

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.

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.

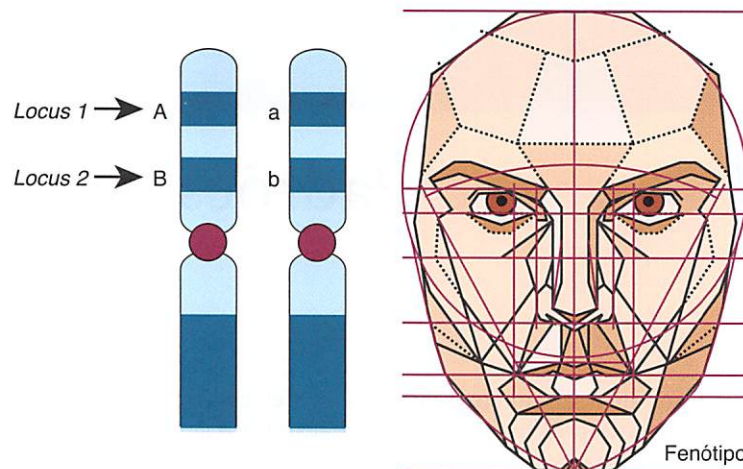


Figura 7-1 Os conceitos de genótipo e fenótipo. (Esquerda) O genótipo se refere à informação codificada no genoma. Diagrama de um par de cromossomos homólogos e dois loci, Locus 1 e Locus 2, em um indivíduo que é heterozigoto para ambos os loci. Ele tem os alelos A e a no locus 1 e os alelos B e b no 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.

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**).^{*} 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

^{*}Os termos *genético* e *congênito* são frequentemente confundidos. É importante ter em mente que um distúrbio genético é determinado por variações em genes, enquanto um distúrbio congênito é simplesmente aquele presente ao nascimento e que pode ou não ter uma base genética.

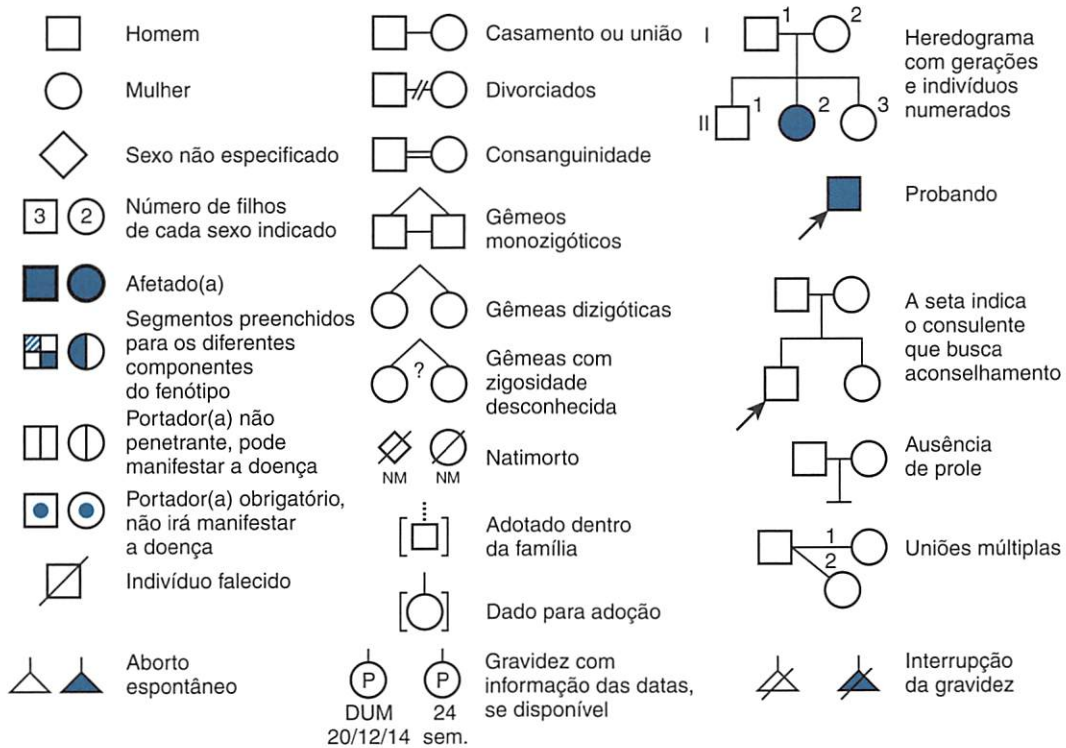


Figura 7-2 Símbolos comumente utilizados em heredogramas. Embora não haja um sistema uniforme de notação para os heredogramas, os símbolos usados aqui estão de acordo com as recomendações recentes feitas por profissionais no campo do aconselhamento genético.

