mental disorders, III edition*), atualizado, a partir de 1990, por edições posteriores da mesma obra (DSM-IV, publicado em 1994 e DSM-V, com publicação prevista para 2013, porém com as mudanças importantes já anunciadas). Isso propiciou um impulso na pesquisa genética, escudada por diagnósticos seguros aceitos, pelos menos operacionalmente, por todos. O tratado reconhece a existência de mais de 400 distúrbios mentais. Muitos desses distúrbios são relativamente leves e alguns até comuns. Grande parte deles responde de maneira adequada ao extremamente diversificado arsenal de condutas e modalidades terapêuticas vigentes em psiquiatria. Trata-se, aqui, apenas de três grupos de doenças, muito importantes devido à sua gravidade intrínseca, sua frequência relativamente alta na população, seu grau relativamente alto de refratariedade aos tratamentos e, principalmente, ao seu componente genético. A doença do humor ou doença afetiva (antiga psicose maníaco-depressiva e variantes), a esquizofrenia e a doença de Alzheimer.

Doença do humor e esquizofrenia

O DSM reclassificou as doenças afetivas, que chamou de distúrbios de humor, por incidirem principalmente sobre a esfera emocional. Seus principais tipos são a depressão maior, com prevalência de 5% na população, e o distúrbio bipolar, cinco vezes menos frequente, chamado antes de psicose maníaco-depressiva, em que o paciente apresenta, às vezes, episódios de depressão e, outras, de mania. A mania se caracteriza por atividade e excitação exageradas, fala compulsiva, euforia, animação e diminuição da autocrítica. Não raro o quadro inclui intolerância, irritação e agressividade. Um terço dos afetados apresenta sinais psicóticos graves, como delírios e alucinações, indistinguíveis dos que ocorrem em esquizofrenia. Sinais psicóticos podem também ocorrer na depressão maior.

Esta superposição de sinais fazia com que, antigamente, se tomassem casos de distúrbio de humor com sinais psicóticos como se fossem de esquizofrenia, com resultados catastróficos para o paciente, porque aos esquizofrênicos se prescrevem os neurolépticos, que são inadequados para o tratamento básico dos distúrbios de humor. Nos casos de distúrbio bipolar, utilizam-se, com certa eficácia, carbonato de lítio ou antidepressivos, e para depressão maior, principalmente os antidepressivos.

Para o diagnóstico diferencial, além dos dados fornecidos pelo exame atual, são importantes os seguintes aspectos da evolução da doença, entre os quais o penúltimo é uma contribuição da genética:

- **Início:** em esquizofrenia, o ajustamento social costuma ser pobre, em geral desde a infância. Os sinais prodrômicos, que precedem a primeira fase ativa psicótica, podem durar meses ou anos. Constam de retraimento, deterioração do desempenho e dos cuidados corporais, afetividade embotada ou inadequada, comportamento peculiar, perturbações da comunicação, ideias bizarras, percepções desusadas, diminuição da iniciativa e da energia. O distúrbio de humor começa, em geral, bruscamente, com um episódio depressivo ou maníaco sem componente psicótico. Quando há sinais prodrômicos, estes são do tipo afetivo: ansiedade, pânico, fobia, excitação ou depressão leves.
- **Curso:** em esquizofrenia, as fases ativas, ricas em sinais psicóticos, alternam-se com fases residuais, com sinais semelhantes aos prodrômicos, porém quase nunca com remissão completa. O distúrbio de humor também pode ser crônico, mas, em geral, tem curso cíclico, com fases de depressão ou mania, com ou sem sinais psicóticos, separadas por remissões com recuperação total do desempenho pré-mórbido.
- **Sinais psicóticos:** quando há perturbações proeminentes de humor (depressão, mania) combinadas com sinais psicóticos, o diagnóstico depende da duração relativa dos sinais.
 - Se só existirem os sinais psicóticos quando há perturbações proeminentes de humor ou se estas tiverem duração maior que a dos sinais psicóticos, trata-se de distúrbio de humor.
 - Se ocorrerem sinais psicóticos desacompanhados de perturbações proeminentes e prolongadas de humor por duas semanas ou mais, trata-se de esquizofrenia.

