

# Padrões de Herança Monogênica

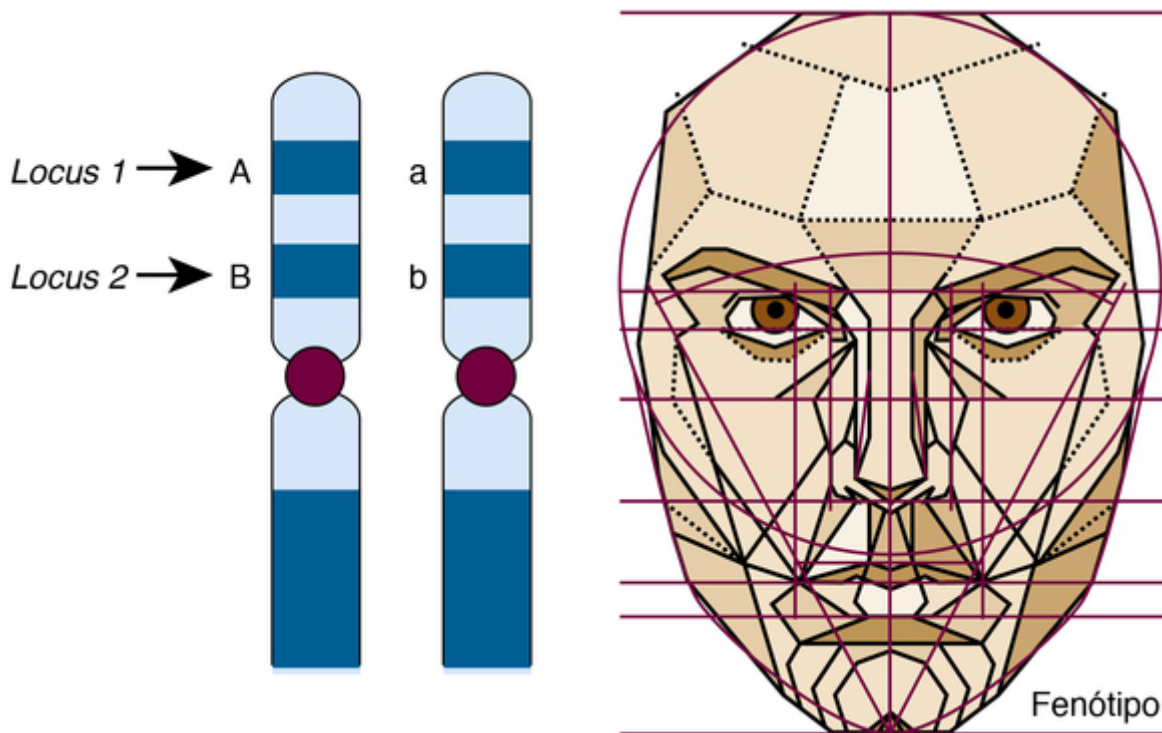
---

No [Capítulo 1](#) foram apresentadas e brevemente caracterizadas as três principais categorias de distúrbios genéticos — monogênicas, cromossômicas e complexas. Neste capítulo serão discutidos detalhadamente os padrões típicos de transmissão de distúrbios monogênicos, aproveitando os mecanismos de transmissão gênica e genômica fornecidos de forma geral nos [Capítulos 2 e 3](#); a ênfase será nas várias formas de padrões de herança das doenças genéticas que ocorrem em famílias. Posteriormente, no [Capítulo 8](#), serão examinados os padrões mais complexos de herança, incluindo os distúrbios multifatoriais que resultam da interação entre variações em um ou mais genes, bem como de fatores ambientais.

## Visão geral e conceitos

### Genótipo e Fenótipo

Para os *loci* autossômicos (e ligados ao X nas mulheres), o **genótipo** de uma pessoa em um determinado *locus* é constituído por ambos os alelos que ocupam aquele *locus* nos dois cromossomos homólogos ([Fig. 7-1](#)). Genótipo não deve ser confundido com **haplótipo**, que se refere ao conjunto de alelos em dois ou mais *loci* próximos em *um* cromossomo do par de homólogos. De forma mais ampla, o termo *genótipo* pode se referir a todos os pares de alelos que compõem de forma coletiva a constituição genética de um indivíduo ao longo de todo o genoma. O **fenótipo**, como descrito previamente no [Capítulo 3](#), é a expressão do genótipo como um traço morfológico, clínico, celular ou bioquímico, podendo ser observado clinicamente ou apenas através de exames sanguíneos ou histológicos. O fenótipo pode ser uma variável discreta — como a presença ou ausência de uma doença — ou pode ser uma medida mensurável, como o índice de massa corporal ou a glicemia. Obviamente o fenótipo pode ser tanto normal quanto anormal em um determinado indivíduo, mas, neste livro, que enfatiza distúrbios com significado médico, o foco é dado no fenótipo da doença, ou seja, nos distúrbios genéticos.



**FIGURA 7-1** Os conceitos de genótipo e fenótipo.

(Esquerda) O genótipo se refere à informação codificada no genoma. Diagrama de um par de cromossomos homólogos e dois *loci*, *Locus 1* e *Locus 2*, em um indivíduo que é heterozigoto para ambos os *loci*. Ele tem os alelos *A* e *a* no *locus 1* e os alelos *B* e *b* no *locus 2*. O genótipo do *locus 1* é *Aa*, enquanto o genótipo do *locus 2* é *Bb*. Os dois haplótipos nesses cromossomos homólogos são *A-B* e *a-b*. (Direita) O fenótipo é a manifestação física, clínica, celular ou bioquímica do genótipo, como ilustrado aqui pelos aspectos morfométricos da face de um indivíduo.

Quando uma pessoa tem um par de alelos idênticos em um *locus* do DNA nuclear, ela é dita em **homozigose**, ou **homozigota**; quando os alelos são diferentes e um deles é do tipo selvagem, ela é dita em **heterozigose**, ou **heterozigota**. O termo **heterozigoto composto** é usado para descrever um genótipo, no qual estão presentes dois alelos mutados diferentes de um gene, em vez de um alelo selvagem e um mutante. Esses termos (*homozigoto*, *heterozigoto* e *heterozigoto composto*) podem se referir tanto a uma pessoa quanto a um genótipo. Na situação peculiar, na qual um homem apresenta um alelo anormal para um gene localizado no cromossomo X e não há outra cópia do gene, ele não é nem homozigoto nem heterozigoto, sendo referido como **hemizigoto**. O DNA mitocondrial também representa um caso especial. Diferentemente das duas cópias de cada gene em uma célula diploide, as moléculas do DNA mitocondrial e os genes codificados pelo genoma mitocondrial apresentam dezenas de milhares de cópias em cada célula (Cap. 2). Por isso, os termos *homozigoto*, *heterozigoto* e *hemizigoto* não são utilizados para descrever genótipos nos *loci* mitocondriais.

Um **distúrbio monogênico** é aquele determinado principalmente pelos alelos de um único *locus*. Uma lista clássica das doenças monogênicas conhecidas, a *Mendelian Inheritance in Man*, foi elaborada pelo falecido Victor A. McKusick e se tornou indispensável aos médicos geneticistas durante décadas. Essas doenças seguem um padrão clássico de herança nas famílias (autossômica recessiva, autossômica dominante, ligada ao X) e são referidas como **mendelianas** porque ocorrem em uma proporção aproximadamente fixa e previsível na prole de tipos específicos de cruzamentos, como as ervilhas de jardim estudadas por Gregor Mendel.

Um único gene ou par de genes frequentemente produz múltiplos efeitos fenotípicos diferentes em vários sistemas, com uma diversidade de sinais e sintomas acontecendo em diferentes momentos da vida. Para citar apenas um desses exemplos, indivíduos com uma mutação no gene *VHL* podem desenvolver hemangioblastomas no cérebro, na medula e na retina; cistos renais; cistos pancreáticos; carcinoma de células renais; feocromocitoma e tumores endolinfáticos da orelha interna, bem como tumores de epidídimo nos homens ou do ligamento largo do útero nas mulheres — embora *todas* as manifestações da doença sejam originárias da mesma mutação. Nesses casos, a doença é dita como tendo **pleiotropia** (do grego *pleion* e *tropos*, muitas mudanças), e a expressão do defeito gênico é dita **pleiotrópica**. Atualmente, para muitas condições pleiotrópicas a relação entre o defeito gênico e suas várias manifestações não é nem óbvia, nem bem compreendida.

Os distúrbios monogênicos acometem as crianças de forma predominante, mas não exclusiva. Condições monogênicas graves afetam um em cada 300 recém-nascidos e são responsáveis por cerca de 7% das hospitalizações pediátricas. Embora menos de 10% das doenças monogênicas se manifestem após a puberdade e apenas 1% ocorra após o final do período reprodutivo, distúrbios mendelianos têm, no entanto, importância na medicina do adulto. Há aproximadamente 200 distúrbios mendelianos, cujos fenótipos incluem doenças comuns nos adultos como cardiopatias, derrame, câncer e diabetes. Embora os distúrbios mendelianos não sejam o principal fator de contribuição no desenvolvimento dessas doenças comuns

na população geral, eles são individualmente importantes em pacientes devido ao seu significado na saúde de outros membros familiares e por causa da disponibilidade de testes genéticos e opções detalhadas de manejo.

## Penetrância e Expressividade

Para algumas condições genéticas, o genótipo deletério é sempre expresso de forma plena ao nascimento como um fenótipo anormal. A experiência clínica, entretanto, ensina que outras condições não são totalmente expressas ou podem variar significativamente em seus sinais e sintomas, gravidade clínica ou idade de início, inclusive entre membros de uma família que compartilham o mesmo genótipo deletério. Os geneticistas utilizam diferentes termos para descrever essas diferenças na expressão clínica.

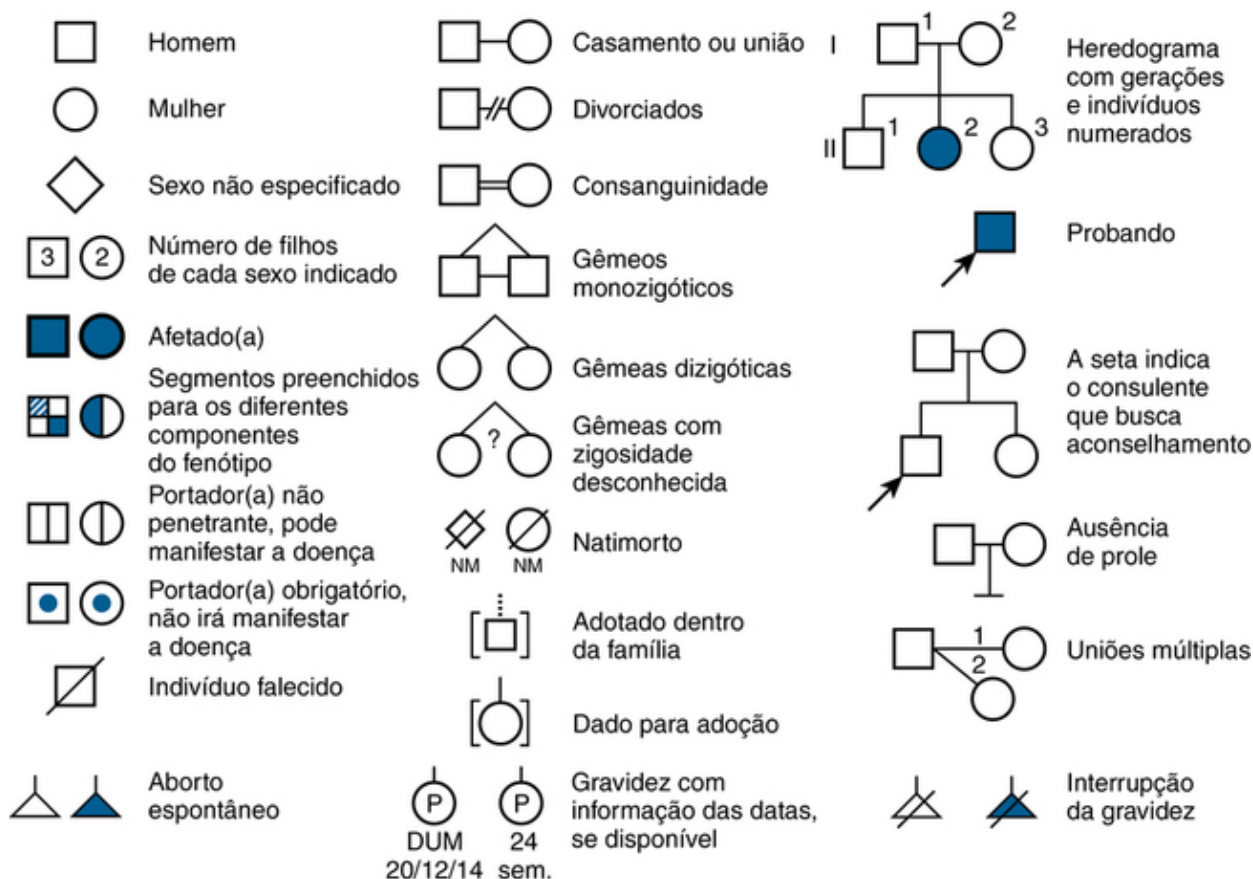
**Penetrância** é a probabilidade de um ou mais alelos mutantes apresentarem qualquer expressão fenotípica. Quando a frequência da expressão do fenótipo é menor do que 100% — isto é, quando alguns dos que têm um genótipo relevante falham *completamente* em expressá-lo — o distúrbio é dito como tendo **penetrância incompleta** ou **reduzida**. A penetrância é um conceito “tudo ou nada”. É o percentual de pessoas em uma determinada idade, com um genótipo de predisposição, que se mostram afetadas, independentemente da gravidade.

Em alguns distúrbios, a penetrância é dependente da idade, ou seja, pode acontecer em qualquer momento, desde o desenvolvimento intrauterino precoce até os anos pós-reprodutivos. Algumas condições apresentam letalidade pré-natal, enquanto outras podem ser identificadas no período pré-natal (p. ex., por ultrassonografia; [Cap. 17](#)), mas são compatíveis com o nascimento de uma criança viva; outras ainda podem ser identificadas apenas ao nascimento (**congênitas**).<sup>\*</sup> Outros distúrbios podem ter seu início de forma típica ou exclusiva na infância e na vida adulta. Mesmo nesses, porém, e em alguns casos dentro da mesma família, dois indivíduos que portam o mesmo genótipo deletério podem desenvolver a doença em idades bem distintas.

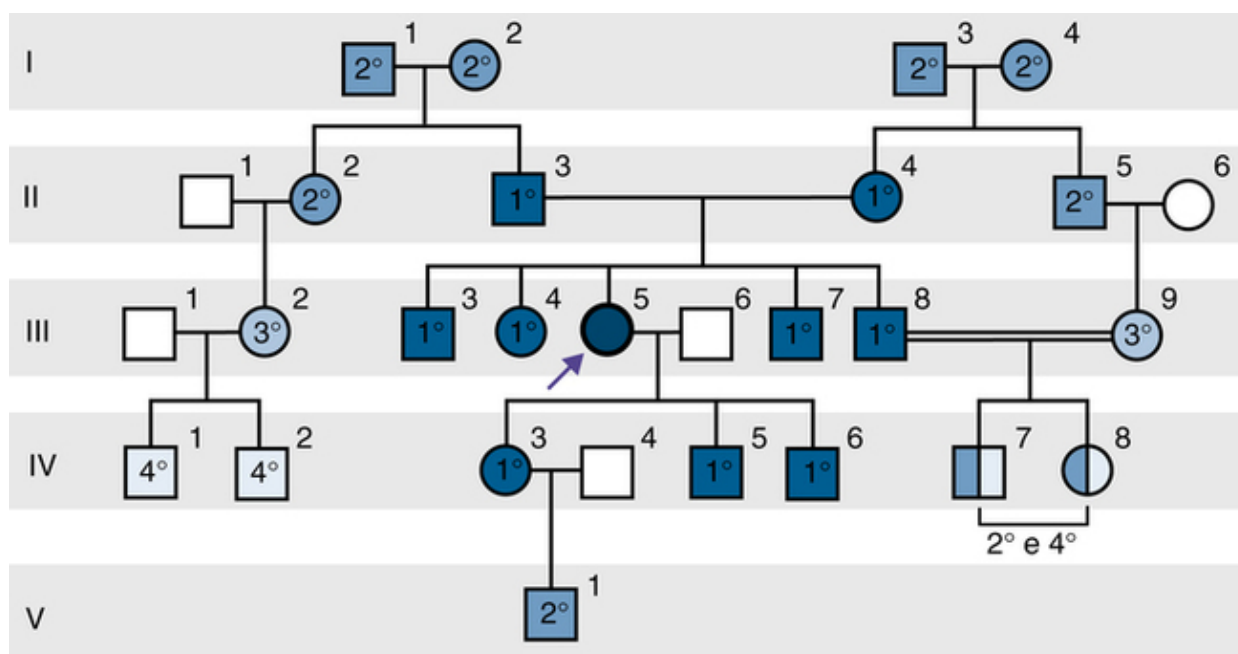
Em contraste com a penetrância, **expressividade** não se refere à presença ou à ausência de um fenótipo, mas à gravidade da expressão do fenótipo entre os indivíduos que têm o mesmo genótipo deletério. Quando a gravidade da doença difere em pessoas que possuem exatamente o mesmo genótipo, o fenótipo é dito como tendo **expressividade variável**. Ainda que dentro da mesma família, dois indivíduos portadores dos mesmos genes mutantes podem ter alguns sinais e sintomas em comum, enquanto outras manifestações da doença podem ser bem diferentes, dependendo do tecido ou do órgão afetado. O desafio do clínico no cuidado dessas famílias é não deixar passar sinais sutis de um distúrbio em um membro da família e, como resultado, tanto confundir expressividade leve ou falta de penetrância quanto inferir que esse indivíduo não tem o genótipo deletério.

## Heredogramas

Os distúrbios monogênicos são caracterizados por seus padrões de transmissão nas famílias. Para definir o tipo de transmissão, o primeiro passo comumente utilizado é obter informações sobre a história familiar do paciente e resumir os detalhes na forma de um **heredograma**, uma representação gráfica da árvore familiar, usando símbolos padronizados ([Fig. 7-2](#)). A extensão familiar retratada em tal heredograma é uma **genealogia** ([Fig. 7-3](#)). Um indivíduo afetado a partir do qual uma família com uma doença genética é inicialmente encaminhada para um geneticista (i.e., avaliada) é o **probando**, **propósito** ou **caso índice**. A pessoa que traz as informações familiares ao consultar um geneticista é referida como **consulente**; o consulente pode ser um indivíduo afetado ou um parente não afetado de um probando. Uma família pode ter mais de um probando, se eles forem avaliados a partir de mais de uma fonte. Irmãos e irmãs em uma família compõem uma **irmandade**. Os parentes são classificados em **primeiro grau** (pais, irmãos e prole de um probando), **segundo grau** (avós e netos, tios e tias, sobrinhos e sobrinhas, bem como meio-irmãos) ou **terceiro grau** (p. ex., primos em primeiro grau) e assim por diante, dependendo do número de passos no heredograma entre duas pessoas. A prole de primos em primeiro grau são primos em terceiro grau entre si, enquanto o filho de um primo de primeiro grau em relação a este é um primo em segundo grau. Casais que têm um ou mais antepassados em comum são **consanguíneos**. Se o probando é o único afetado em uma família, é chamado de caso **isolado** ([Fig. 7-3](#)). Se for provado que o caso isolado é resultado de uma mutação nova no probando, isso também é conhecido como caso **esporádico**. Quando existe um diagnóstico definitivo fundamentado na comparação com outros pacientes, o padrão de herança bem estabelecido em outras famílias que apresentam o mesmo distúrbio pode ser usado como base para o aconselhamento, mesmo que o paciente seja um caso isolado na família. Assim, ainda que o paciente não tenha parentes afetados de modo semelhante, é possível reconhecer que aquela doença é genética e determinar o risco para outros membros da família.



