

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 patrilínea 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

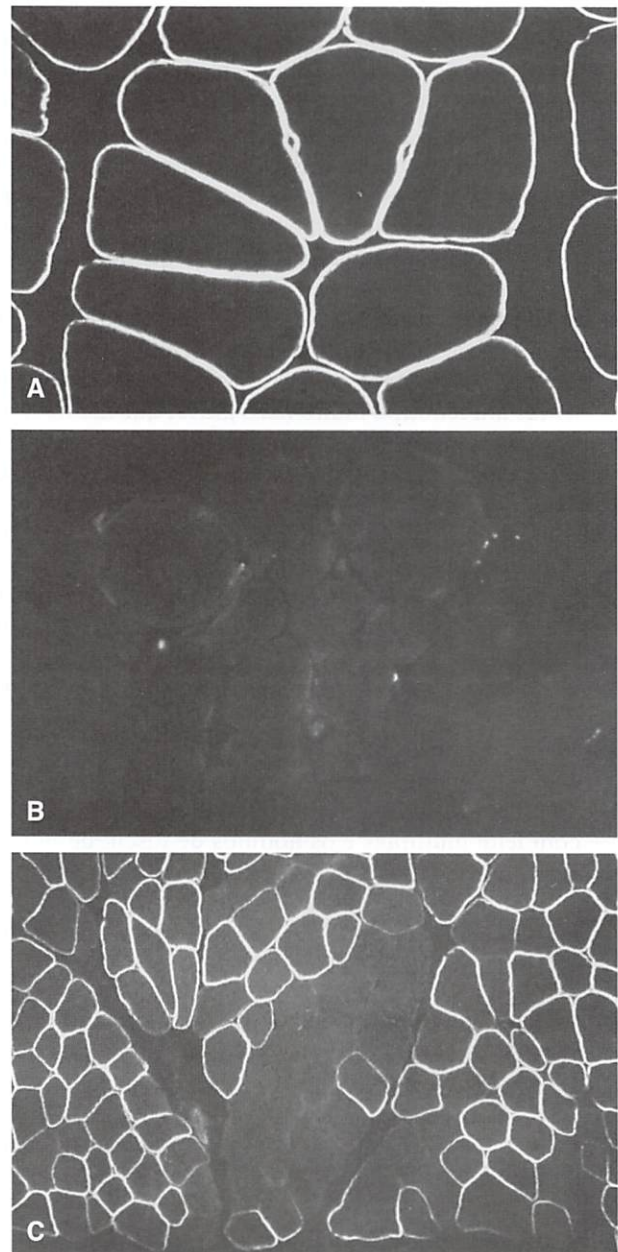


Figura 7-11 Imunomarcação da distrofina em amostras musculares. A, Uma mulher normal (480 \times). B, Um homem com distrofia muscular de Duchenne (DMD) (480 \times). C, Uma mulher portadora (240 \times). A coloração cria sinais brilhantes vistos aqui ao redor das fibras musculares individuais. O músculo 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 e Agradecimentos.*

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).

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, consequentemente, distúrbios recessivos ligados ao X são geralmente restritos aos homens.

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.

Herança Recessiva Ligada ao X

Homem Afetado × Mulher não Portadora	Mulher Genótipo X_H/X_H Gametas		Risco para a Doença
	X_H	X_H	
Homem Genótipo X_h/Y Gametas	X_h	X_H/X_h	Todas as mulheres portadoras (X_H/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_H/Y Gametas	X_H	X_H/X_H	¼ Mulheres não portadoras (X_H/X_H)
	Y	X_H/Y	¼ Homens normais (X_H/Y)
		X_H/X_h	¼ Mulheres portadoras (X_H/X_h)
		X_h/Y	¼ 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.

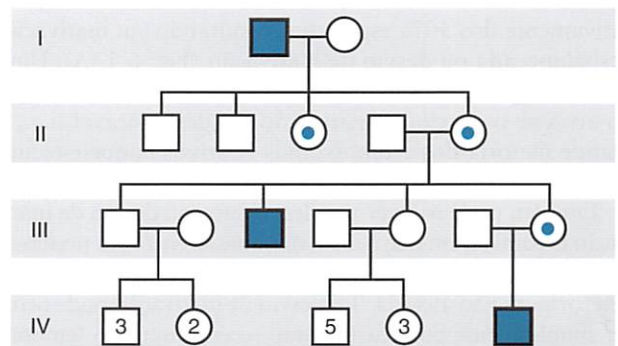


Figura 7-12 Padrão de heredograma demonstrando um distúrbio recessivo ligado ao X, tal como a hemofilia A, transmitida de um homem afetado através das mulheres para um neto e um bisneto afetados.

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 herograma 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).