- História familiar: a probabilidade de que o paciente tenha distúrbio de humor cresce com o número de parentes consanguíneos com indícios de alcoolismo ou uso de drogas (pois isso parece mais frequente nas famílias em que há distúrbio de humor), ou com história de internação em hospital psiquiátrico seguida de recuperação completa. Se um ou mais parentes consanguíneos do paciente forem diagnosticados com segurança como portadores de uma das duas doenças, é provável que o paciente tenha a mesma afecção.
- Teste da litioterapia: em casos de dúvida diagnóstica, alguns psiquiatras sugerem que se deva tratar o paciente com dose adequada de carbonato de lítio. Se isso provocar remissão, conclui-se que o cliente tinha distúrbio de humor; se não, fica mais provável que tenha esquizofrenia.

Nos parágrafos seguintes, são apresentados os fatos mais relevantes em relação aos aspectos genéticos da doença do humor e da esquizofrenia.

Quanto à esquizofrenia, encontrou-se concordância de 58% em gêmeos monozigóticos (MZ) e 13% em dizigóticos (DZ). Para distúrbio de humor bipolar, os valores são 60% entre MZ e 17% entre DZ.

Esses dados são exemplos de valores encontrados em diferentes pesquisas, que diferem umas das outras até certo ponto, como é esperado. O que impressiona, todavia, é que, na maioria delas, a concordância entre MZ nunca é de 100%, mas supera significativamente a que se encontra entre DZ. Isso indica que essas doenças são multifatoriais: as suas taxas de herdabilidade, calculadas a partir dos dados de concordância entre gêmeos, são sempre maiores que zero, mas não chegam perto de 100%. Por exemplo, a taxa de herdabilidade da esquizofrenia foi calculada em 63% e a do distúrbio bipolar em 86%.

Identificou-se, na Dinamarca, uma amostra de esquizofrênicos que, quando crianças, tinham sido adotados, verificando-se que a prevalência de esquizofrenia em seus pais biológicos era significativamente maior do que nos pais adotivos. Analogamente, estudaram-se os pais biológicos e os pais adotivos de um grupo de afetados por distúrbio bipolar, que tinham sido adotados quando recém-nascidos. A frequência da doença era maior entre os pais biológicos do que entre os adotivos.

A coerência que existe entre os dados obtidos em estudos de gêmeos e de filhos adotivos não deixa dúvida de que os genes atuam substancialmente na predisposição a essas doenças e indicam que todas elas são também influenciadas por fatores ambientais.

Os riscos empíricos de morbidade (de contrair ou manifestar doença) para os parentes em primeiro grau dos portadores de depressão maior e de distúrbio bipolar são de 15 e 23%, respectivamente. Os valores referentes à população geral são 5 e 1%, na mesma ordem.

Na esquizofrenia, os riscos de morbidade para parentes em primeiro grau e os correspondentes à população geral são, respectivamente, de ordens de grandeza 2,5 e 0,5%.

As estatísticas mostram que a taxa de suicídio entre esquizofrênicos corresponde à que existe entre portadores de distúrbio de humor, mas, como o distúrbio de humor é cerca de nove vezes mais frequente do que a esquizofrenia, contribui com 50% – e a esquizofrenia com apenas 6% – dos suicídios da população geral.

Conclui-se que a medida mais importante que se pode tomar para evitar suicídios é diagnosticar e tratar os portadores de distúrbio de humor logo que os primeiros sintomas aparecem. Tanto os distúrbios bipolares como a depressão maior devem ser sempre tratados medicamentosamente, para que se obtenham resultados rápidos e se previnam os suicídios. A psicoterapia concomitante também é útil.

Doença de Alzheimer

A doença de Alzheimer (DA; em inglês, a sigla é AD, usada juntamente com números para identificar as diversas variantes propostas da condição) é a forma mais comum de demência, problema que aumentou de frequência, recentemente, de maneira marcante, principalmente nos países mais desenvolvidos, como consequência do aumento da longevidade média da população. No Reino Unido, em uma população total estimada em 62.000.000 de pessoas em 2010, havia 750.000 indivíduos portadores das diversas formas de demência. Cerca de 60% desses casos eram devidos à DA, 20% a demências de origem vascular (DV) secundárias à arteriosclerose dos vasos cerebrais e 10% constituíam tipos mistos DA/DV. Os 10% restantes eram formas mais raras, entre as quais se inclui a demência da doença de Parkinson (2% de todos os casos). Esses dados podem ser extrapolados apenas para outros países com elevado grau de desenvolvimento e industrialização, com características demográficas e divisão dos grupos etários semelhantes às da Grã-Bretanha.