**FIGURA 7-2** Símbolos comumente utilizados em heredogramas. Embora não haja um sistema uniforme de notação para os heredogramas, os símbolos usados aqui estão de acordo com as recomendações recentes feitas por profissionais no campo do aconselhamento genético.



**FIGURA 7-3** Relações dentro de uma genealogia. O probando, III-5 (seta), representa um caso isolado de um distúrbio genético. Ela tem quatro irmãos, III-3, III-4, III-7 e III-8. Seu parceiro/esposo é III-6 e eles têm três filhos (sua prole F1). O probando tem nove parentes em segundo grau (avós, tios e tias, sobrinhos e sobrinhas, além do neto), dois parentes em terceiro grau (primos em primeiro grau) e quatro parentes em quarto grau (primos em segundo grau). IV-3, IV-5 e IV-6 são primos em terceiro grau de IV-1 e IV-2. IV-7 e IV-8, cujos pais são consanguíneos, têm parentesco duplo com o probando: são primos em terceiro grau pelo lado paterno e primos em quinto grau pelo lado materno.

Examinar um heredograma é um primeiro passo essencial para determinar o padrão de herança de um distúrbio genético em uma família. O padrão de herança em uma família com uma doença letal afetando o feto em fases precoces da gravidez pode estar oculto porque tudo o que se observa são abortos múltiplos ou diminuição da fertilidade. De forma recíproca, para os fenótipos com idade variável de início, um indivíduo afetado pode ter outros parentes não afetados ou pode não ter atingido ainda a idade na qual o efeito do gene mutado se revela. Além de a penetrância reduzida e a expressividade variável mascararem a existência de outros parentes portadores do genótipo mutado, o geneticista pode receber informações imprecisas sobre a presença da doença em outros familiares ou sobre o grau de parentesco. Por fim, com o tamanho reduzido das famílias nos países desenvolvidos atualmente, há grande chance de o paciente ser o único familiar afetado, tornando difícil a determinação de qualquer padrão de herança.

## Herança mendeliana

O padrão de herança visto em distúrbios monogênicos depende principalmente de dois fatores:

- Se a localização cromossômica do *locus* gênico está em um autossomo (cromossomos 1 a 22), em um cromossomo sexual (cromossomos X e Y) ou no genoma mitocondrial.
- Se o fenótipo é **dominante** (expresso quando apenas um dos cromossomos do par porta o alelo mutado) ou **recessivo** (expresso apenas quando ambos os cromossomos de um par portam os alelos mutados em determinado *locus*).

## Heranças Autossômica, Ligada ao X e Mitocondrial

Os padrões diversificados de transmissão dos autossomos, cromossomos sexuais e mitocôndrias durante a meiose resultam em padrões distintos de herança dos alelos mutados nesses tipos diferentes de cromossomos (Cap. 2). Devido ao fato de apenas uma das duas cópias de cada autossomo ser passada para um único gameta durante a meiose, homens e mulheres heterozigotos para um alelo mutado em um autossomo têm uma chance de 50% de passar aquele alelo para qualquer um de sua prole, independentemente do gênero da criança. Alelos mutados em um cromossomo X, contudo, não são distribuídos de modo igual para filhos e filhas. Os homens passam seu cromossomo Y aos filhos e seu cromossomo X às filhas; assim, *não podem* passar um alelo no cromossomo X aos seus filhos e *sempre* passam esse alelo às filhas (a menos que esteja em um dos *loci* pseudoautossômicos; Cap. 6). Como as mitocôndrias são herdadas apenas da mãe, seja qual for o gênero da criança, mutações no genoma mitocondrial não são herdadas seguindo o padrão mendeliano. As heranças autossômica, ligada ao X e mitocondrial serão discutidas a seguir no restante do capítulo.

## Características Dominantes e Recessivas

### Loci Autossômicos

Seguindo uma definição clássica, um fenótipo é **recessivo** se expresso *apenas* em homozigotos, hemizigotos ou heterozigotos compostos, na falta do alelo selvagem em todas essas situações, e *nunca* em heterozigotos que apresentem um alelo selvagem. Por outro lado, um padrão de herança **dominante** ocorre quando o fenótipo é expresso em heterozigotos, bem como em homozigotos (ou heterozigotos compostos). Para a grande maioria dos distúrbios herdados de forma dominante, os homozigotos e os heterozigotos compostos por alelos mutantes em *loci* autossômicos são acometidos de forma mais grave que os heterozigotos, em um padrão de herança conhecido como **dominante incompleto** (ou **semidominante**). São conhecidos poucos distúrbios nos quais os homozigotos (ou heterozigotos compostos) apresentam o mesmo fenótipo que os heterozigotos; nesses casos, o distúrbio é dito **dominante puro**. Por fim, se ocorrer a expressão fenotípica de ambos os alelos de um *locus* em um heterozigoto, a herança é denominada **codominante**.

### Sistema ABO

Uma característica que mostra expressão codominante é o sistema sanguíneo ABO, que tem importância médica em casos de transfusão sanguínea e de transplante de órgãos. Os alelos *A*, *B* ou *O* no *locus* *ABO* formam um sistema dialélico, no qual dois deles (*A* e *B*) determinam a expressão tanto de *A* quanto de *B* do antígeno de superfície eritrocitária, seguindo uma forma codominante; um terceiro alelo (*O*) resulta da ausência de expressão dos antígenos *A* ou *B* e é recessivo. A diferença entre os antígenos *A* e *B* resulta de dois tipos distintos de açúcar terminal na glicoproteína de superfície celular chamada *H*. A maneira como se determinam as formas *A* ou *B* dessa glicoproteína é conferida por uma enzima codificada pelo gene *ABO* que adiciona uma ou outra molécula de açúcar ao antígeno *H*, dependendo de qual variação da enzima foi codificada pelos alelos no *locus* *ABO*. Existem, portanto, quatro fenótipos possíveis: *O*, *A*, *B* e *AB* (Tabela 7-1). Os indivíduos com o tipo *A* têm antígeno *A* em suas hemácias, os indivíduos com o tipo *B* têm o antígeno *B*, os do tipo *AB* têm ambos os antígenos, e os do tipo *O* não têm nenhum.



**Tabela 7-1****Genótipos ABO e Reação Sorológica**

Genótipo	Fenótipo nas Hemácias	Reação com Anti-A	Reação com Anti-B	Anticorpos no Soro
OO	O	-	-	Anti-A, anti-B
AA ou AO	A	+	-	Anti-B
BB ou BO	B	-	+	Anti-A
AB	AB	+	+	Nenhum

- Reação negativa; + reação positiva

Uma característica do grupo ABO que não é compartilhada por outros sistemas sanguíneos é a relação recíproca, em um indivíduo, entre o antígeno presente nas hemácias e os anticorpos séricos (Tabela 7-1). Quando falta o antígeno A nas hemácias, o soro contém anticorpos anti-A; quando falta o antígeno B, o soro contém anti-B. Acredita-se que a formação de anticorpos anti-A e anti-B na ausência de uma transfusão sanguínea prévia seja uma resposta à ocorrência natural de antígenos semelhantes ao A e ao B presentes no ambiente (p. ex., em bactérias).

### Locis Ligados ao X

Para os distúrbios ligados ao X, uma condição expressa apenas em hemizigotos e *nunca* em heterozigotos é tradicionalmente mencionada como recessiva ligada ao X, enquanto um fenótipo *sempre* expresso em heterozigotos e em hemizigotos é chamado de dominante ligado ao X. Devido à regulação epigenética da expressão dos genes ligados ao X nas mulheres portadoras, seguindo a inativação do X (introduzida nos Caps. 3 e 6), pode ser difícil definir se uma doença com padrão de herança ligado ao X é fenotipicamente dominante ou recessiva, de modo que muitos geneticistas preferem não usar esses termos ao descrever a herança ligada ao X.

Na realidade, os termos *dominante* e *recessivo* se referem mais ao fenótipo de um padrão de herança do que aos alelos responsáveis por tais fenótipos. Assim, um gene não é dominante ou recessivo; é o fenótipo produzido por um determinado alelo mutado naquele gene que mostra herança dominante ou recessiva.

## Padrões autossômicos de herança mendeliana

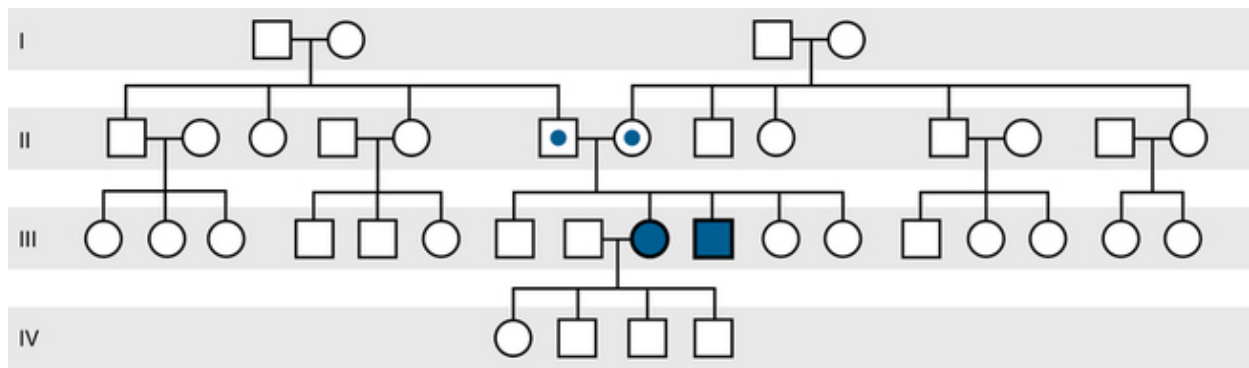
### Herança Autossômica Recessiva

A doença autossômica recessiva ocorre apenas em indivíduos com dois alelos mutados e nenhum alelo selvagem. Tais homozigotos devem herdar um alelo mutado de cada um dos genitores, sendo cada um deles (com raras exceções, que serão discutidas posteriormente) heterozigoto para aquele alelo.

Quando um distúrbio apresenta herança autossômica recessiva, o alelo mutante responsável geralmente diminui ou abole a função do produto gênico, na chamada **mutação de perda de função**. Por exemplo, muitas doenças recessivas são causadas por mutações que comprometem ou abolem a função de uma enzima. A cópia normal remanescente do gene em um heterozigoto é capaz de compensar o alelo mutante e evitar que a doença ocorra. Porém, quando não há nenhum alelo normal presente, como no caso dos homozigotos e dos heterozigotos compostos, a doença se manifesta. Mecanismos das doenças e exemplos de condições recessivas serão discutidos detalhadamente nos Capítulos 11 e 12.

Três tipos de união podem resultar em uma prole homozigota afetada por uma doença autossômica recessiva. O tipo mais comum de união é, de longe, aquela entre dois heterozigotos não afetados, que são frequentemente chamados de **portadores**. Contudo, qualquer união na qual cada genitor tem ao menos um alelo recessivo pode produzir uma prole homozigota afetada. A transmissão de uma condição recessiva pode ser acompanhada se simbolizarmos o alelo recessivo mutado por *r* e o alelo dominante normal por *R*.

Como visto na tabela, quando ambos os genitores de uma pessoa afetada são portadores, o risco de a criança receber um alelo recessivo é de 50% a partir de cada genitor. A chance de herdar dois alelos recessivos e ser, portanto, afetado é de  $\frac{1}{2} \times \frac{1}{2}$  ou de um em quatro a cada gravidez. Essa chance de 25% para que dois heterozigotos tenham uma criança com um distúrbio autossômico recessivo independe de quantos filhos já tiveram e se os mesmos são afetados ou não. O probando pode ser o único membro afetado da família, mas se houver outros afetados, geralmente esses estão na irmandade e não em outro lugar na genealogia (Fig. 7-4).



**FIGURA 7-4** Heredograma típico mostrando herança autossômica recessiva.

### Distúrbios Autossômicos Recessivos Influenciados pelo Sexo

Uma vez que homens e mulheres possuem a mesma composição de autossomos, os distúrbios autossômicos recessivos geralmente apresentam frequência e gravidade iguais entre homens e mulheres. Há, entretanto, exceções. Algumas doenças autossômicas recessivas apresentam um **fenótipo influenciado pelo sexo**, ou seja, o distúrbio se expressa em ambos os gêneros, porém com frequência ou gravidade diferentes. Por exemplo, a **hemocromatose hereditária** é um fenótipo autossômico recessivo cinco a 10 vezes mais comum em homens do que em mulheres (**Caso 20**). Os indivíduos afetados apresentam aumento da absorção do ferro proveniente da alimentação, o que pode causar sobrecarga e danos sérios no coração, no fígado e no pâncreas. Acredita-se que a menor incidência de doença clínica nas mulheres homocigotas se deva à menor ingestão de ferro na dieta, menos uso de álcool e maior perda desse íon pela menstruação.

### Herança Autossômica Recessiva

Portador × Portador	Genitor 2 Genótipo R/r Gametas		Risco para doença
	R	r	
Genitor 1 Genótipo R/r Gametas	R	R/R	1/4 Não afetados (R/R)
	r	R/r	1/2 Portadores não afetados (R/r)
	r	r/r	1/4 Afetados (r/r)

Portador × Afetado	Genitor 2 Genótipo r/r Gametas		Risco para doença
	r	r	
Genitor 1 Genótipo R/r Gametas	R	R/r	1/2 Portadores não afetados (R/r)
	r	r/r	1/2 Afetados (r/r)

Afetado × Afetado	Genitor 2 Genótipo r/r Gametas		Risco para doença
	r	r	
Genitor 1 Genótipo r/r Gametas	r	r/r	Todos afetados (r/r)
	r	r/r	Todos afetados (r/r)

O alelo selvagem é representado pelo R maiúsculo, o alelo mutante, pelo r minúsculo.

### Frequência Gênica e Frequência de Portadores

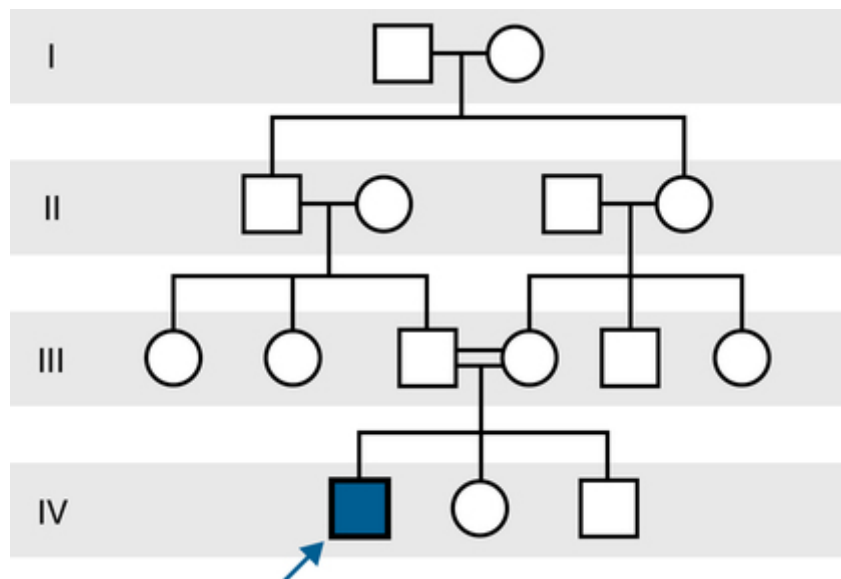
Geralmente os alelos mutantes responsáveis por um distúrbio recessivo são raros, de modo que a maioria das pessoas não terá nem mesmo uma cópia do alelo mutado. Considerando que os distúrbios autossômicos recessivos precisam ser herdados de *ambos* os genitores, o risco para qualquer portador ter uma criança afetada depende, em parte, da possibilidade de o parceiro também ser portador do alelo mutado para essa condição. Assim, conhecer a frequência de portadores de uma doença tem importância clínica para fins de aconselhamento genético.

O distúrbio autossômico recessivo mais comum em crianças de origem caucasiana é a **fibrose cística (FC) (Caso 12)**, determinada por mutações no gene *CFTR* (Cap. 12). Nas populações caucasianas, aproximadamente uma em cada 2.000 crianças apresenta dois alelos mutados no gene *CFTR* e manifesta a doença, a partir do que, pode-se inferir que um em cada 23 indivíduos é um portador assintomático (a forma de calcular a frequência de heterozigotos para condições autossômicas recessivas será abordada no Cap. 9). Os alelos mutados podem ser transmitidos de portador para portador ao longo de várias gerações sem aparecer em estado homozigoto ou causar doença evidente. A presença de tais genes recessivos escondidos não é revelada até que um portador case com outra pessoa que também seja portadora do alelo mutado no mesmo *locus* e os dois alelos deletérios sejam herdados por um dos filhos.

Estima-se que haja entre 50 e 200 alelos deletérios em cada um de nossos genomas, número baseado na análise do exoma completo ou sequenciamento genômico de um indivíduo para mutações deletérias em regiões codificantes do genoma (Cap. 4). Essa estimativa, entretanto, é imprecisa. Pode se tratar de uma subestimativa, considerando que não foram incluídos alelos mutantes, cujo efeito deletério não é evidente a partir de um simples exame de sequenciamento de DNA. Por outro lado, pode estar superestimado porque incluiu mutações em vários genes que sabidamente não causam doenças.

### Consanguinidade

Devido geralmente à raridade dos alelos mutantes na população, os indivíduos que apresentam distúrbios autossômicos recessivos raros são mais tipicamente **heterozigotos compostos** do que realmente homozigotos. Uma exceção bem conhecida a essa regra ocorre quando um indivíduo afetado herda exatamente o mesmo alelo mutante de ambos os pais quando estes são consanguíneos (i.e., quando são parentes e portam um alelo mutante idêntico herdado de um ancestral comum). A presença de consanguinidade entre os genitores de um paciente com um distúrbio genético é uma forte evidência (mas não uma prova) de que o distúrbio foi herdado de maneira autossômica recessiva. Por exemplo, o distúrbio mostrado no heredograma da Figura 7-5 é mais provavelmente uma condição autossômica recessiva, mesmo que as demais informações nessa genealogia sejam insuficientes para definir tal padrão de herança.



**FIGURA 7-5** Heredograma no qual a consanguinidade parental sugere herança autossômica recessiva. A seta indica o probando.

A consanguinidade é encontrada mais frequentemente em pacientes com doenças muito raras do que nos casos de doenças recessivas mais comuns. Isso ocorre porque é menos provável que dois indivíduos que se casam ao acaso na população sejam portadores do mesmo alelo mutante do que se tivessem herdado de um ancestral em comum. Por exemplo, no **xeroderma pigmentoso (Caso 48)**, um defeito de reparo de DNA bastante raro com herança autossômica recessiva (Cap. 15), mais de 20% dos casos ocorrem na prole de casais de primos em primeiro grau. Por outro lado, em condições recessivas mais comuns, a maioria dos casos ocorre em casais que não são aparentados, tendo cada um maior chance de ser portador. Assim, a maioria dos afetados por doenças relativamente comuns, tais como a FC, não resulta de casamentos consanguíneos, tendo em vista o alelo mutado ser comum na população geral. A forma de aferir a consanguinidade em diferentes tipos de união será descrita no Capítulo 9.



O risco de uma doença genética na prole de casais consanguíneos não é tão alto como muitas vezes se imagina. Para primos em primeiro grau, o risco absoluto de uma prole anormal, incluindo não apenas doenças autossômicas recessivas, mas também natimortalidade, óbitos neonatais e malformações congênitas, é de 3% a 5%, aproximadamente o dobro do risco geral de 2% a 3% que ocorre na prole de um casal sem consanguinidade ([Cap. 16](#)). A consanguinidade ao nível de primos em quinto grau ou ainda mais distantes não costuma ter importância em genética e o risco adicional para a prole nesses casos costuma ser desprezível.