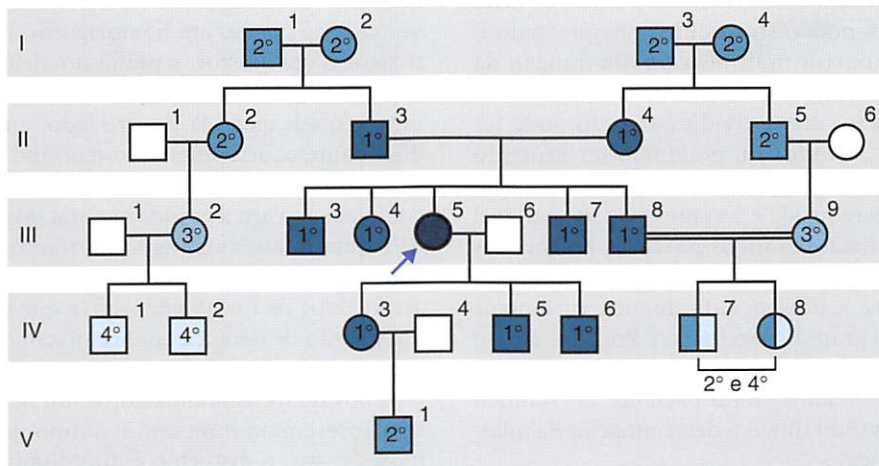


Figura 7-3 Relações dentro de uma genealogia. O probando, III-5 (*seta*), representa um caso isolado de um distúrbio genético. Ela tem quatro irmãos, III-3, III-4, III-7 e III-8. Seu parceiro/esposo é III-6 e eles têm três filhos (sua prole F1). O probando tem nove parentes em primeiro grau (seus pais, irmãos e filhos), 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.

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.

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 trialélico, 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

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

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.

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).

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	R/r	¼ Não afetados (R/R) ½ Portadores não afetados (R/r) ¼ Afetados (r/r)
	r	R/r	r/r	
Portador × Afetado		Genitor 2 Genótipo r/r Gametas		Risco para doença
		r	r	
Genitor 1 Genótipo R/r Gametas	R	R/r	R/r	½ Portadores não afetados (R/r) ½ Afetados (r/r)
	r	r/r	r/r	
Afetado × Afetado		Genitor 2 Genótipo r/r Gametas		Risco para doença
		r	r	
Genitor 1 Genótipo r/r Gametas	r	r/r	r/r	Todos afetados (r/r)
	r	r/r	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 heterocigotos 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 homocigoto 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 **heterocigotos**

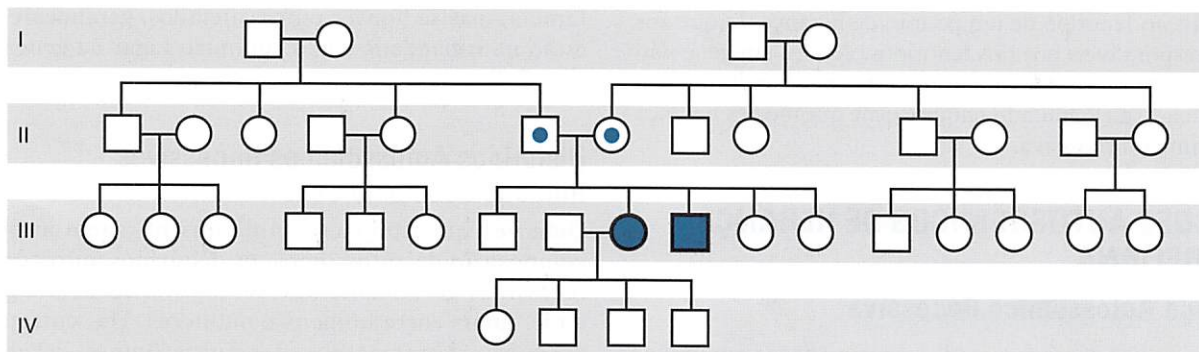


Figura 7-4 Heredograma típico mostrando herança autossômica recessiva.