A demência na doença de Alzheimer costuma ser leve na fase inicial, caracterizando-se então principalmente por perda progressiva da memória recente e da capacidade de aprendizagem. Depois, surgem dificuldades na linguagem (diminuição do vocabulário e da fluência, empobrecimento da língua falada e escrita), na execução de movimentos coordenados e intencionais (apraxia motora), na percepção (agnosia) e na memória de longa duração. Nas fases mais avançadas, ocorre dependência total, com os afetados incapazes de realizar suas atividades básicas do dia a dia. Nessa fase, costumam ser gritantes as alterações comportamentais e neuropsiquiátricas (divagação, irritabilidade, humor lábil, com crises de choro, pânico e agressão e sintomas de ilusão). As causas de morte são secundárias à doença, sendo representadas principalmente pela infecção de escaras de decúbito e por pneumonias de repetição. A sobrevivência média dos afetados é de cerca de 8 anos após o aparecimento dos primeiros sinais e sintomas, com variação muito grande, de 4 a 20 anos, dependendo da idade de início e de outros fatores.

Anatomopatologicamente, a doença de Alzheimer é conceituada como doença neurodegenerativa caracterizada por atrofia cerebral e pela presença de emaranhados neurofibrilares intracelulares e placas extracelulares de substância amiloide. Ao contrário de outras formas de demência pré-senil e senil, nas quais apenas algumas regiões cerebrais são comprometidas, como na doença de Pick, o cérebro dos pacientes com doença de Alzheimer é afetado de modo global, com atrofia generalizada e placas localizadas em todas as suas partes.

Até meados da década de 1970, eram considerados doença de Alzheimer apenas os casos de demência pré-senil, de início entre os 40 e os 60 anos de idade, como aliás a doença havia sido classificada originariamente pelo psiquiatra e neuropatologista Alzheimer. A partir de então, foram reunidos também sob essa designação todos os

quadros de demência senil que preenchiam os critérios clínicos e anatomopatológicos mínimos de inclusão estabelecidos por um conjunto de especialistas.

A doença de Alzheimer possui um grau extraordinário de heterogeneidade genética. Parte (até 5%) dos casos exibe manifestação precoce e a herança é claramente mendeliana; 15 a 25% exibem manifestação tardia, com tendência à agregação familiar e cerca de 75% são casos tardios e isolados nas famílias.

Existem, com certeza, as seguintes formas autossômicas dominantes: familiar pré-senil, determinada por mutações patogênicas no gene responsável pela síntese do precursor da proteína amiloide (*APP*) em 21q; forma pré-senil causada por mutações patogênicas no gene da presenilina-1 (*PSEN1*) em 14q e outra forma pré-senil causada por mutações patogênicas no gene da presenilina-2 (*PSEN2*) em 1q31.

As mutações mais frequentes são as dos genes *PSEN1* e *APP*, responsáveis por cerca de 70% de todos os casos da doença com mecanismo autossômico dominante comprovado e início precoce antes dos 60 anos, sendo que o gene *PSEN1* é o mais importante em todas as estimativas.

A doença de Alzheimer é objeto de inúmeros estudos de mapeamento, existindo evidências (ainda não comprovadas) de locos de DA em 12p11 (AD5), 10q24 (AD6), 10p13 (AD7), 20p (AD8), 19p13 (AD9), 7q36 (AD10), 9q22 (AD11), 8p12-q22 (AD12), 1q21 (AD13), 1q25 (AD14), 3q22-q24 (AD15) e Xq21.3 (AD16).

Já uma elevada fração dos casos tem manifestação mais tardia e decorre, provavelmente, de mecanismo multifatorial. Dentre os genes já estudados que acarretam aumento de suscetibilidade à DA, destaca-se o papel do alelo *APOE*4* ($\epsilon 4$), no gene da apolipoproteína E (*APOE*) em 19q13.32, considerado o principal loco de suscetibilidade à doença. O alelo $\epsilon 4$ tem frequência significativamente maior entre pacientes com AD quando comparados com controles, em estudos de associação do tipo caso-controle. Ele também explica a agregação de ocorrências de DA em certas famílias com muitos casos de AD de manifestação tardia.

Também têm sido descritas associações entre a DA e polimorfismos de outros genes, como os da alfa-2-macroglobulina (*A2M*), proteína 1 relacionada à lipoproteína de baixa densidade (*LRPI*), transferrina (*TF*), hemocromatose (*HFE*), fator de crescimento do endotélio vascular (*VEGF*), entre outros. Alguns polimorfismos de DNA mitocondrial também parecem constituir fatores de risco para a doença de Alzheimer.