A incidência de casamentos entre primos em primeiro grau é baixa (~ 1 a 10 em cada 1.000 casamentos) na maioria das populações ocidentais atualmente. Por outro lado, permanece relativamente comum em alguns grupos étnicos como, por exemplo, em famílias de áreas rurais no subcontinente indiano, em outras partes da Ásia e no Oriente Médio, onde 20% a 60% dos casamentos ocorrem entre primos.

### Características da herança autossômica recessiva

- Um fenótipo autossômico recessivo, se não for isolado, é encontrado tipicamente na irmandade do probando e não nos seus pais, sua prole ou outros parentes.
- Para a maioria das doenças autossômicas recessivas, homens e mulheres são afetados em proporções aproximadamente iguais.
- Os pais de uma criança afetada são portadores assintomáticos dos alelos mutados.
- Os pais de uma pessoa afetada podem, em alguns casos, ser consanguíneos. Isso é particularmente provável se o gene responsável por essa condição for raro na população.
- O risco de recorrência para a irmandade de um probando é de um em quatro (25%).

## Herança Autossômica Dominante

Mais da metade de todos os distúrbios mendelianos conhecidos são herdados de forma autossômica dominante. A incidência de alguns distúrbios autossômicos dominantes pode ser alta. Por exemplo, a **doença policística renal** do adulto ([Caso 37](#)) afeta um em cada 1.000 indivíduos nos Estados Unidos. Outras condições autossômicas dominantes apresentam uma frequência elevada apenas em certas populações de áreas geográficas específicas: por exemplo, a frequência da **hipercolesterolemia familiar** ([Caso 16](#)) é de um em 100 em populações africanas na África do Sul, e a da **distrofia miotônica** é de um em 550 nas regiões de Charlevoix e Saguenay-Lac Saint Jean no noroeste do Quebec. O fardo dos distúrbios autossômicos dominantes se torna ainda maior devido à sua natureza hereditária; quando acontecem dentro das famílias, incorrem em problemas médicos e sociais não apenas para os indivíduos, mas também para as genealogias inteiras, muitas vezes ao longo de diversas gerações.

O risco e a gravidade de doenças transmitidas de forma dominante para a prole dependem de se um ou ambos os genitores são afetados e se esse caráter é dominante puro ou dominante incompleto. Há diversas maneiras de um alelo mutante causar uma característica dominante em um heterozigoto a despeito da presença de um alelo normal. Os mecanismos patológicos em diversas condições dominantes serão discutidos no [Capítulo 12](#).

Representando como  $D$  um alelo mutante e  $d$  o alelo selvagem, as uniões que produzem crianças com distúrbios autossômicos dominantes podem ocorrer entre dois heterozigotos ( $D/d$ ) para a mutação ou, mais frequentemente, entre um heterozigoto para a mutação ( $D/d$ ) e um homozigoto para o alelo normal ( $d/d$ ).

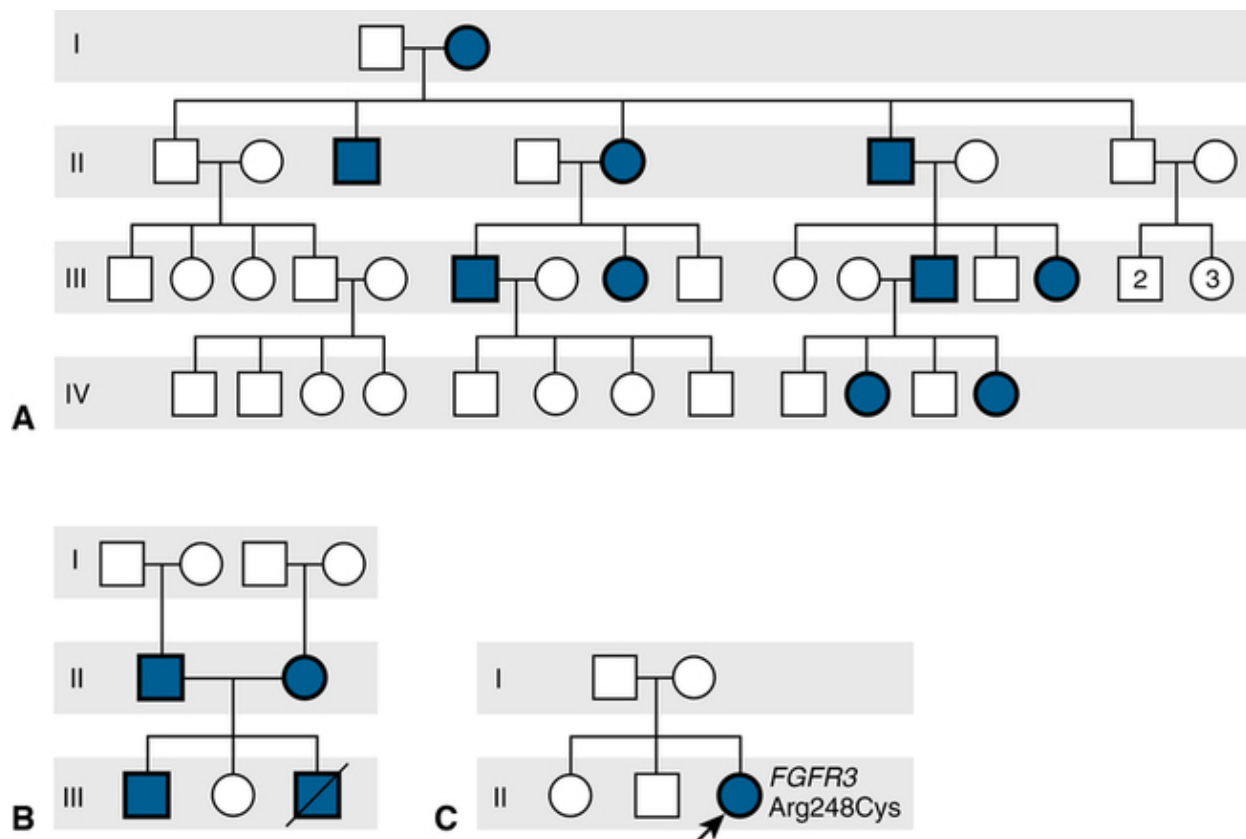
## Herança Autossômica Dominante

Afetado × Não Afetado	Genitor 2 Genótipo $d/d$ Gametas			Risco para a Doença
	$d$	$d$	$d$	
Genitor 1 Genótipo $D/d$ Gametas	D	$D/d$	$D/d$	
				$\frac{1}{2}$ Afetado ( $D/d$ )
				$\frac{1}{2}$ Não afetado ( $d/d$ )
	$d$	$d/d$	$d/d$	

Afetado × Afetado	Genitor 2 Genótipo $D/d$ Gametas			Risco para a Doença
	D	$d$	$d$	
Genitor 1 Genótipo $D/d$ Gametas	D	$D/D$	$D/d$	Dominante puro
				$\frac{3}{4}$ Afetados ( $D/D$ ou $D/d$ )
				$\frac{1}{4}$ Não afetados ( $d/d$ )
	$d$	$D/d$	$d/d$	Dominante incompleto
				$\frac{1}{4}$ Afetado gravemente ( $D/D$ )
				$\frac{1}{2}$ Afetado ( $D/d$ )
				$\frac{1}{4}$ Não afetado ( $d/d$ )

O alelo mutante que causa a doença herdada de forma dominante é representado pelo D maiúsculo; o alelo normal ou selvagem é representado pelo d minúsculo.

Conforme visto na tabela, cada criança resultante de um cruzamento  $D/d$  com  $d/d$  tem 50% de chance de receber o alelo anômalo  $D$  e 50% de chance de receber o alelo normal  $d$ . Na população como um todo, então, a prole de um casal  $D/d$  com  $d/d$  será aproximadamente 50%  $D/d$  e 50%  $d/d$ . É claro que cada gravidez é um evento independente e sem relação com o desfecho da gestação anterior. Assim, dentro de uma família, a distribuição de crianças afetadas e não afetadas pode ser bem diferente da proporção teórica esperada de 1:1, especialmente se a irmandade for pequena. A herança autossômica dominante típica pode ser vista no heredograma de uma família acometida por uma forma dominante de surdez hereditária (Fig. 7-6A).



**FIGURA 7-6** **A**, Heredograma mostrando a herança típica de uma forma de surdez neurossensorial progressiva de início na idade adulta (DFNA1), herdada como um caráter autossômico dominante. **B**, Heredograma mostrando a herança da acondroplasia, como um caráter dominante incompleto (ou semidominante) **C**, Heredograma mostrando um caso esporádico de nanismo tanatofórico, um letal genético, no probando (*seta*).

Na prática médica, é incomum ver homozigotos para um fenótipo dominante, pois o tipo de união que poderia produzir uma prole homozigota é rara. Mais uma vez representando o alelo anômalo como  $D$  e o alelo selvagem como  $d$ , a união que pode produzir um homozigoto  $D/D$  seria teoricamente entre  $D/d$  com  $D/d$ ,  $D/D$  com  $D/d$  ou  $D/D$  com  $D/D$ . Na eventualidade de uma união entre dois heterozigotos, três quartos da prole de um casal  $D/d$  com  $D/d$  seriam afetados de alguma forma e um quarto seria não afetado.

### Herança Dominante Pura

Como mencionado previamente, poucas doenças humanas apresentam um padrão de herança dominante puro. Mesmo na **doença de Huntington (Caso 24)**, que é frequentemente considerada como dominante pura, pelo fato de se manifestar de forma semelhante na sua natureza e gravidade de sintomas em heterozigotos e homozigotos, parece haver um tempo de curso mais acelerado desde a manifestação da doença até o óbito em indivíduos homozigotos, quando comparados aos heterozigotos.

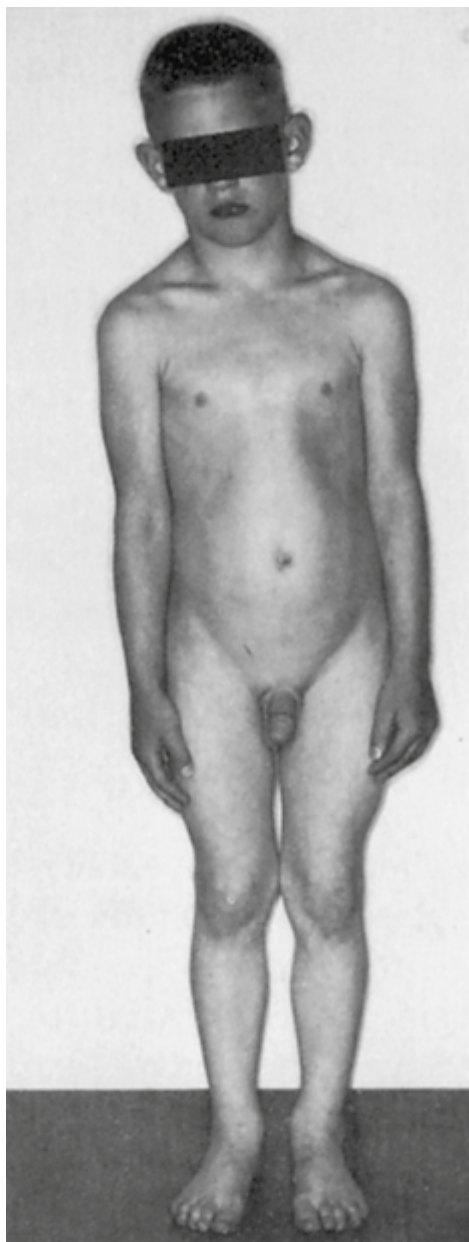
### Herança Dominante Incompleta

Conforme apresentado no **Capítulo 4**, a **acondroplasia (Caso 2)** é uma displasia esquelética dominante incompleta com nanismo de membros curtos e macrocefalia causada por mutações específicas no gene do receptor 3 do fator de crescimento de fibroblastos ( $FGFR3$ ). A maioria dos pacientes com acondroplasia apresenta inteligência preservada e tem uma vida normal dentro de suas capacidades físicas. Os casamentos entre duas pessoas com acondroplasia não são infrequentes. A **Figura 7-6B** mostra um heredograma ilustrando a união entre dois indivíduos heterozigotos para a mutação mais comum que causa a acondroplasia. A criança falecida, indivíduo III-3, era homozigoto para essa condição e apresentava uma doença muito mais grave que seus pais, causando sua morte logo após o nascimento.

### Fenótipo Limitado ao Sexo em Distúrbio Autossômico Dominante

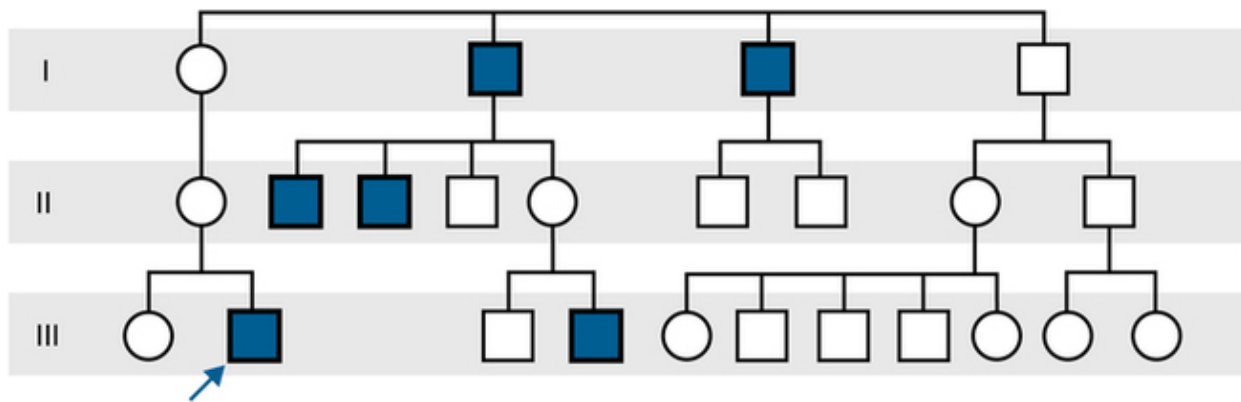
Os fenótipos com herança autossômica dominante também podem apresentar uma proporção sexual significativamente diferente de 1:1, conforme discutido anteriormente na hemocromatose de herança autossômica recessiva. Uma divergência extrema na proporção sexual pode ser vista em fenótipos limitados ao sexo, nos quais o defeito é transmitido de forma autossômica, mas expresso apenas em um gênero. Um exemplo é a **puberdade precoce limitada aos homens**, um distúrbio autossômico dominante no qual os meninos afetados desenvolvem características sexuais secundárias e sofrem o estirão de crescimento puberal por volta dos 4 anos de idade (**Fig. 7-7**). Em algumas famílias o defeito foi associado a mutações no gene  $LCGR$ , que codifica o receptor para o hormônio luteinizante; essas mutações constitutivas ativam a sinalização do receptor,

mesmo na ausência do hormônio. Essa mesma falha não surte efeito nas mulheres heterozigotas. O heredograma na [Figura 7-8](#) mostra que, apesar de a doença ser transmitida por mulheres não afetadas (portadoras não penetrantes), ocorre transmissão direta de pai para filho, evidenciando que se trata de uma forma autossômica e não ligada ao X.



**FIGURA 7-7** Puberdade precoce limitada aos homens, um distúrbio autossômico dominante limitado ao sexo e expresso exclusivamente nos homens.

Esta criança, com 4 anos e 9 meses, tem 120 cm de estatura (acima do percentil 97 para sua idade). Note a massa muscular e o desenvolvimento precoce da genitália externa. A fusão epifisária ocorre em idade precoce e as pessoas afetadas têm baixa estatura relativa na idade adulta.



**FIGURA 7-8** Parte de um heredograma muito maior de puberdade precoce limitada aos homens na família da criança mostrada na [Figura 7-7](#). Esse distúrbio autossômico dominante pode ser transmitido pelos homens afetados ou pelas mulheres portadoras não afetadas. A transmissão homem a homem mostra que a herança é autossômica, não ligada ao X. A transmissão do caráter através das mulheres portadoras mostra que a herança não pode ser ligada ao Y. A seta indica o probando.

Nem sempre é possível fazer a distinção entre herança autossômica limitada ao sexo e herança ligada ao X em distúrbios nos quais os homens afetados não se reproduzem porque a evidência principal, ausência de transmissão homem a homem, não pode ser demonstrada. Nesse caso, devem ser usadas outras linhas de evidência, em especial o mapeamento gênico para descobrir se o gene responsável se localiza no cromossomo X ou em um autossomo ([Cap. 10](#)) e, assim, determinar o padrão de herança e o risco de recorrência (Quadro).

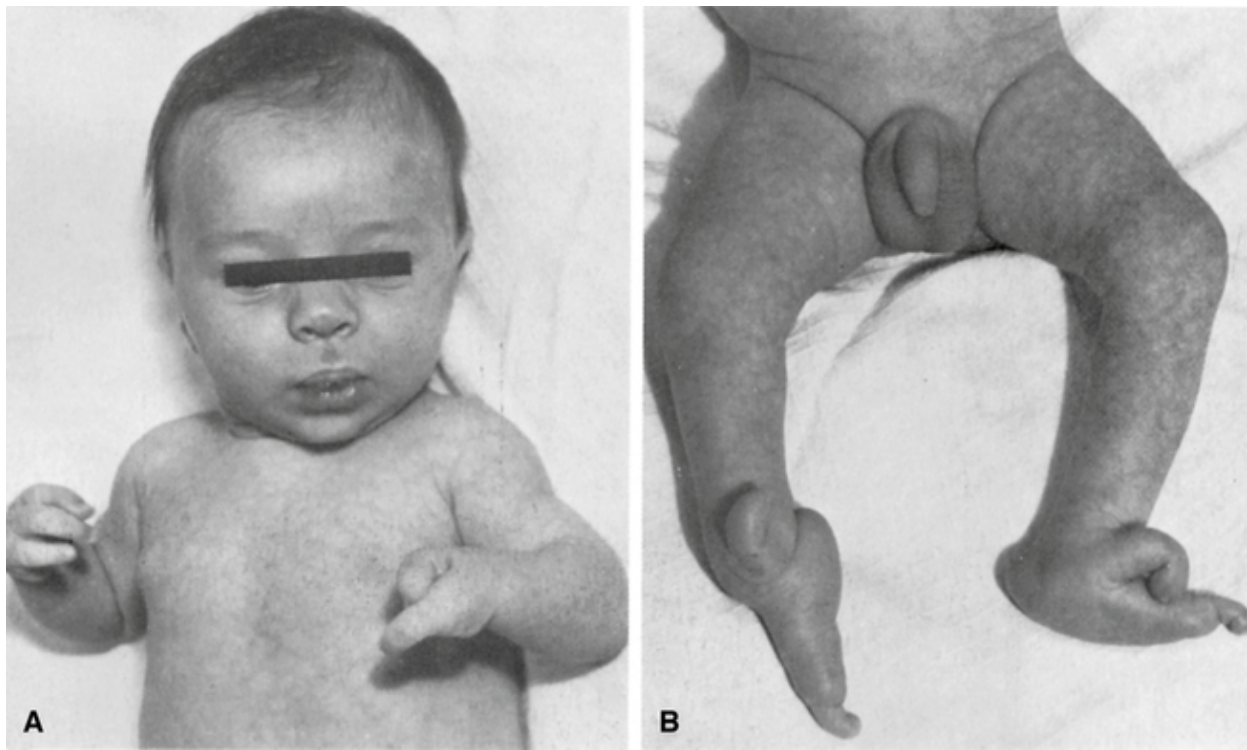
### Características da herança autossômica dominante

- O fenótipo geralmente aparece em todas as gerações e uma pessoa afetada tem um genitor afetado. As exceções ou aparentes exceções a essa regra na genética clínica são (1) casos originados de mutações novas em um gameta vindo de um genitor fenotipicamente normal e (2) casos em que o distúrbio não é expresso (não penetrante) ou é expresso apenas de forma sutil na pessoa que herdou o alelo mutante Responsável.
- A partir de um genitor afetado, qualquer criança tem o risco de 50% de herdar a característica. Isso é válido para a maioria das famílias nas quais o outro genitor é fenotipicamente normal. Considerando que estatisticamente cada membro da família é o resultado de um “evento independente”, podem ocorrer grandes desvios ao acaso da proporção esperada de 1:1 em uma única família.
- Familiares fenotipicamente normais não transmitem o fenótipo aos seus filhos. Falha de penetrância ou expressividade leve de uma condição podem resultar em exceções aparentes a essa regra.
- Homens e mulheres são igualmente passíveis de transmitir o fenótipo para os filhos, seja qual for o gênero. Vale ressaltar que pode ocorrer transmissão homem a homem e que homens podem ter filhas não afetadas.
- Uma proporção significativa de casos isolados e de casos esporádicos se deve a mutações novas. Quanto menor a adequação para sobreviver e reproduzir, maior será a proporção dos casos decorrentes de mutações novas.