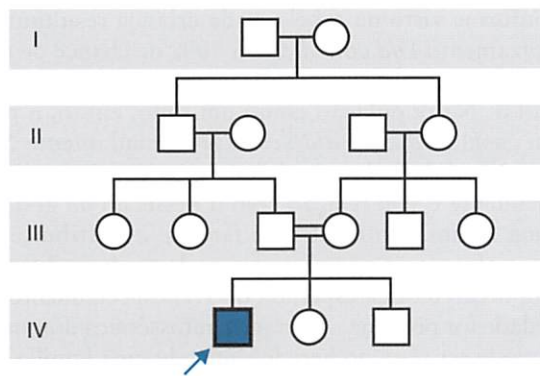


Figura 7-5 Heredograma no qual a consanguinidade parental sugere herança autossômica recessiva. A seta indica o probando.

compostos do que realmente homocigotos. 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.

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 heterocigoto 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 homocigoto para o alelo normal (d/d).

Herança Autossômica Dominante

Afetado × Não Afetado		Genitor 2 Genótipo d/d Gametas		Risco para a Doença
		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	
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	

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).

Na prática médica, é incomum ver homocigotos para um fenótipo dominante, pois o tipo de união que poderia produzir uma prole homocigota é rara. Mais uma vez representando o alelo anômalo como D e o alelo selvagem como d , a união que pode produzir um homocigoto 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

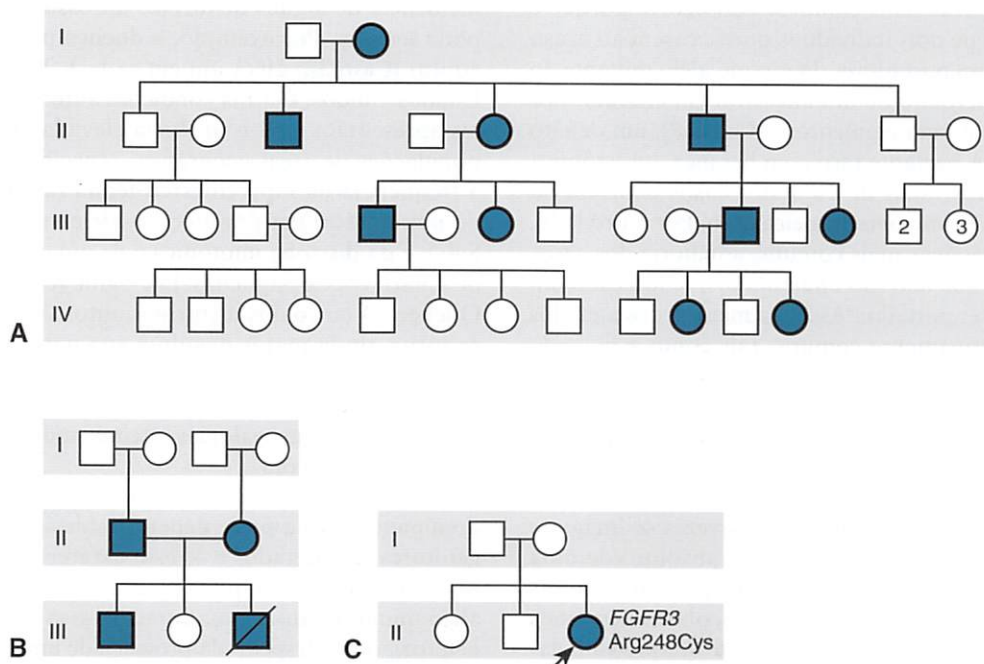


Figura 7-6 A, Heredograma mostrando a herança típica de uma forma de surdez neurossensorial progressiva de início na idade adulta (DFNA1), herdada como um caráter autossômico dominante. B, Heredograma mostrando a herança da acondroplasia, como um caráter dominante incompleto (ou semidominante) C, Heredograma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

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.