Herança Dominante Ligada ao X

Homem não Afetado × Mulher Afetada	Mulher Genótipo X_D/X_d Gametas		Risco para a Doença
	X_D	X_d	
Homem Genótipo X_d/Y Gametas	X_d	X_D/X_d	$\frac{1}{4}$ Mulheres afetadas (X_D/X_d) $\frac{1}{4}$ Mulheres não afetadas (X_d/X_d)
	Y	X_d/Y	
Homem Afetado × Mulher não Portadora	Mulher Genótipo X_d/X_d Gametas		Risco para a Doença
	X_d	X_d	
Homem Genótipo X_D/Y Gametas	X_D	X_D/X_d	Todas as mulheres afetadas (X_D/X_d)
	Y	X_d/Y	

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

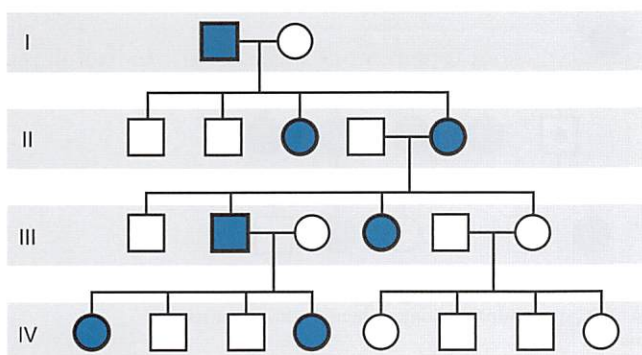


Figura 7-13 Padrão de heredograma demonstrando herança dominante ligada ao X.

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 autosômica 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.

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

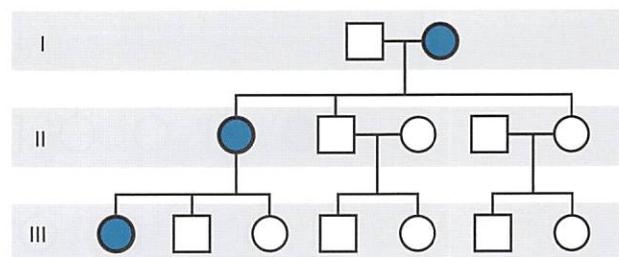


Figura 7-14 Padrão de heredograma demonstrando herança dominante ligada ao X em um distúrbio que é letal nos homens durante o período pré-natal.

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 Pouparam 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.

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

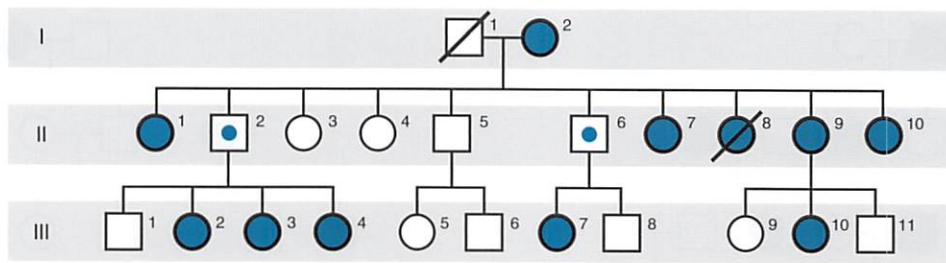


Figura 7-15 Padrão de heredograma da forma familiar de epilepsia com comprometimento cognitivo em mulheres, demonstrando a herança dominante ligada ao X, que poupa os homens hemizigotos de uma mutação de término prematuro no gene da protocaderina 19.

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.

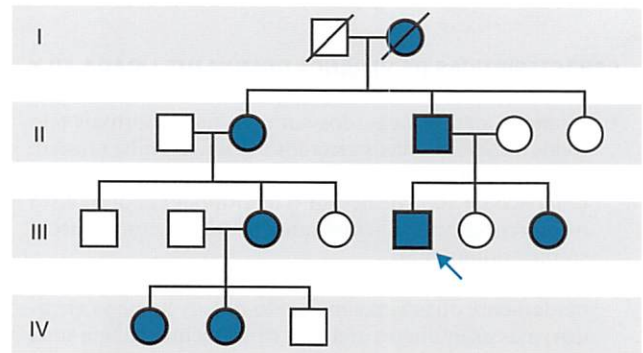


Figura 7-16 Heredograma mostrando a herança da discondrosteose causada por mutações no *SHOX*, um gene pseudoautossômico nos cromossomos X e Y. A seta mostra um homem que herdou o caráter no cromossomo Y vindo de seu pai. Este, entretanto, herdou o caráter do cromossomo X vindo da sua mãe. Veja Fontes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

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.

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 mosaicismos é a presença em um indivíduo ou em um tecido de ao menos duas linhagens celulares