### Efeitos da Penetrância Incompleta, da Expressividade Variável e de Mutações Novas no Padrão de Herança Autossômica Dominante

A ocorrência de penetrância incompleta em um tipo de ectrodactilia, a **fenda de mãos e pés** ([Fig. 7-9](#)), ilustra algumas das dificuldades na compreensão plena do fenótipo anormal. A fenda de mãos e pés se origina na 6ª ou 7ª semana de vida embrionária, durante a formação das extremidades dos membros. A falha de penetrância vista em alguns heredogramas dessa condição pode sugerir um aparente salto de gerações e isso complica o aconselhamento genético, pois uma pessoa com mãos e pés normais pode estar sob risco de ser portadora da mutação para essa condição e, assim, ter filhos afetados.

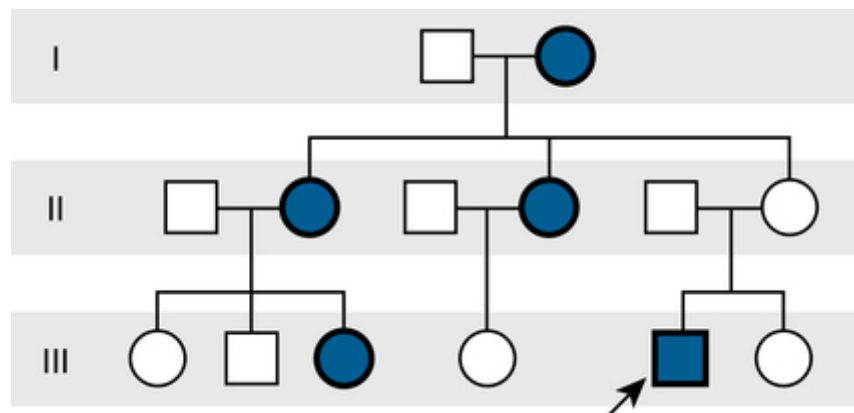




**FIGURA 7-9** Fenda de mão, um caráter autossômico dominante comprometendo as mãos e os pés, em um menino com 3 meses de idade.

**A**, Membros superiores. **B**, Membros inferiores. *Veja Fontes & Agradecimentos.*

A **Figura 7-10** mostra o heredograma de uma família com fenda de mãos, na qual uma irmã não afetada de um homem acometido procurou aconselhamento genético. Sua mãe é uma portadora não penetrante para a mutação da fenda de mãos. A literatura sobre essa deformidade sugere que há penetrância reduzida em aproximadamente 70% (i.e., apenas 70% das pessoas que têm a mutação exibem clinicamente o defeito). Usando essa informação para calcular a probabilidade condicional (conforme discussão adiante, no **Cap. 16**), pode-se estimar que o risco para que a consulente seja ela mesma uma portadora não penetrante é de 23% e sua chance de ter uma criança afetada é de aproximadamente 8% (risco de ser portadora × risco de transmissão × penetrância, ou 23% × 50% × 70%).



**FIGURA 7-10** Heredograma da fenda de mãos e pés demonstrando falha de penetrância na mãe do probando (*seta*) e em sua irmã, a consulente. A penetrância reduzida deve ser levada em consideração no aconselhamento genético.

Um padrão de herança autossômico dominante também pode ser mascarado pela expressividade variável. A **neurofibromatose tipo 1 (NF1)** é uma doença comum do sistema nervoso e apresenta tanto penetrância dependente de idade quanto expressividade variável dentro da mesma família. Alguns adultos podem ter apenas máculas cutâneas hiperpigmentadas de formato irregular, conhecidas como manchas café com leite, e pequenos tumores benignos (hamartomas) de íris chamados nódulos de Lisch. Outros membros da família podem apresentar esses sinais, além de tumores cutâneos benignos múltiplos (neurofibromas). Mais ainda, outros afetados podem apresentar um fenótipo muito mais grave, que inclui deficiência intelectual, neurofibromas plexiformes difusos ou tumores malignos dos músculos ou do sistema nervoso, além das manchas café com leite, nódulos de Lisch e neurofibromas. Se não for feita uma pesquisa

direcionada das manifestações leves da doença nos parentes de um probando, os heterozigotos portadores podem ser erroneamente diagnosticados como não afetados e não portadores.

Além disso, os sinais da NF1 podem levar vários anos para surgir. Por exemplo, no período neonatal, menos da metade dos recém-nascidos afetados exibe sinais sutis da doença, como aumento no número de manchas café com leite. Ocasionalmente, porém, surgem manchas café com leite múltiplas e os nódulos de Lisch, de modo que, na vida adulta, os heterozigotos sempre apresentam algum sinal da doença. Os desafios para o diagnóstico e o aconselhamento genético da NF1 são apresentados no (Caso 34).

Por fim, na herança autossômica dominante tradicional cada pessoa afetada em um heredograma tem um genitor afetado e assim por diante, até onde for possível averiguar (Fig. 7-6A). De fato, porém, muitas condições dominantes com significado médico ocorrem devido a uma mutação espontânea *de novo* no gameta de um dos genitores não portador (Fig. 7-6C). Um indivíduo com um distúrbio autossômico dominante causado por uma mutação nova parecerá um caso isolado, e seus pais, tios, tias e primos serão portadores não afetados. Essa pessoa, todavia, estará sob risco de transmitir a mutação adiante para seus filhos. A partir do momento em que surge uma mutação nova, ela será transmitida às futuras gerações seguindo os princípios da herança, e como discutido na seção seguinte, sua manutenção na população depende do valor adaptativo na pessoa que a carrega.

### Relação entre Mutação Nova e o Valor Adaptativo em Distúrbios Autossômicos Dominantes

Em muitos distúrbios, o modo como uma condição demonstra ou não um padrão óbvio de transmissão dentro das famílias depende do quanto os indivíduos afetados por esse distúrbio são capazes de se reproduzir. Os geneticistas cunharam o termo **valor adaptativo** (ou *fitness*) como uma medida de impacto do distúrbio sobre a reprodução. O valor adaptativo é definido como a razão entre o número de descendentes na prole de indivíduos afetados com uma condição, que sobrevivem até a idade reprodutiva, comparado ao número de descendentes desses indivíduos que não carregam o alelo mutante. O valor adaptativo varia de 0 (os indivíduos afetados nunca terão filhos que sobrevivam até a idade reprodutiva) até 1 (os indivíduos afetados têm o mesmo número de descendentes que os controles não afetados). Embora os impactos da mutação, da seleção e do valor adaptativo nas frequências alélicas sejam detalhados no Capítulo 9, aqui serão discutidos exemplos que ilustram os principais conceitos e a abrangência do impacto do valor adaptativo em condições autossômicas dominantes.

Em um extremo encontra-se os distúrbios com valor adaptativo 0; os pacientes com tais doenças nunca se reproduzem e essa situação é conhecida como **letal genético**. Um exemplo é a forma grave da síndrome de nanismo de membros curtos, conhecida como **nanismo tanatofórico**, que ocorre em heterozigotos para mutações no gene *FGFR3* (Fig. 7-6C). O nanismo tanatofórico é letal no período neonatal e, portanto, todos os probandos com esse distúrbio *necessariamente* são decorrentes de mutações novas, porque essas mutações não podem ser transmitidas para a geração seguinte.

No outro extremo estão os distúrbios que apresentam valor adaptativo reprodutivo potencialmente normal por terem idade de início tardio ou fenótipo brando que não interferem na reprodução. Se esse valor é normal, raramente o distúrbio será resultado de uma mutação nova; é muito mais provável que o paciente tenha herdado o distúrbio do que tenha um gene mutante novo, de modo que o heredograma provavelmente mostrará múltiplos afetados e transmissão autossômica dominante evidente. Um bom exemplo de tais condições autossômicas dominantes é a **perda auditiva progressiva** de início tardio, que apresenta um valor aproximadamente igual a 1 (Fig. 7-6A). Dessa maneira, existe uma relação inversa entre o valor adaptativo de um determinado distúrbio autossômico dominante e a proporção de pacientes com a doença que herdaram o gene deletério em comparação àqueles que o receberam na forma de uma mutação nova. A medida da frequência de mutação e a sua relação com o valor adaptativo serão discutidos oportunamente no Capítulo 9.

É importante notar que o valor adaptativo *não* é apenas uma medida de deficiência física ou intelectual. Muitos indivíduos com um distúrbio autossômico dominante podem parecer fenotipicamente normais e ter um valor de 0; no outro extremo, os indivíduos podem ter um valor normal ou próximo da normalidade, apesar de terem uma condição autossômica dominante com fenótipo obviamente grave, tal como a doença de Alzheimer familiar (Caso 4).

## Herança ligada ao X

Ao contrário dos genes localizados nos autossomos, os genes nos cromossomos X e Y apresentam uma distribuição desigual entre homens e mulheres dentro das famílias. A herança patrilinear do cromossomo Y é evidente. Há, entretanto, poucos genes puramente ligados ao Y, a maioria deles envolvida na determinação das características sexuais primárias ou no desenvolvimento das características masculinas secundárias, conforme discussão no Capítulo 6, e não serão abordados neste momento. Aproximadamente 800 genes codificadores de proteínas e 300 de RNA não codificante foram identificados no cromossomo X até o momento, dos quais 300 genes estão sabidamente associados a fenótipos de doenças ligadas ao X. Os fenótipos determinados por genes no cromossomo X têm uma distribuição característica entre os gêneros e um padrão de herança geralmente fácil de reconhecer e de diferenciar dos padrões de herança previamente abordados.

Pelo fato dos homens terem um cromossomo X e as mulheres terem dois, existe apenas dois genótipos possíveis para os homens e quatro para as mulheres no que se refere aos alelos mutantes em um *locus* ligado ao X. Um homem com um alelo mutado em um *locus* ligado ao X é **hemizigoto** para aquele alelo, enquanto as mulheres podem ser homozigotas para o alelo selvagem, homozigotas para o alelo mutado, heterozigotas compostas para dois alelos mutados diferentes ou uma portadora

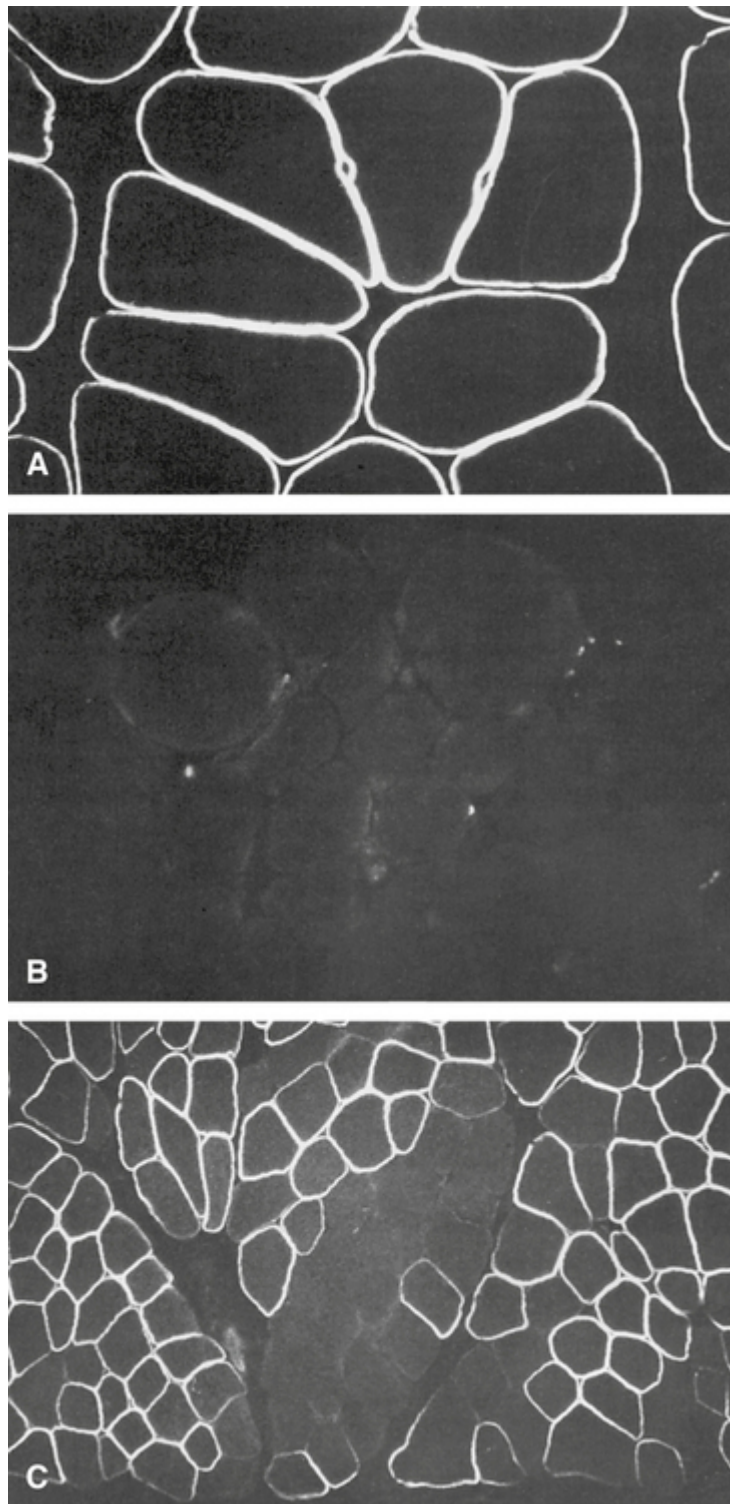
heterozigota de um alelo mutado. Por exemplo, se  $X_H$  é o alelo selvagem para o gene de uma doença ligada ao X e o alelo mutado  $X_h$  é o alelo da doença, os genótipos esperados em homens e mulheres se comportam da seguinte maneira:

### Genótipos e Fenótipos nas Doenças Ligadas ao X

Genótipos		Fenótipos
Homens	Hemizigoto $X_H$	Não afetado
	Hemizigoto $X_h$	Afetado
Mulheres	Homozigota $X_H/X_H$	Não afetada
	Heterozigota $X_H/X_h$	Portadora (pode ou não ser afetada)
	Homozigota (ou heterozigota composta) $X_h/X_h$	Afetada

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

Conforme apresentado nos [Capítulos 3 e 6](#), a inativação do X é um processo fisiológico normal que inativa, nas células somáticas, a maioria dos genes de um dos dois cromossomos X nas mulheres normais, mas não os genes do único cromossomo X nos homens, de modo a igualar a expressão da maioria dos genes ligados ao X em ambos os gêneros. Essa inativação em doenças ligadas ao X tem uma profunda importância clínica. Ela faz com que as mulheres tenham duas populações celulares que expressam os genes de um ou de outro cromossomo X ([Fig. 3-13](#) e discussão adicional no [Cap. 6](#)). Essas duas populações celulares são geneticamente idênticas, mas divergem no funcionamento, e ambas as populações celulares podem ser rapidamente identificadas para algumas doenças nas mulheres. Por exemplo, na **distrofia muscular de Duchenne (Caso 14)**, as portadoras mostram uma expressão tipicamente em mosaico na imunomarcagem da distrofina ([Fig. 7-11](#)). Dependendo do padrão de inativação aleatória do X nos dois cromossomos X, duas mulheres heterozigotas para uma doença ligada ao X podem ter apresentações clínicas bastante distintas, devido à diferença da proporção de células que têm o alelo mutante no X ativo em um tecido relevante (como visto nas **heterozigotas manifestantes**, conforme descrito adiante).



**FIGURA 7-11** Imunomarcção da distrofina em amostras musculares.

**A**, Uma mulher normal (480×). **B**, Um homem com distrofia muscular de Duchenne (DMD) (480×). **C**, Uma mulher portadora (240×). A coloração cria sinais brilhantes vistos aqui ao redor das fibras musculares individuais. O músculo de pacientes com DMD não apresenta coloração. O músculo de portadoras para DMD mostra áreas positivas e negativas para imunomarcção da distrofina, representando fibras tanto com o alelo normal quanto com o alelo mutante no cromossomo X ativo. *Veja Fontes & Agradecimentos.*

## Herança Recessiva e Dominante dos Distúrbios Ligados ao X

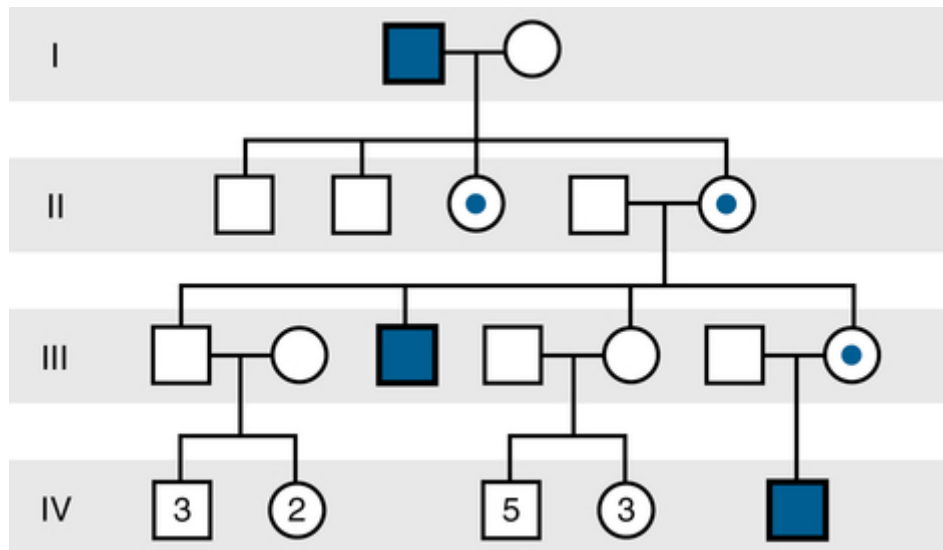
Como mencionado previamente neste capítulo, o uso dos termos *dominante* e *recessivo* é um tanto diferente nas condições ligadas ao X do que acabamos de ver para os distúrbios autossômicos. Os assim chamados padrões de herança dominante e recessivo ligados ao X são tipicamente diferenciados com base no fenótipo apresentado em mulheres heterozigotas. Alguns fenótipos ligados ao X são expressos clinicamente nas portadoras de forma constante, ao menos em algum grau, sendo, portanto, denominados como dominantes, enquanto outros tipicamente não o são, sendo considerados recessivos. A dificuldade em classificar um distúrbio ligado ao X como dominante ou recessivo provém do fato de que algumas mulheres

heterozigotas para o mesmo alelo mutante em uma família podem ou não expressar a doença, dependendo do padrão de inativação aleatória do X e da proporção de células nos tecidos pertinentes que tenham o alelo mutante no cromossomo X ativo ou inativo.