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

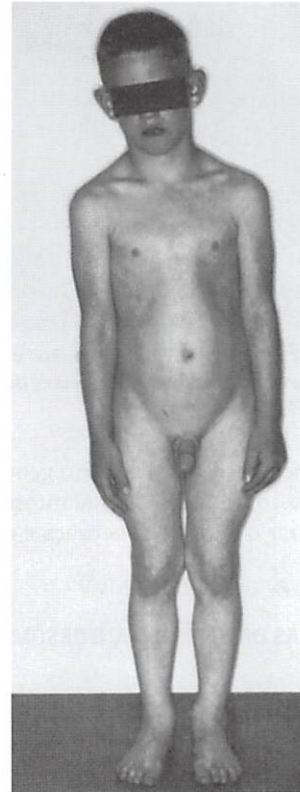


Figura 7-7 Puberdade precoce limitada aos homens, um distúrbio autossômico dominante limitado ao sexo e expresso exclusivamente nos homens. Esta criança, com 4 anos e 9 meses, tem 120 cm de estatura (acima do percentil 97 para sua idade). Note a massa muscular e o desenvolvimento precoce da genitália externa. A fusão epifisária ocorre em idade precoce e as pessoas afetadas têm baixa estatura relativa na idade adulta.

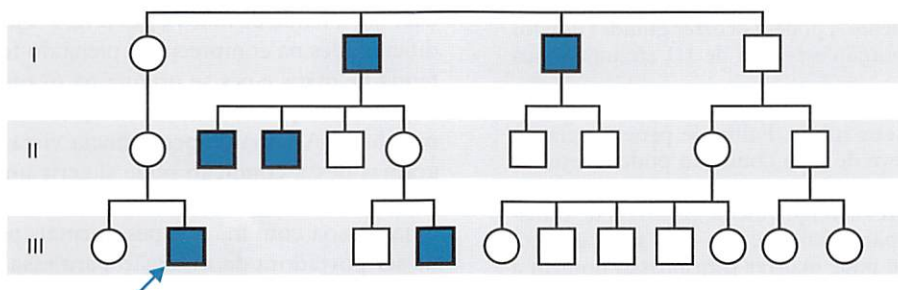


Figura 7-8 Parte de um heredograma muito maior de puberdade precoce limitada aos homens na família da criança mostrada na Figura 7-7. Esse distúrbio autossômico dominante pode ser transmitido pelos homens afetados ou pelas mulheres portadoras não afetadas. A transmissão homem a homem mostra que a herança 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.

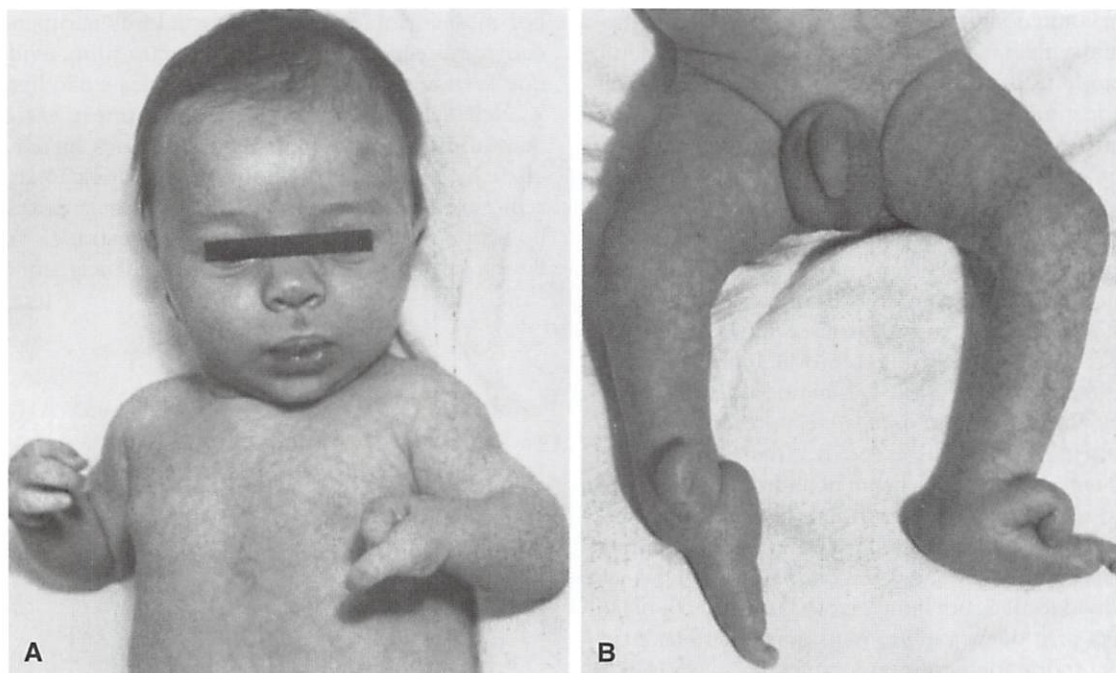


Figura 7-9 Fenda de mão, um caráter autossômico dominante comprometendo as mãos e os pés, em um menino com 3 meses de idade. A, Membros superiores. B, Membros inferiores. *Veja Fontes & Agradecimentos.*

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.

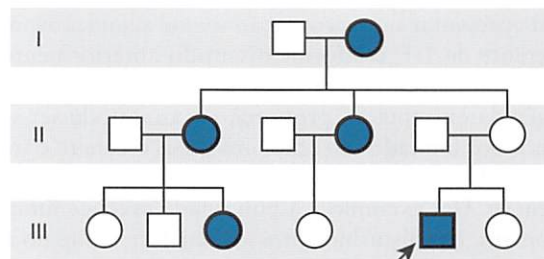


Figura 7-10 Heredograma da fenda de mãos e pés demonstrando falha de penetrância na mãe do probando (*seta*) e em sua irmã, a consulente. A penetrância reduzida deve ser levada em consideração no aconselhamento genético.

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.

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 \times risco de transmissão \times penetrância, ou $23\% \times 50\% \times 70\%$).

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 cunham 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 imunomarcação da distrofina (Fig. 7-11). Dependendo do padrão de inativação aleatória do X nos dois cromossomos X, duas mulheres heterozigotas para uma doença ligada

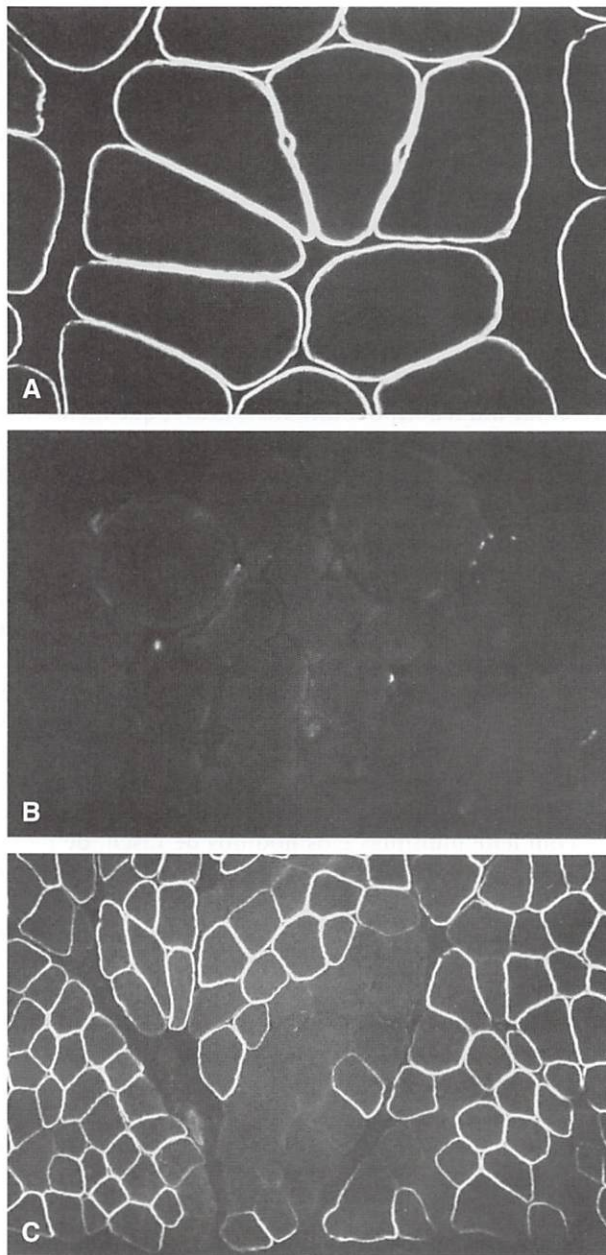


Figura 7-11 Imunomarcação da distrofina em amostras musculares. A, Uma mulher normal (480 \times). B, Um homem com distrofia muscular de Duchenne (DMD) (480 \times). C, Uma mulher portadora (240 \times). A coloração cria sinais brilhantes vistos aqui ao redor das fibras musculares individuais. O músculo de pacientes com DMD não apresenta coloração. O músculo de portadoras para DMD mostra áreas positivas e negativas para imunomarcação da distrofina, representando fibras tanto com o alelo normal quanto com o alelo mutante no cromossomo X ativo. *Veja Fontes & Agradecimentos.*