Aproximadamente um terço dos distúrbios ligados ao X é penetrante em algumas mulheres heterozigotas, mas não em todas, não podendo ser classificado como dominante nem como recessivo. Mesmo os distúrbios que podem ser classificados dessa maneira demonstram penetrância incompleta que varia em função do padrão de inativação do X e não do padrão de herança. Devido à expressão clínica de condições ligadas ao X não depender unicamente de cada gene comprometido ou de uma mutação em particular dentro da mesma família, alguns geneticistas recomendaram que os distúrbios ligados ao X sejam dispensados dos termos *recessivo* e *dominante*. De todo modo, os termos são amplamente utilizados nos distúrbios ligados ao X e continuarão sendo usados assim, devendo-se reconhecer que eles descrevem um *continuum* de penetrância e de expressividade nas mulheres portadoras de distúrbios ligados ao X.

### Herança Recessiva Ligada ao X

A herança de fenótipos recessivos ligados ao X segue um padrão bem definido e de fácil reconhecimento (Fig. 7-12 e Quadro). Uma mutação recessiva ligada ao X se expressa fenotipicamente em todos os homens que a recebem e, conseqüentemente, distúrbios recessivos ligados ao X são geralmente restritos aos homens.



**FIGURA 7-12** Padrão de hereditograma demonstrando um distúrbio recessivo ligado ao X, tal como a hemofilia A, transmitida de um homem afetado através das mulheres para um neto e um bisneto afetados.

A **hemofilia A** é um distúrbio recessivo ligado ao X clássico, no qual há falha na coagulação sanguínea devido à deficiência do fator VIII, uma proteína da cascata da coagulação (**Caso 18**). A natureza hereditária da hemofilia e até mesmo o seu padrão de transmissão foram reconhecidos desde a antiguidade e essa condição se tornou conhecida como “hemofilia real”, pela sua ocorrência entre os descendentes da Rainha Vitória da Grã-Bretanha, que era uma portadora.

Como na discussão anterior, suponha que  $X_h$  represente o alelo mutante para o fator VIII que causa hemofilia A e que o  $X_H$  represente o alelo normal. Se um homem com hemofilia se casar com uma mulher normal, todos os filhos homens receberão o cromossomo Y de seu pai e um cromossomo X materno e se tornarão não afetados, mas todas as filhas receberão o cromossomo X paterno com o alelo para hemofilia e se tornarão portadoras obrigatórias. Se a filha de um homem afetado se casar com um homem não afetado, há quatro genótipos possíveis para a prole, com iguais probabilidades:

A hemofilia presente no avô afetado, que não apareceu em nenhum de seus próprios filhos, tem 50% de chance de aparecer em cada filho de suas filhas. Contudo, não reaparecerá entre os descendentes de seus filhos homens. A filha de uma portadora tem 50% de chance de se tornar ela mesma uma portadora (Fig. 7-12). Um alelo recessivo ligado ao X pode ser transmitido ao acaso por uma série de várias mulheres portadoras de forma indetectável até que se expresse em um descendente do sexo masculino.



Homem Afetado × Mulher não Portadora		Mulher Genótipo X $H/X_H$ Gametas		Risco para a Doença
		$X_H$	$X_H$	
Homem Genótipo X	$X_h$	$X_H/X_h$	$X_H/X_h$	Todas as mulheres portadoras ( $X_H/X_h$ )
$Y$ Gametas	$Y$	$X_H/Y$	$X_H/Y$	Todos os homens não afetados ( $X_H/Y$ )

Homem não Afetado × Mulher Portadora		Mulher Genótipo X $H/X_h$ Gametas		Risco para a Doença
		$X_H$	$X_h$	
Homem Genótipo X	$X_H$	$X_H/X_H$	$X_H/X_h$	1/4 Mulheres não portadoras ( $X_H/X_H$ )
$H$				1/4 Mulheres portadoras ( $X_H/X_h$ )
$Y$ Gametas	$Y$	$X_H/Y$	$X_h/Y$	1/4 Homens normais ( $X_H/Y$ )
				1/4 Homens afetados ( $X_h/Y$ )

O alelo selvagem no locus da hemofilia ligada ao X é representado por  $X_H$  com um H maiúsculo, e o alelo mutante por um  $X_h$  com um h minúsculo.

### Características da herança recessiva ligada ao x

- A característica fenotípica incide muito mais em homens do que em mulheres.
- As mulheres heterozigotas geralmente não são afetadas, mas algumas manifestam a condição em níveis variados de gravidade determinada pelo padrão de inativação do X.
- O gene responsável pela condição é transmitido de um homem afetado a todas as suas filhas. Os filhos homens de qualquer uma dessas filhas têm um risco de 50% de herdá-lo.
- O alelo mutante nunca é transmitido diretamente de pai para filho, mas é transmitido de um homem afetado a todas as suas filhas.
- O alelo mutante pode ser transmitido ao longo de uma série de mulheres portadoras, de modo que os homens afetados em uma genealogia serão aparentados entre si através das mulheres.
- Uma proporção significativa dos casos isolados se deve a mutações novas.

### Mulheres Afetadas por Doenças Recessivas Ligadas ao X

Embora as condições ligadas ao X sejam classicamente vistas apenas em homens, também podem ocorrer nas mulheres em duas situações. Em uma, a mulher pode ser homozigota para um alelo de doença de relevância clínica, apesar de a maioria das doenças ligadas ao X ser tão rara que essa possibilidade se torna improvável, exceto se os pais forem consanguíneos. Contudo, algumas poucas condições, a exemplo do daltonismo, são comuns o suficiente para a ocorrência de homozigotas resultantes da prole de um homem afetado com uma mãe portadora.

A forma mais habitual ocorre quando uma mulher afetada é portadora de um alelo recessivo ligado ao X e mostra expressão fenotípica, sendo conhecida como uma **heterozigota manifestante**. O quanto uma mulher portadora se tornará uma heterozigota manifestante depende de alguns aspectos da inativação do X. Em primeiro lugar, conforme visto no [Capítulo 3](#), a chance de qualquer um dos cromossomos X se tornar inativo ocorre ao acaso, mas acontece quando o número de células ainda é pequeno no desenvolvimento de um embrião feminino. Por si só, portanto, a proporção de células nos diferentes tecidos de uma mulher portadora e nos quais um alelo mutante se mantém ativo pode diferir significativamente dos 50% esperados, resultando em **inativação desbalanceada** ou **desvio de inativação** (Fig. 6-13A). Uma portadora pode ter sinais e sintomas de um distúrbio ligado ao X se o desvio da inativação for desfavorável (i.e., a grande maioria dos cromossomos X ativos naquele tecido em especial contém o alelo deletério).

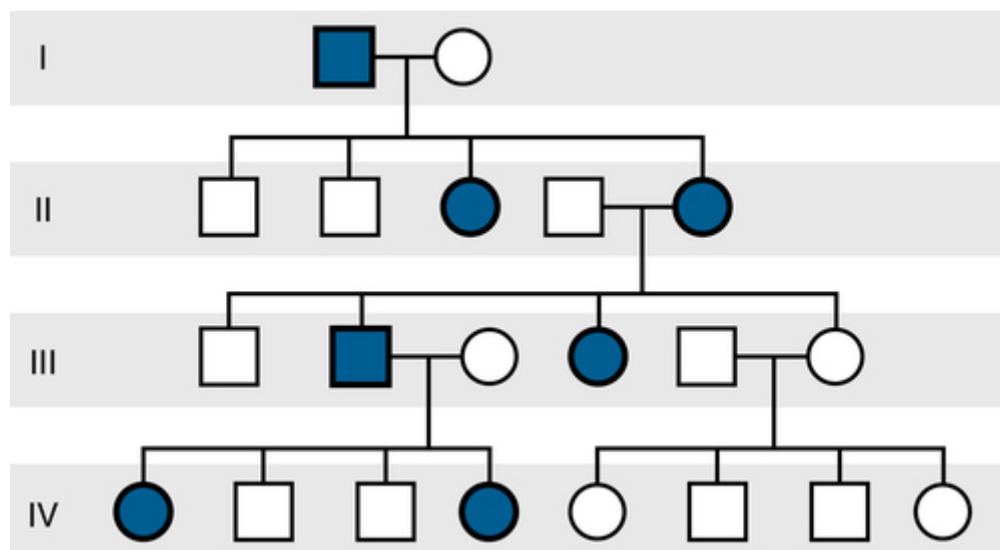
Também pode ocorrer um desbalanço ou desvio de inativação favorável, em que o alelo mutante se encontra preferencialmente no cromossomo X inativo em alguns tecidos de uma heterozigota não afetada. Tal desvio de inativação

pode ocorrer simplesmente por acaso, como recém-discutido (embora de forma inversa). Há, porém, certas condições ligadas ao X nas quais as células com o alelo mutante no cromossomo X apresentam sobrevivência celular diminuída ou desvantagem proliferativa, resultando em um padrão de desvio de inativação que favorece fortemente as células com o alelo normal no cromossomo X ativo em tecidos importantes. Por exemplo, um desvio importante da inativação do X ocorre como regra em heterozigotas para determinadas **imunodeficiências ligadas ao X**, nas quais apenas as células progenitoras precoces que portam o alelo normal no seu cromossomo X podem povoar certas linhagens do sistema imune.

### Herança Dominante Ligada ao X

Conforme discussão prévia, um fenótipo ligado ao X pode ser descrito como dominante se tiver expressão regular em heterozigotas. A herança dominante ligada ao X pode ser prontamente diferenciada da herança autossômica dominante pela ausência de **transmissão homem a homem**, que é impossível de ocorrer na herança ligada ao X porque os homens transmitem o cromossomo Y, e não o X, aos seus filhos homens.

Assim, uma característica inconfundível em um heredograma dominante ligado ao X com penetrância completa (Fig. 7-13) é que *todas* as filhas e *nenhum* dos filhos de homens afetados são afetados; se alguma das filhas for não afetada ou algum dos filhos for afetado, a herança deve ser autossômica, e não ligada ao X. O padrão de herança a partir das mulheres não é diferente daquele no padrão autossômico dominante; como as mulheres têm um par de cromossomos X do mesmo modo que têm um par de autossomos, cada criança de uma mulher afetada tem 50% de chance de herdar a característica, seja qual for o gênero. Em múltiplas famílias com uma doença dominante ligada ao X, a expressão é geralmente mais atenuada nas mulheres heterozigotas, devido ao alelo mutante estar localizado no cromossomo X inativo em uma parte de suas células. Desse modo, a maioria dos distúrbios dominantes ligados ao X é dominante incompleta, como ocorre na maioria dos distúrbios autossômicos dominantes (Quadro).



**FIGURA 7-13** Padrão de heredograma demonstrando herança dominante ligada ao X.

## Herança Dominante Ligada ao X

Homem não Afetado × Mulher Afetada	Mulher Genótipo X			Risco para a Doença
	$D/X_d$			
	Gametas			
	$X_D$	$X_d$		
Homem Genótipo X	$X_d$	$X_D/X_d$	$X_d/X_d$	¼ Mulheres afetadas ( $X_D/X_d$ )
$d$				¼ Mulheres não afetadas ( $X_d/X_d$ )
/Y	Y	$X_D/Y$	$X_d/Y$	¼ Homens afetados ( $X_D/Y$ )
Gametas				¼ Homens não afetados ( $X_d/Y$ )

Homem Afetado × Mulher não Portadora	Mulher Genótipo X			Risco para a Doença
	$d/X_d$			
	Gametas			
	$X_d$	$X_d$		
Homem Genótipo X	$X_D$	$X_D/X_d$	$X_D/X_d$	Todas as mulheres afetadas ( $X_D/X_d$ )
$D$				
/Y	Y	$X_d/Y$	$X_d/Y$	Todos os homens não afetados ( $X_d/Y$ )
Gametas				

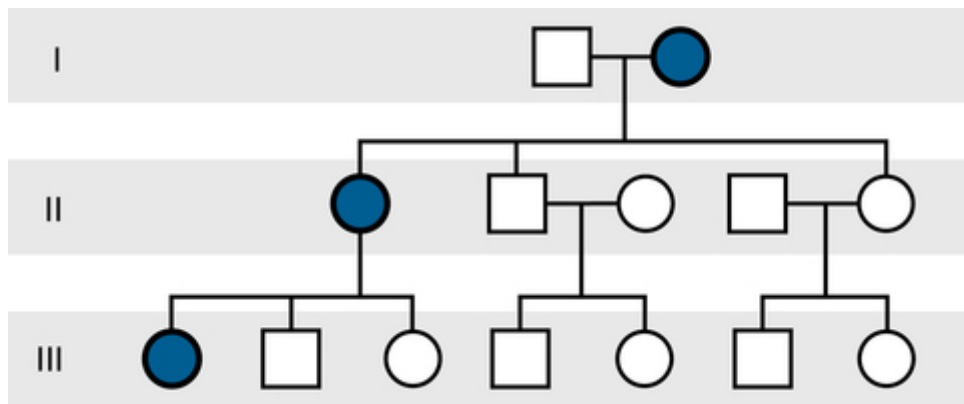
O alelo selvagem para o locus do raquitismo hipofosfatêmico é representado por  $X_d$  e o alelo mutante, por  $X_D$ .

### Características da herança dominante ligada ao x

- Homens afetados casados com mulheres normais têm todos os filhos homens afetados e nenhuma filha normal.
- A prole de ambos os gêneros de uma mulher portadora tem risco de 50% de herdar o fenótipo. O padrão visto no heredograma é semelhante ao da herança autossômica dominante.
- Mulheres afetadas ocorrem em uma frequência aproximadamente duas vezes maior do que os homens afetados, mas as mulheres afetadas tipicamente exibem uma expressão mais leve (embora variável) do fenótipo.
- Um exemplo de distúrbio dominante ligado ao X é o **raquitismo hipofosfatêmico** ligado ao X (também conhecido como raquitismo resistente à vitamina D), no qual há comprometimento da capacidade dos túbulos renais na reabsorção do fosfato filtrado. Esse distúrbio preenche os critérios da herança dominante ligada ao X quanto ao acometimento de ambos os gêneros, embora os níveis de fosfato sérico estejam menos reduzidos e o raquitismo seja menos grave nas mulheres heterozigotas do que nos homens afetados.

### Distúrbios Dominantes Ligados ao X com Letalidade em Homens

Embora a maioria das condições ligadas ao X ocorra tipicamente apenas nos homens, poucos defeitos ligados ao X são expressos exclusivamente ou quase unicamente nas mulheres. Essas condições dominantes ligadas ao X são letais nos homens antes do nascimento (Fig. 7-14). Os heredogramas típicos dessas condições mostram transmissão a partir de mulheres afetadas, que geram filhas afetadas, filhas normais e filhos homens normais em proporções iguais (1:1:1); não se vê homens afetados.

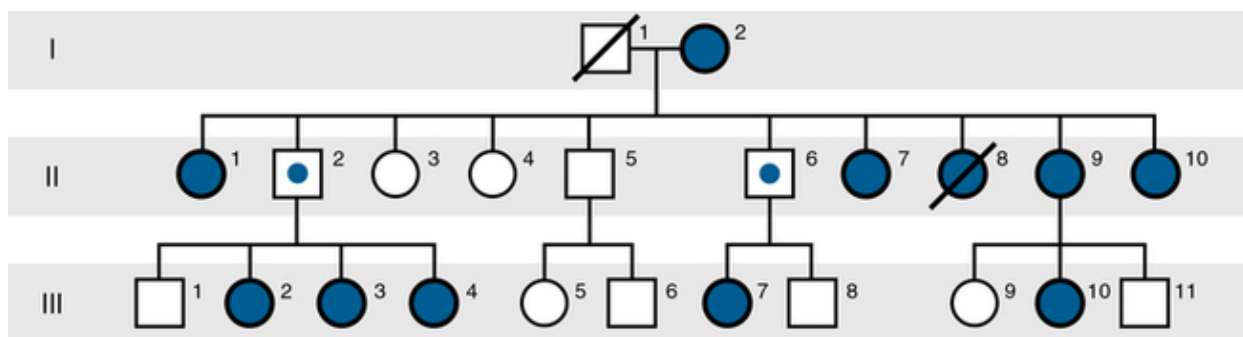


**FIGURA 7-14** Padrão de heredograma demonstrando herança dominante ligada ao X em um distúrbio que é letal nos homens durante o período pré-natal.

A **síndrome de Rett (Caso 40)** é um distúrbio notável que ocorre quase que exclusivamente nas mulheres, preenche todos os critérios para ser uma doença dominante ligada ao X e é geralmente letal em homens hemizigotos. A síndrome é caracterizada pelo desenvolvimento e crescimento normais nos períodos pré-natal e neonatal, seguidos de sintomas neurológicos de surgimento rápido nas mulheres afetadas. Presume-se que o mecanismo patológico decorra de anomalias na regulação de um conjunto de genes no cérebro em desenvolvimento; a causa da letalidade em homens é desconhecida, mas provavelmente reflete a necessidade de se ter, durante as fases precoces do desenvolvimento, ao menos uma cópia funcional do gene *MECP2*, o qual está mutado nessa síndrome.

### Distúrbios Dominantes Ligados ao X que Poupam os Homens

Outros distúrbios se manifestam apenas nas mulheres portadoras porque os homens hemizigotos são amplamente poupados das consequências da mutação que carregam. A **epilepsia com comprometimento cognitivo** ligada ao X, limitada às mulheres, é um desses distúrbios. As mulheres afetadas são assintomáticas ao nascimento e aparentam ter um desenvolvimento normal, mas depois surgem crises convulsivas, geralmente no 2º ano de vida, após as quais o desenvolvimento começa a regredir. A maioria das mulheres afetadas apresenta atraso no desenvolvimento que varia de leve a severo. Por outro lado, os homens hemizigotos na mesma família são completamente assintomáticos (Fig. 7-15). O distúrbio se deve a mutações de perda de função no gene da protocaderina 19, um gene ligado ao X que codifica uma molécula de superfície celular expressa em neurônios do sistema nervoso central.



**FIGURA 7-15** Padrão de heredograma da forma familiar de epilepsia com comprometimento cognitivo em mulheres, demonstrando a herança dominante ligada ao X, que poupa os homens hemizigotos de uma mutação de término prematuro no gene da protocaderina 19.

Não há uma explicação clara para esse padrão de herança incomum. Acredita-se que a epilepsia ocorra nas mulheres pela expressão em mosaico da protocaderina 19, resultante da inativação aleatória do X no cérebro, perturbando a comunicação entre grupos de neurônios com e sem essa proteína de superfície. Os neurônios dos homens não apresentam essa proteína de superfície, mas seus cérebros aparentemente são poupados dos erros de comunicação por uma protocaderina diferente compensatória.

### Relação entre Mutação Nova e Valor Adaptativo em Distúrbios Ligados ao X

Assim como nos distúrbios autossômicos dominantes, as mutações novas constituem uma parcela significativa dos casos isolados em muitos distúrbios ligados ao X. Os homens que carregam mutações causadoras de distúrbios ligados ao X são expostos à seleção que é completa para algumas condições, parcial para outras e ausente para outras mais, dependendo do valor adaptativo do genótipo. Na **distrofia muscular de Duchenne (Caso 14)**, uma doença muscular que acomete meninos

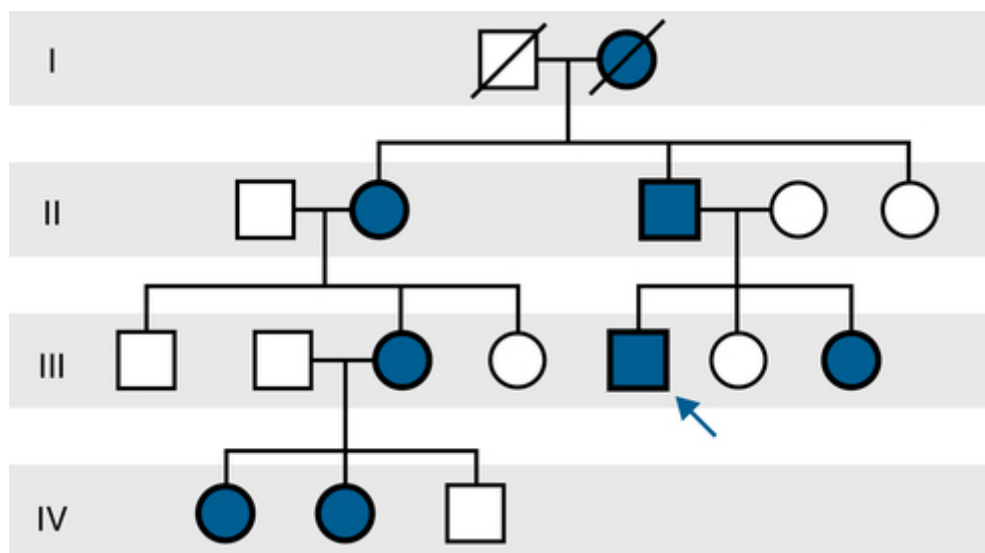
jovens, os homens portadores de alelos mutantes para essa condição ligada ao X não se reproduzem. Atualmente, o valor adaptativo para os homens afetados é 0, embora essa situação possa mudar em decorrência dos avanços nas pesquisas que buscam tratamento para os meninos afetados (Cap. 12). Por outro lado, pacientes com **hemofilia (Caso 21)** também apresentam valor adaptativo reduzido, mas essa condição não é um letal genético; homens afetados apresentam, em média, 70% de prole do mesmo modo que os homens não afetados, sendo o valor adaptativo dos homens afetados, portanto, de cerca de 0,70. Esse valor adaptativo pode aumentar com os avanços no tratamento desse distúrbio.

Quando o valor adaptativo está reduzido, os alelos mutantes que esses homens carregam são perdidos na população. Em comparação às condições autossômicas dominantes, entretanto, os alelos mutantes para doenças ligadas ao X com valor adaptativo reduzido podem ser parcial ou totalmente protegidos da seleção quando se encontram nas mulheres. Assim, mesmo em distúrbios ligados ao X com um valor adaptativo de 0, menos da metade dos casos novos será resultado de mutações novas. Desse modo, a incidência geral da doença será determinada tanto pela transmissão de um alelo mutante a partir de uma mãe portadora, quanto pela taxa de mutações *de novo* no respectivo *locus*. A discussão sobre o equilíbrio entre mutação nova e seleção, do ponto de vista de genética de populações, será apresentada no **Capítulo 9**.

## Herança pseudoautossômica

Como nós vimos no **Capítulo 2**, a recombinação meiótica entre *loci* ligados ao X somente ocorre entre dois cromossomos X homólogos e está, portanto, limitada às mulheres. Os *loci* ligados ao X não participam da recombinação meiótica nos homens que têm um cromossomo Y e apenas um cromossomo X. Existe, contudo, um pequeno número de *loci* contíguos localizados nas extremidades dos braços p e q dos cromossomos sexuais que são homólogos entre X e Y e sofrem recombinação durante a meiose masculina. Como consequência, durante a espermatogênese um alelo mutante em um desses *loci* localizados no X pode ser transferido para o Y e passar para os descendentes do sexo masculino, passando a apresentar a característica de transmissão homem a homem da herança autossômica. Pelo fato de esses *loci* atípicos nos cromossomos X e Y demonstrarem herança autossômica, mas não estarem localizados nos autossomos, eles são conhecidos como *loci pseudoautossômicos*, e os segmentos dos cromossomos X e Y onde se localizam são referidos como as **regiões pseudoautossômicas**.

Um exemplo de uma doença causada por uma mutação em um *locus* pseudoautossômico é a **discondrosteose**, uma displasia esquelética herdada de forma dominante que apresenta baixa estatura desproporcional e deformidade dos antebraços. Embora uma maior prevalência da doença em mulheres, quando comparadas aos homens, tenha sugerido inicialmente que o distúrbio teria herança dominante ligada ao X, a presença de transmissão homem a homem claramente excluiu herança ligada ao X (Fig. 7-16). Mutações no gene *SHOX*, localizado na região pseudoautossômica de Xp e de Yp, foram identificadas como responsáveis por essa condição.



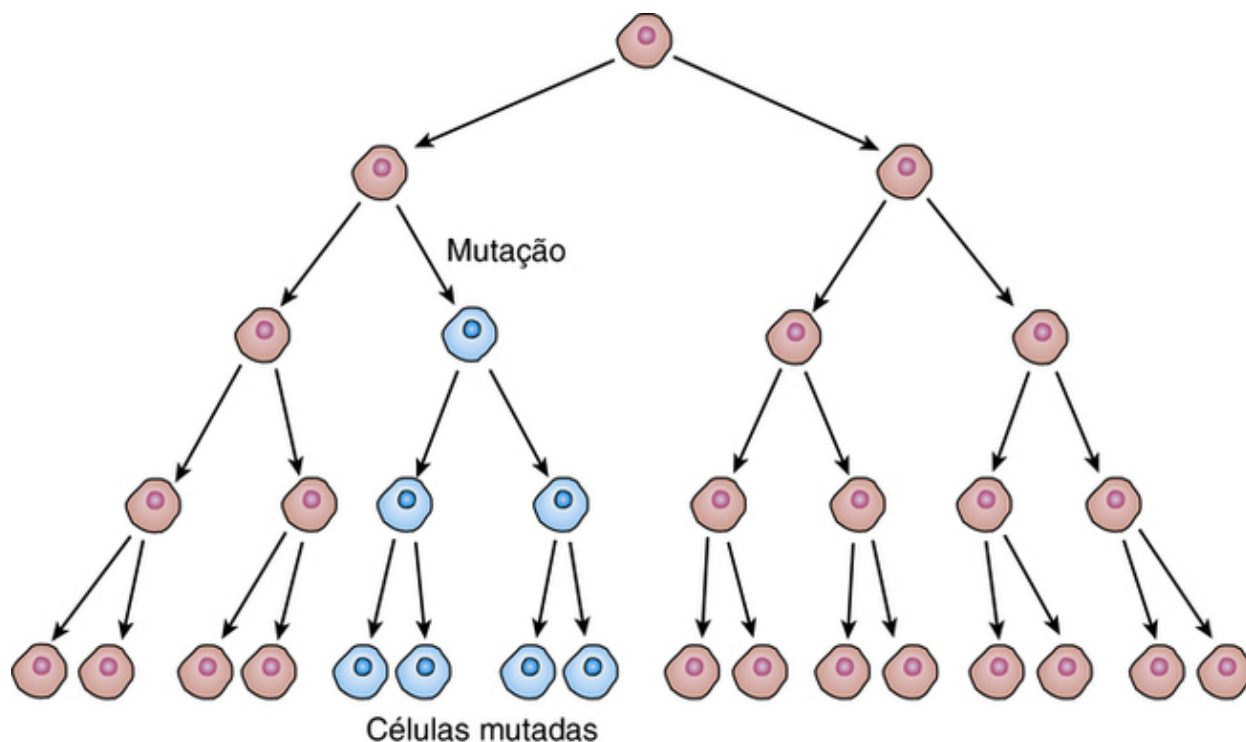
**FIGURA 7-16** Heredograma mostrando a herança da discondrosteose causada por mutações no *SHOX*, um gene pseudoautossômico nos cromossomos X e Y. A seta mostra um homem que herdou o caráter no cromossomo Y vindo de seu pai. Este, entretanto, herdou o caráter do cromossomo X vindo da sua mãe. *Veja Fontes & Agradecimentos*.

## Mosaicismo

Embora seja habitual pensar que somos compostos por células que contêm exatamente a mesma composição de genes e cromossomos, na realidade essa é uma visão simplista. O mosaicismo é a presença em um indivíduo ou em um tecido de ao



menos duas linhagens celulares geneticamente diferentes, porém derivadas de um único zigoto. As mutações que acontecem em uma única célula após a concepção, tanto na vida pré-natal quanto na vida pós-natal, podem originar clones celulares geneticamente diferentes do zigoto original porque, devido à natureza da replicação do DNA, a mutação irá permanecer em todos os descendentes clonais dessa célula (Fig. 7-17). O mosaicism para alterações numéricas ou estruturais nos cromossomos é um fenômeno de importância clínica (Caps. 5 e 17), e a mutação somática é reconhecida como um dos principais fatores que contribuem para a maioria dos tipos de câncer (Cap. 15).



**FIGURA 7-17** Representação esquemática de uma mutação que ocorre após a concepção, durante as divisões celulares mitóticas. Tal mutação pode resultar em uma proporção de células portadoras da mutação — ou seja, determinar tanto mosaicism somático quanto da linhagem germinativa, dependendo do estágio de desenvolvimento embrionário ou pós-natal em que a mutação aconteceu.

O mosaicism pode acometer qualquer célula ou tecido do embrião em desenvolvimento ou pode ocorrer em qualquer momento após a concepção até a vida adulta, e isso pode ser um dilema diagnóstico para determinar o quanto o padrão de mosaico se difundiu. Por exemplo, uma população celular que carrega uma mutação em mosaico durante a gravidez pode estar restrita apenas aos tecidos extraembrionários e não ser encontrada no embrião propriamente dito (**mosaicismo placentário**; Cap. 17), pode estar presente em alguns tecidos embrionários, mas não nos gametas (**mosaicismo somático puro**), pode estar restrito apenas às linhagens que darão origem aos gametas e em nenhum outro lugar (**mosaicismo germinativo puro**), ou pode ocorrer em ambas as linhagens, somática e germinativa — tudo dependendo da maneira como a mutação aconteceu antes ou após a separação da massa embrionária interna, nas células germinativas e nas células somáticas durante a embriogênese (Cap. 17). Por haver aproximadamente 30 divisões mitóticas nas células da linhagem germinativa nas mulheres e várias centenas nos homens (Cap. 12), existem diversas oportunidades para que as mutações ocorram nas células germinativas após a separação das células somáticas, resultando em mosaicism gonadal puro.

Podem ser difíceis determinar o quanto o mosaicism para mutações está presente apenas em células germinativas ou apenas em células somáticas, pois a ausência de mutações em uma amostra de células obtidas de um tecido de fácil acesso (p. ex., linfócitos do sangue periférico, pele ou mucosa oral) não é garantia de que a mutação não esteja presente em outras partes do corpo, incluindo a linhagem germinativa.

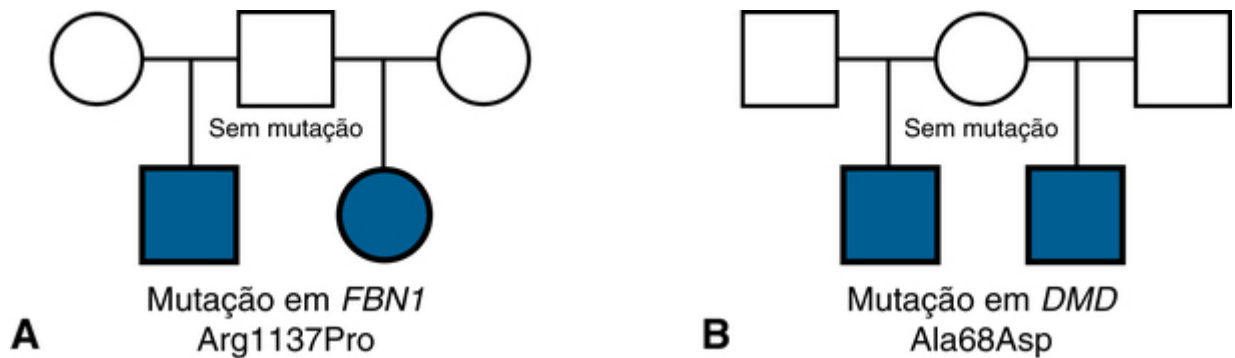
## Mosaicism Segmentar

Uma mutação que afeta a morfogênese e que ocorre durante o desenvolvimento embrionário pode se manifestar como uma anomalia segmentar ou focal, dependendo do estágio no qual ocorreu a mutação e da linhagem de células somáticas em que se originou. Por exemplo, algumas vezes a **neurofibromatose tipo 1 (NF1) (Caso 34)** é segmentar, afetando apenas uma parte do corpo. A NF1 segmentar é causada por mosaicism somático para mutações que aconteceram após a fecundação. Embora os genitores de tais pacientes sejam não afetados e considerados sem risco de transmitir o gene mutante, um paciente com NF1 segmentar pode correr o risco de ter um filho com fenótipo típico da NF1, ou seja, *não* segmentar. O risco de esse

paciente transmitir o defeito depende de se a mutação ocorreu antes da separação entre as células da linhagem germinativa e as células somáticas que carregam a mutação.

## Mosaicismo Germinativo

Nos heredogramas com mosaicismo germinativo, indivíduos não afetados e sem evidência de uma mutação deletéria em seu genoma (comprovada pela ausência da mutação no DNA extraído de linfócitos do sangue periférico) podem estar sob risco de ter um ou mais filhos que herdem a mutação (Fig. 7-18). A existência de mosaicismo germinativo significa que geneticistas e profissionais de aconselhamento genético devem estar atentos para uma possível imprecisão ao assumir que o exame físico normal ou que o resultado normal de um teste genético nos genitores de uma criança afetada por um fenótipo autossômico dominante ou ligado ao X signifique que aquela criança deva ser resultado de uma mutação nova. O impacto dessa possibilidade no cálculo de risco será discutido no Capítulo 16.



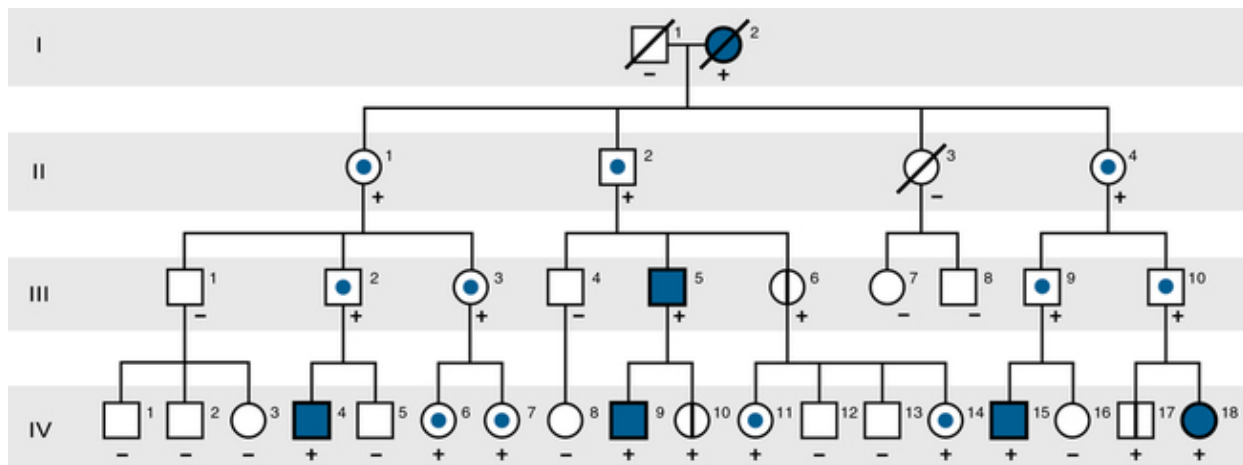
**FIGURA 7-18** Heredograma demonstrando dois irmãos afetados pela síndrome de Marfan (família A), de herança autossômica dominante, e pela distrofia muscular de Becker, de herança ligada ao X (família B). Na família A, as crianças afetadas têm a mesma mutação de ponto herdada do seu pai, que não era afetado e não portava a mutação no DNA nas células somáticas examinadas. Ele deve ser um mosaico para mutações no gene *FBN1* em sua linhagem germinativa. Na família B, os meninos afetados apresentam a mesma mutação de ponto herdada de sua mãe, que não é afetada e não porta a mutação no DNA nos tecidos somáticos examinados. Ela deve ser um mosaico para mutações no gene *DMD* em sua linhagem germinativa.

## Efeitos da origem parental nos padrões de herança

### Padrões Incomuns de Herança Decorrentes do *Imprinting* genômico

Conforme as leis de Mendel sobre a hereditariedade, um alelo mutante em um gene autossômico tem possibilidades iguais de ser transmitido de um genitor de qualquer gênero para seu descendente de qualquer gênero; do mesmo modo, uma mulher tem possibilidades iguais de transmitir um gene mutado no cromossomo X para uma criança de qualquer gênero. Inicialmente foi dada pouca atenção sobre o quanto o gênero do genitor exercia qualquer efeito na *expressão* dos genes que cada genitor transmitia. Conforme discutido no Capítulo 6, sabe-se agora, porém, que em alguns distúrbios genéticos como na **síndrome de Prader-Willi** (Caso 38) e na **síndrome de Angelman**, a expressão do fenótipo anormal depende de se o alelo mutante foi herdado do pai ou da mãe, um fenômeno conhecido como ***imprinting* genômico**. A peculiaridade do *imprinting* genômico consiste no fato de que o gênero do genitor que transmite a alteração determina a forma como o distúrbio será expresso na criança. Isso é bem diferente da herança limitada ao sexo (descrita previamente neste capítulo), na qual a expressão da doença depende do gênero da criança que *herdou* a alteração.

O *imprinting* pode resultar em padrões incomuns de herança em heredogramas, em que o distúrbio pode parecer ser herdado de forma dominante quando transmitido por um genitor, mas não por outro. Por exemplo, os **paragangliomas** (PGLs) **hereditários** formam um grupo de distúrbios autossômicos dominantes nos quais múltiplos tumores se desenvolvem nos gânglios simpáticos e parassimpáticos do sistema nervoso autônomo. Pacientes com paraganglioma também podem desenvolver um tumor produtor de catecolaminas conhecido como feocromocitoma na medula adrenal ou nos gânglios simpáticos ao longo da coluna vertebral. A Figura 7-19 mostra o heredograma de uma família com um tipo de PGL. Uma constatação evidente é que, embora tanto homens quanto mulheres possam ser afetados, isso ocorre apenas quando se herda a mutação do pai e não quando se herda da mãe. Um homem heterozigoto que herdou a mutação da mãe permanecerá não afetado ao longo da vida, mas mesmo assim terá o risco de 50% de transmitir a mutação para cada um de sua prole, a qual terá então alto risco de desenvolver a doença.



**FIGURA 7-19** Heredograma de uma família com a síndrome do paraganglioma tipo 1, causada por mutações no gene *SDHD*. Os indivíduos II-1, II-2, II-4, III-2, III-3, III-9, III-10, IV-6, IV-7, IV-11 e IV-14 herdaram, cada um, a mutação de suas mães, mas não são afetados. Contudo, quando os homens dessa família passam a mutação, as crianças podem ser afetadas. Além do *imprinting* genômico, a família também demonstra o efeito da redução na penetrância dependente da idade nos filhos (III-6, IV-10, IV-17) de pais heterozigotos. Os símbolos + e – se referem à presença ou à ausência da mutação em *SDHD* nessa família.

## Mutações dinâmicas: expansão de repetições instáveis

Em todos os tipos de herança apresentados até agora neste capítulo, a mutação responsável, quando presente, é transmitida de forma estável de uma geração para a seguinte, ou seja, todos os membros afetados em uma família compartilham a mesma mutação de forma idêntica. Por outro lado, foi identificada uma classe totalmente diferente de distúrbios genéticos decorrentes de **mutações dinâmicas** que mudam de geração em geração (Cap. 4). Essas condições são caracterizadas por uma expansão instável dentro de um gene afetado ou de um segmento de DNA consistindo em unidades repetidas de três ou mais nucleotídeos, tais como CAG ou CCG, de modo que a repetição será CAGCAGCAGCAG ou CCGCCGCCGCCG. Em geral, os genes associados a essas doenças apresentam alelos selvagens polimórficos, ou seja, existe uma variação no número de repetições que é normal na população, conforme visto no capítulo 4. Quando o gene é transmitido de geração a geração, porém, o número de repetições pode aumentar e resultar em uma **expansão**, muito além do limite polimórfico normal, resultando em anormalidades na função e na expressão gênica. A descoberta desse grupo incomum de condições abalou as noções ortodoxas da estabilidade germinativa e definiu a base biológica para as peculiaridades da transmissão familiar, discutida na seção seguinte, para as quais não se conhecia a explicação sobre seus mecanismos.

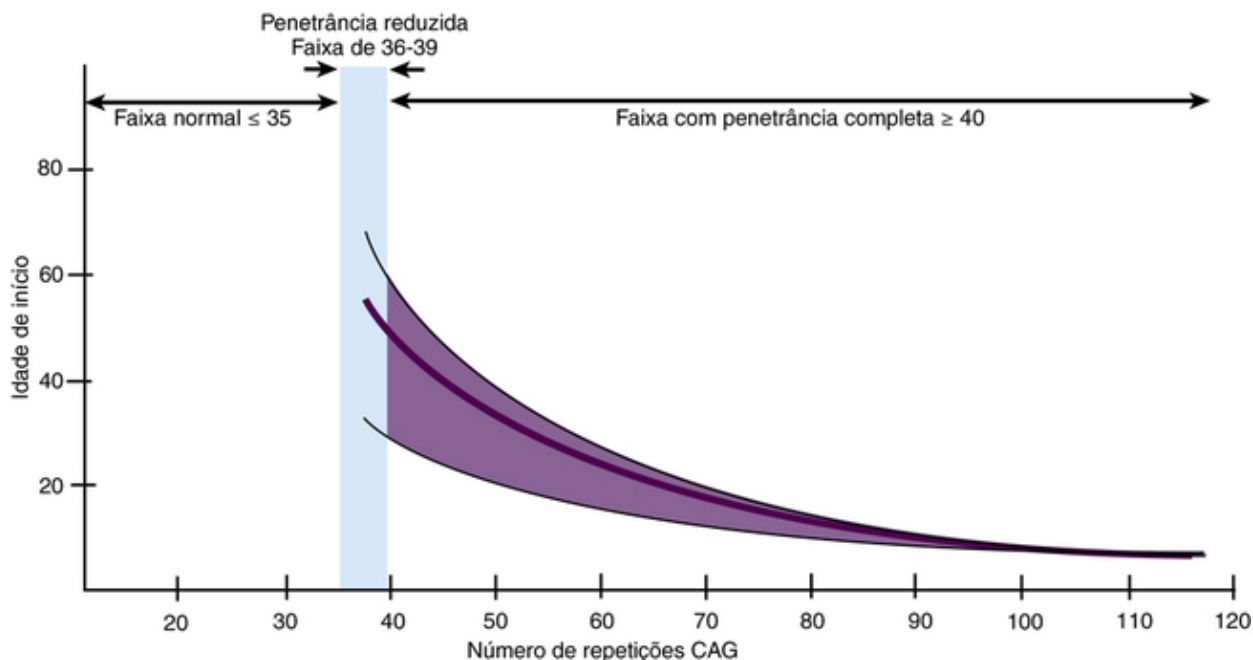
São conhecidos mais de 12 distúrbios decorrentes de expansões de repetições instáveis desse tipo. Todas essas condições são primariamente neurológicas. Aqui serão revistos os padrões de herança em duas doenças diferentes por expansão instável que exemplificam os efeitos que as mutações dinâmicas podem exercer sobre os padrões de herança. Uma descrição mais completa sobre os mecanismos patogênicos dos distúrbios de repetições instáveis é fornecida no Capítulo 12.

## Distúrbios de Poliglutamina

Várias doenças neurológicas diferentes compartilham uma propriedade conferida por um cordão variável de resíduos consecutivos de glutamina, para a qual o códon é o trinucleotídeo CAG, conforme a proteína codificada pelo gene mutado em cada uma dessas condições. Tais condições são chamadas de **distúrbios de poliglutamina** e ocorrem quando a expansão da repetição CAG resulta em uma proteína com mais glutaminas do que o compatível com uma função normal. A **doença de Huntington (DH)** é uma condição bem conhecida que apresenta vários aspectos comuns a esses distúrbios de poliglutamina causados por expansão de uma repetição instável (Caso 24). Sua neuropatologia é regida pela degeneração do corpo estriado e do córtex. Os pacientes começam a apresentar clínica na meia-idade, manifestada por um fenótipo de alterações motoras (coreia, distonia), mudanças de personalidade, perda gradual das funções cognitivas e, por fim, óbito.

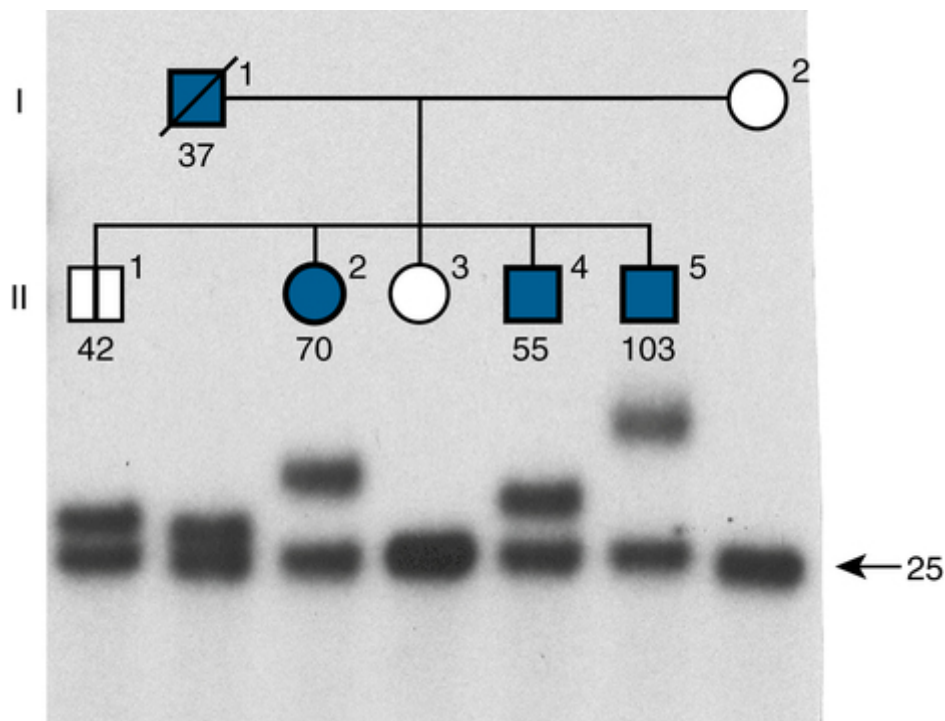
Durante muito tempo pensou-se que a DH seria uma condição autossômica dominante típica com penetrância dependente da idade. A doença é transmitida de geração a geração com um risco de 50% para cada descendente, e os pacientes heterozigotos e homozigotos para a mutação têm um fenótipo muito semelhante, embora os homozigotos possam ter um curso mais rápido da doença. Há, entretanto, peculiaridades óbvias na sua herança que não podem ser explicadas pela herança autossômica dominante simples. Em primeiro lugar, a doença parece se desenvolver de forma cada vez mais precoce ao longo de sua transmissão em um heredograma, fenômeno citado como **antecipação**. Depois, a antecipação parece ocorrer apenas quando o alelo mutante é transmitido a partir de um pai afetado, e não da mãe, situação conhecida como **viés de transmissão parental**.

As peculiaridades da herança na DH são agora prontamente explicadas pela descoberta de que a mutação é composta por uma expansão de CAG anormalmente longa na região codificante do gene *HD*. Indivíduos normais carregam alelos entre nove e 35 repetições de CAG no gene *HD*, com uma média de 18 ou 19. Os indivíduos com DH, contudo, têm 40 repetições ou mais, com uma média em torno de 46. O número de repetições na faixa de 40 a 50 determina uma doença de início mais tardio, o que explica a penetrância dependente da idade, que é a marca dessa condição. Um número limítrofe de 36 a 39 repetições, embora geralmente associado à DH, pode ser encontrado em poucos indivíduos que não apresentam sinais da doença, mesmo em idade avançada. A idade de início varia conforme a quantidade de repetições CAG presente (Fig. 7-20).



**FIGURA 7-20** Gráfico correlacionando a idade aproximada de início da doença de Huntington com o número de repetições CAG encontradas no gene *HD*. A linha contínua indica a idade média de início e a área hachurada mostra a faixa de idade de início para qualquer dos números de repetição. Veja Fontes & Agradecimentos.

De que modo, então, um indivíduo passa a ter uma expansão da repetição CAG em seu gene *HD*? Inicialmente, a pessoa precisa ter herdado a repetição de um genitor que já apresente uma expansão de repetições além do limite normal, mas que ainda não desenvolveu a doença. Em seguida, é possível que essa pessoa tenha herdado uma repetição expandida de um dos genitores que apresente o tamanho da repetição entre 35 e 40, o que pode ou não determinar a doença durante o período de vida desse genitor, mas que pode se expandir quando transmitido, resultando em uma doença de início mais precoce nas gerações seguintes (explicando, desse modo, a antecipação). Por exemplo, no heredograma mostrado na Figura 7-21, o indivíduo I-1, já falecido, foi diagnosticado com DH na idade de 64 anos e era heterozigoto para um alelo expandido com 37 repetições de CAG e um alelo normal, estável, com 25 repetições. De seus filhos, quatro herdaram o alelo instável, com tamanho de CAG variando de 42 a mais de 100 repetições. Por fim, indivíduos não afetados podem ser portadores de alelos com tamanho de repetição no limite superior da normalidade (29 a 35 repetições de CAG) que podem se expandir durante a meiose para 40 repetições ou mais. Os alelos com repetição de CAG no limite superior da normalidade e que não causam doença, mas são capazes de expandir-se para valores causadores do distúrbio, são conhecidos como **pré-mutações**.



**FIGURA 7-21** Heredograma de uma família com doença de Huntington. Abaixo do heredograma é mostrada a análise de *Southern blot* para as expansões da repetição CAG no gene *HD*. Além do alelo normal contendo 25 repetições de CAG, o indivíduo I-1 e seus filhos, II-1, II-2, II-4 e II-5, são todos heterozigotos para alelos expandidos, cada um apresentando um número diferente de repetições CAG. O número de repetições está indicado abaixo de cada indivíduo. II-2, II-4 e II-5 são afetados; o indivíduo II-1 encontra-se não afetado na idade de 50 anos, mas irá desenvolver a doença mais tarde durante a vida. *Veja Fontes & Agradecimentos.*

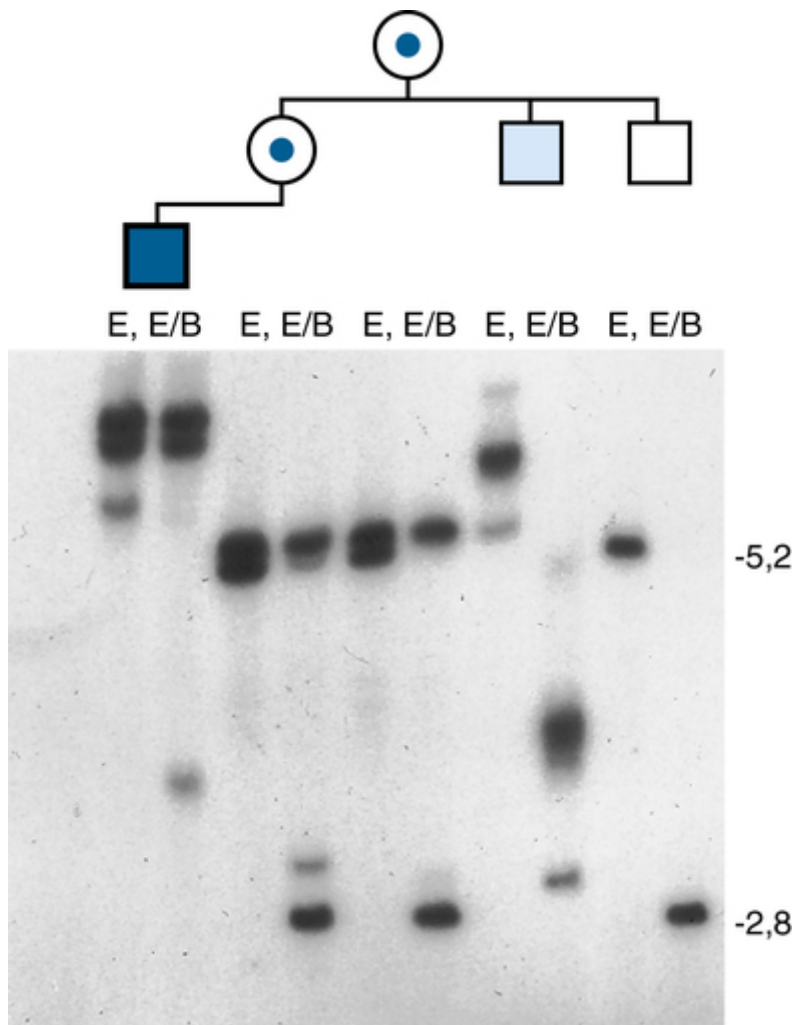
As expansões na DH apresentam um viés na transmissão paterna e ocorrem mais frequentemente durante a gametogênese masculina, de modo que a doença mais grave e de início precoce, a forma juvenil, vista nas expansões maiores (70 a 121 repetições), é sempre herdada por via paterna.

## Síndrome do X Frágil

A **síndrome do X frágil (Caso 17)** é a forma hereditária mais comum de deficiência intelectual de grau moderado, sendo uma das várias condições atualmente consideradas nos transtornos do espectro autista. O nome X frágil remete a um marcador citogenético em Xq27.3 do cromossomo X, no assim denominado **sítio frágil** induzido em cultura celular, no qual ocorre falha na condensação da cromatina durante a mitose. A síndrome é herdada como um distúrbio ligado ao X com penetrância de 50% a 60% nas mulheres. A síndrome do X frágil tem uma frequência de um para 3.000 a 4.000 homens nascidos e é tão comum que desperta consideração no diagnóstico diferencial da deficiência intelectual ou do autismo, tanto em homens quanto em mulheres. Os exames para a síndrome do X frágil estão entre as indicações mais frequentes para a análise genômica, o aconselhamento genético e o diagnóstico pré-natal.

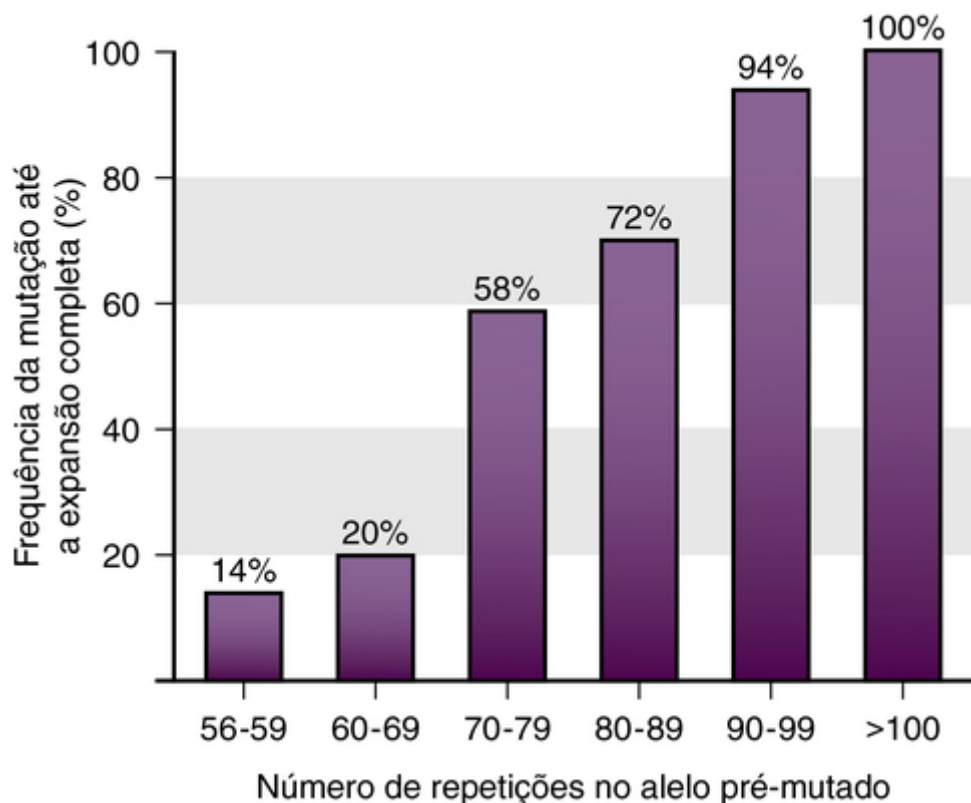
Como na DH, a síndrome do X frágil é causada por uma expansão instável de repetições. Nesse caso, porém, ocorre a expansão massiva de repetição de uma trinca diferente, a CGG, que está na região 5' não traduzida do gene denominado *FMR1* (Fig. 7-22). O número de repetições normais é de até 55, enquanto mais de 200 repetições (podendo chegar a até alguns milhares) são vistas em pacientes com a mutação "completa" da síndrome do X frágil. A síndrome se deve a uma ausência da expressão do gene *FMR1* e à falha na produção da proteína que ele codifica. A repetição expandida determina um aumento da metilação das citosinas na região promotora do *FMR1*, conforme discutido no [Capítulo 3](#), e a metilação do DNA nas ilhas CpG impede a função normal do promotor, levando ao silenciamento gênico.





**FIGURA 7-22** Exame de *Southern blot* a partir do DNA de membros de uma família, na qual a síndrome do X frágil está segregando. Na família mostrada acima, as amostras de DNA foram digeridas tanto pela endonuclease *EcoRI* isoladamente (E) quanto pela combinação da *EcoRI* com a *BssH2* (B), outra endonuclease que não irá cortar quando as citosinas estão metiladas em sua sequência de reconhecimento. A digestão com *EcoRI* normalmente cobre um fragmento de 5,2 kb contendo a região de repetição, mas o tamanho do fragmento aumenta proporcionalmente com a expansão da trinca repetida. A digestão com *BssH2* junto com a *EcoRI* (E/B) irá diminuir o fragmento de 5,2 kb gerado pela *EcoRI* para um fragmento de 2,8 kb contendo as repetições, se as repetições CGG se encontrarem desmetiladas, como no caso de um cromossomo X ativo em uma mulher, ou se as repetições não se expandirem para a faixa de mutação completa (>200 repetições). A *BssH2* não pode cortar o fragmento de 5,2 kb vindo de um cromossomo X inativo ou de uma mutação completa no alelo *FMR1*. O indivíduo afetado tem um fragmento de *EcoRI* longo, muito superior a 5,2 kb, que contém a repetição CGG expandida e não é digerido pela *BssH2* porque está principalmente metilado. Sua mãe apresenta dois fragmentos após a digestão com *EcoRI*, um de tamanho normal e outro maior em algumas centenas de pares de base, indicando que ela é portadora de uma pré-mutação, assim a mãe dela, a avó do probando. Na digestão dupla, podem ser vistos dois fragmentos, o normal com 2,8 kb e o alelo com pré-mutação, que é algumas centenas de pares de base mais longo. O probando tem dois tios, um (mostrado em azul-claro) que aparenta ter manifestações brandas e tem um alelo expandido (baseado na digestão com *EcoRI*), e que está apenas parcialmente metilado (baseado na digestão com *BssH2*). O outro tio é um homem normal com um alelo de tamanho normal e não metilado. *Veja Fontes & Agradecimentos.*

As repetições de trincas entre 56 e 200 vezes constituem um estado intermediário de pré-mutação na síndrome do X frágil. As expansões nessa faixa são instáveis quando transmitidas das mães para os filhos e têm uma tendência a aumentar para a mutação completa com mais de 200 repetições durante a gametogênese nas mulheres (mas quase nunca nos homens), sendo que o risco para expansão completa aumenta dramaticamente conforme o tamanho da pré-mutação (Fig. 7-23). Estima-se que a frequência da pré-mutação seja da ordem de uma a cada 200 mulheres na população.



**FIGURA 7-23** Frequência da expansão da trinca repetida de pré-mutação no gene *FMR1* até a mutação completa na oocitogênese em relação ao tamanho do alelo com pré-mutação nas mulheres heterozigotas portadoras. O risco para a síndrome do X frágil nos filhos é aproximadamente a metade de sua frequência, porque há 50% de chance de um filho herdar o alelo expandido. O risco para a síndrome do X frágil nas filhas é aproximadamente um quarto de sua frequência, porque a chance de as filhas herdarem a mutação é de 50% e a penetrância da mutação completa nas mulheres é de aproximadamente 50%. *Veja Fontes & Agradecimentos.*

## Semelhanças e Diferenças nos Heredogramas na Doença de Huntington e na Síndrome do X Frágil

Uma comparação entre a DH e a síndrome do X frágil revela muitas semelhanças, mas também várias diferenças, o que ilustra várias características dos distúrbios causados por mutações dinâmicas:

- As duas condições apresentam como regra a expansão da pré-mutação para mutação completa, e a antecipação é frequentemente vista em ambas.
- Contudo, o número de repetições que ocorre nos alelos pré-mutados na DH varia de 29 a 35, muito inferior às 55 a 200 repetições da pré-mutação na síndrome do X frágil.
- Portadores da pré-mutação na síndrome do X frágil estão sob risco de desenvolver ataxia de manifestação na idade adulta (nos homens) e falência ovariana (nas mulheres). Portadores da pré-mutação na DH, porém, são, por definição, isentos de doença.
- A expansão dos alelos de pré-mutação ocorre essencialmente na linhagem germinativa das mulheres na síndrome do X frágil, enquanto a grande maioria das expansões causadoras de doença de DH de início juvenil acontece na linhagem germinativa dos homens.

## Herança materna dos distúrbios causados por mutações no genoma mitocondrial

Todos os padrões de herança descritos até o momento foram explicados por mutações no genoma nuclear, tanto em genes autossômicos quanto nos ligados ao X. Alguns heredogramas, entretanto, retratam distúrbios hereditários que não apresentam os padrões típicos de herança mendeliana, sendo causados por mutações no genoma mitocondrial e manifestando herança exclusivamente materna. Os distúrbios causados por mutações no DNA mitocondrial (mtDNA) apresentam vários aspectos incomuns que resultam das características únicas da biologia e da função mitocondrial.

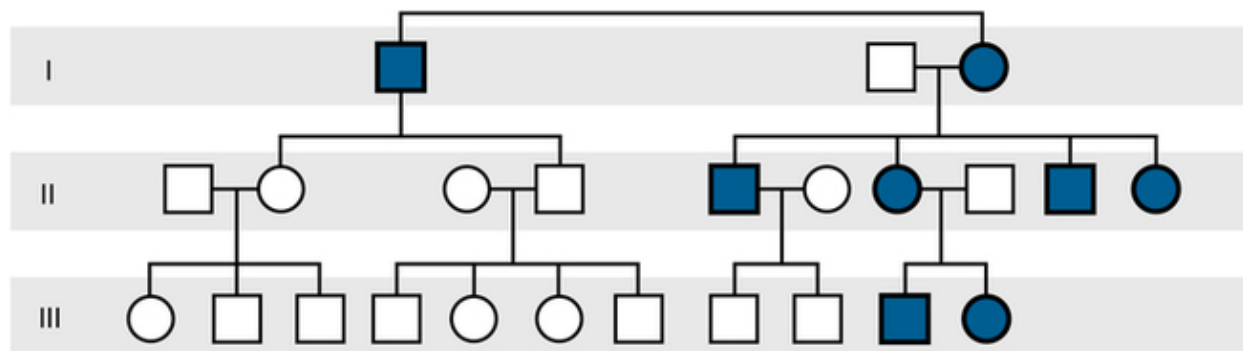
Conforme apresentado no [Capítulo 2](#), nem todo RNA ou proteína sintetizados em uma célula são codificados pelo DNA nuclear; uma quantidade pequena, porém importante, é codificada por genes no DNAm. O genoma mitocondrial compreende 37 genes que codificam 13 subunidades de enzimas envolvidas na fosforilação oxidativa, bem como RNAs ribossômicos e RNAs de transferência necessários para a tradução dos transcritos dos polipeptídeos codificados pela

mitocôndria. Pelo fato de a mitocôndria ser essencial para o funcionamento de quase todas as células, a perturbação da produção de energia devido a mutações no mtDNA resulta em distúrbios graves, afetando diversos tecidos diferentes. Desse modo, a pleiotropia é uma regra e não uma exceção dos distúrbios mitocondriais.

Foram identificadas no mtDNA mais de 100 rearranjos e 100 mutações de ponto diferentes que causam uma variedade de doenças humanas, em geral comprometendo os sistemas nervoso central e musculoesquelético, a exemplo da **epilepsia mioclônica com fibras rotas vermelhas (Caso 33)**. Nesta seção serão focados os padrões peculiares de herança decorrentes das três características incomuns das mitocôndrias: **herança materna**, **segregação replicativa**, e **homoplasmia e heteroplasmia**. Os mecanismos subjacentes dos distúrbios mitocondriais serão discutidos com maiores detalhes no [Capítulo 12](#).

## Herança Materna do mtDNA

A primeira característica que define os aspectos genéticos do DNAm<sub>t</sub> é a **herança materna**. As mitocôndrias do espermatozoide normalmente não estão presentes no zigoto, de modo que apenas o mtDNA materno é transmitido para a geração futura. Assim as crianças de uma *mulher* que tenha uma mutação no mtDNA herdarão a mutação, enquanto nenhum dos descendentes de um *homem* portador da mesma mutação irá receber o DNA defeituoso. Os heredogramas de tais distúrbios são bastante peculiares, conforme demonstrado na herança materna exclusiva da mutação no mtDNA causadora da **neuropatia óptica hereditária de Leber**, vista na [Figura 7-24](#). Embora seja esperada geralmente a herança materna, em pelo menos uma ocasião ocorreu a herança paterna do mtDNA em um paciente com uma miopatia mitocondrial. Consequentemente, em pacientes com mutações aparentemente esporádicas do mtDNA, deve ser considerada a rara ocorrência de herança paterna do mtDNA (Quadro).



**FIGURA 7-24** Heredograma da neuropatia óptica hereditária de Leber, uma forma de cegueira de início na vida adulta, causada por defeitos no DNA mitocondrial. A herança é dada apenas pela linhagem materna, seguindo o padrão conhecido de herança do DNA mitocondrial. Note que nenhum homem afetado transmite a doença.

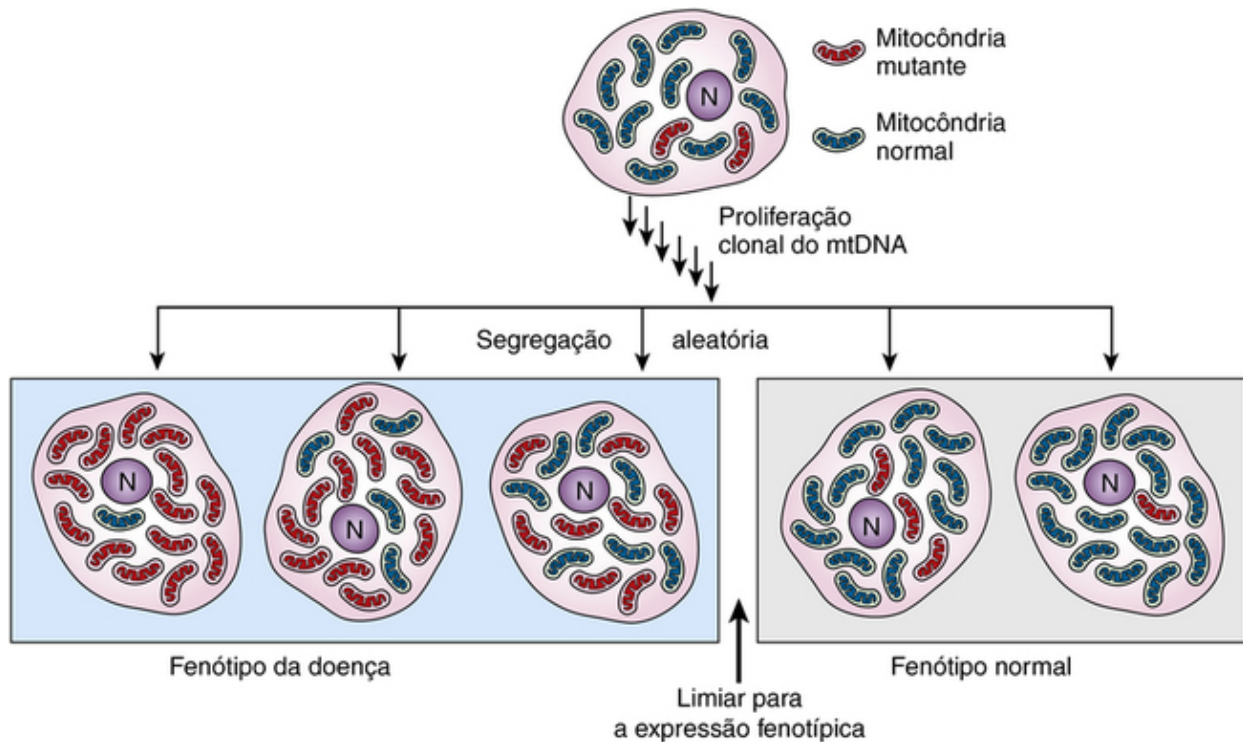
## Segregação Replicativa

Uma segunda característica do genoma mitocondrial é a natureza estocástica da segregação durante a mitose e a meiose. Na divisão celular, as cópias múltiplas do mtDNA de cada mitocôndria em cada célula se replicam de forma aleatória em mitocôndrias recém-sintetizadas, de maneira muito distinta em relação à segregação altamente previsível e programada dos 46 cromossomos nucleares. Essas mitocôndrias, por sua vez, se distribuem de forma aleatória entre as duas células-filhas. Esse processo é conhecido como **segregação replicativa** e pode resultar numa variabilidade significativa de manifestações de distúrbios mitocondriais entre diferentes tecidos e/ou entre diferentes pacientes.

## Homoplasmia e Heteroplasmia

Por fim, uma característica distintiva da genética do mtDNA é vista quando a segregação replicativa ocorre nas mitocôndrias contendo os dois tipos de genomas, mutante e selvagem. Quando uma mutação acontece pela primeira vez no mtDNA, ela se faz presente apenas em uma molécula de mtDNA em uma única mitocôndria. Durante a divisão celular, todo o mtDNA se replica, a mitocôndria entra em fissão e os dois tipos de DNA, mutante e selvagem, são distribuídos de forma aleatória entre as organelas-filhas, as quais — simplesmente ao acaso — podem conter diferentes proporções de genomas do tipo selvagem ou mutante. A célula, que agora contém mitocôndrias abrangendo uma mistura de mtDNA normal e mutante, por sua vez distribui essas mitocôndrias de forma aleatória para as suas células-filhas; estas podem, então, receber uma mistura de mitocôndrias, algumas com e outras sem a mutação (uma situação conhecida como **heteroplasmia**; [Fig. 7-25](#)). Ocasionalmente, a célula filha pode receber, novamente por acaso, mitocôndrias que contêm uma população puramente normal de mtDNA ou uma população puramente mutante do mtDNA (situação conhecida como **homoplasmia**). Como a expressão fenotípica da mutação no mtDNA depende da proporção relativa de mtDNA normal ou mutante nas células que

constituem diferentes tecidos, a penetrância reduzida e a expressão variável são características típicas dos distúrbios mitocondriais (**Caso 33**).



**FIGURA 7-25** Segregação replicativa de uma mutação mitocondrial em heteroplasmia. A repartição aleatória dos alelos mutantes e selvagens das mitocôndrias por múltiplos ciclos de mitose produz uma coleção de células-filhas com grande variação na proporção de mitocôndrias mutantes e selvagens presentes em cada célula. A disfunção celular e tecidual ocorre quando a porção de mitocôndrias portadoras da mutação excede um limiar. mtDNA, DNA mitocondrial; N, núcleo.

A herança materna, na presença de heteroplasmia na mãe, apresenta aspectos adicionais com importância médica na genética do mtDNA. Em primeiro lugar, o número de moléculas de mtDNA nos ovócitos em desenvolvimento encontra-se diminuído antes de sua amplificação no enorme total que é visto nos ovócitos maduros. Essa restrição e a amplificação subsequente do mtDNA durante a ovogênese são denominadas de **gargalo genético mitocondrial**. Consequentemente, a variabilidade das moléculas de mtDNA mutantes vistas na prole de uma mulher com heteroplasmia para uma mutação no mtDNA surge, ao menos em parte, da amostragem de um lote reduzido de mtDNA após o gargalo mitocondrial que ocorre na ovogênese. Conforme esperado, as mães com uma relação maior de moléculas de mtDNA mutantes provavelmente produzirão óvulos com uma proporção maior de mtDNA mutante e estarão mais propensas a ter prole afetada clinicamente do que as mães com uma proporção menor.

### Características da herança mitocondrial

- Todos os filhos e filhas de mulheres *homoplasmáticas* para uma mutação herdarão a mutação; os filhos e filhas de um homem portador de uma mutação semelhante quase sempre não irão herdá-las.
- Mulheres *heteroplasmáticas* para *mutações de ponto* e *duplicações* irão passá-las para todos os seus filhos e filhas. Contudo, a proporção de mitocôndrias mutantes na prole e, conseqüentemente, o risco e a gravidade da doença podem variar de forma considerável, dependendo da fração de mitocôndrias mutantes na mãe, bem como da chance aleatória que ocorre em números diminutos de mitocôndrias por célula no gargalo do ovócito. As *deleções* em heteroplasmia geralmente não são herdáveis.
- Pode haver grande variação na proporção de mitocôndrias mutantes em diferentes tecidos de um indivíduo heteroplasmático para uma mutação, dando origem, portanto, a um espectro da doença entre os membros de uma família na qual a mutação mitocondrial seja heteroplasmia. Também são frequentes a pleiotropia e a expressividade variável entre os diferentes membros afetados da família.

## Correlacionando genótipo e fenótipo

Um aspecto importante da genética médica consiste em identificar e caracterizar os genótipos responsáveis por determinados fenótipos anormais. Ao fazer isso, é importante não assumir uma visão simplista de que cada fenótipo anormal seja causado

unicamente por uma mutação em particular em um gene específico ou que mutações em um gene em particular sempre causarão o mesmo fenótipo. De fato, geralmente ocorre heterogeneidade significativa nas relações complexas entre fenótipos anormais, nos genes mutados nessas doenças e na natureza das mutações encontradas nesses genes. Podem-se distinguir três tipos principais de heterogeneidade que serão ilustrados nos [Capítulos 11 e 12](#). Estes serão introduzidos aqui com um esboço de suas peculiaridades.

- **Heterogeneidade alélica**, na qual mutações *diferentes* em um gene podem resultar em um *mesmo* fenótipo.
- **Heterogeneidade de locus**, na qual mutações em genes *diferentes* podem causar o *mesmo* fenótipo.
- **Heterogeneidade clínica** ou **fenotípica**, na qual *diferentes* mutações em um gene podem resultar em fenótipos *distintos*.

## Heterogeneidade Alélica

Vários *loci* possuem mais de um alelo mutante; de fato, em um determinado *locus*, pode haver mutações múltiplas e variadas na população. A heterogeneidade alélica pode ser responsável por diferenças na gravidade ou no grau de pleiotropia apresentado por uma condição em especial. Servindo como um exemplo, mais de 1.000 mutações diferentes foram descritas no mundo inteiro no gene regulador de condutância transmembrana (*CFTR*) na fibrose cística (**Caso 12**). Algumas vezes, essas mutações diferentes resultam em distúrbios que são indistinguíveis do ponto de vista clínico. Em outros casos, alelos mutantes diferentes em um mesmo *locus* resultam em um fenótipo semelhante, porém como parte de um *continuum* de gravidade. Em especial nos distúrbios autossômicos recessivos, o fato de muitos pacientes serem heterozigotos compostos para dois alelos diferentes acrescenta variabilidade fenotípica à doença. Por exemplo, homozigotos ou heterozigotos compostos para muitas das mutações no gene *CFTR* apresentam a forma clássica da fibrose cística, com insuficiência pancreática, doença pulmonar progressiva grave e agenesia dos ductos deferentes nos homens, enquanto outros pacientes com outras combinações de alelos mutantes podem ter doença pulmonar, mas com função pancreática normal, e outros ainda podem ter apenas alterações do aparelho reprodutor masculino.

A heterogeneidade também pode se manifestar no padrão de herança apresentado por uma determinada condição. Por exemplo, na **retinite pigmentosa**, uma causa comum de perda visual hereditária devido à degeneração dos fotorreceptores, algumas mutações no gene *ORP1*, que codifica uma proteína fotorreceptora regulada pelo oxigênio, causam uma forma autossômica recessiva da doença, enquanto outras no mesmo gene determinam uma forma autossômica dominante.

## Heterogeneidade de Locus

A heterogeneidade de *locus* descreve a situação em que distúrbios clinicamente semelhantes ou até mesmo indistinguíveis resultam de mutações em *loci* diversos em pacientes diferentes. Em alguns fenótipos, a interpretação do heredograma sozinho não é suficiente para evidenciar a heterogeneidade de *locus*. Utilizando novamente a retinite pigmentosa como exemplo, há muito tempo se identificou que a doença acontece de forma tanto autossômica como ligada ao X. Atualmente, a análise de heredogramas combinada com o mapeamento gênico demonstrou que essa entidade clínica única pode ser causada por mutações em pelo menos 56 genes diferentes, 54 dos quais são autossômicos e dois são ligados ao X!

## Heterogeneidade Clínica

Mutações diferentes no mesmo gene podem produzir fenótipos muito desiguais em famílias distintas, um fenômeno conhecido como **heterogeneidade clínica** ou **fenotípica**. Essa situação acontece com as mutações no gene *LMNA*, que codifica uma proteína de membrana nuclear. Mutações diferentes nesse gene têm sido associadas a pelo menos meia dúzia de distúrbios fenotipicamente diversos, incluindo uma forma de distrofia muscular, uma forma de miocardiopatia dilatada, uma forma da neuropatia periférica de Charcot-Marie-Tooth, um distúrbio do tecido adiposo denominado lipodistrofia, e a síndrome de envelhecimento precoce conhecida como progeria de Hutchinson-Gilford.

## Importância da história familiar na prática médica

Entre as especialidades médicas, a genética médica é peculiar no que se refere ao foco não apenas no paciente, mas também em toda a família. Uma história familiar abrangente representa o primeiro passo em importância para a análise de qualquer distúrbio, seja ele ou não sabidamente genético. Como dito de forma sucinta pelo falecido Barton Childs: “não colher uma boa história familiar denota má medicina.” Apesar dos testes citogenéticos, moleculares e genômicos sofisticados, agora disponíveis aos geneticistas, uma história familiar bem-feita (incluindo o heredograma) permanece uma ferramenta fundamental para todos os médicos e profissionais de aconselhamento genético a ser usada para determinar o padrão de herança de um distúrbio em uma família, elaborar diagnósticos diferenciais e instituir manejo e um plano de tratamento individualizado para seus pacientes. Além disso, identificar o componente familiar de um distúrbio médico permite estimar o risco para outros familiares de modo a oferecer manejo, prevenção e aconselhamento adequados ao paciente e à família, como será discutido no capítulo seguinte.

## Referências gerais