

## QUADRO 5-2

## Exemplos de Coeficientes de Endogamia (F) para Algumas Populações Humanas

População	F
Canadá	
Católica romana	0,00004-0,0007
EUA	
Católica romana	0-0,0008
Huteritas	0,02
Dunkers (Pensilvânia)	0,03
América Latina	0-0,003
Sudeste da Europa	0,001-0,002
Japão	0,005
Índia (Andhra Pradesh)	0,02
Samaritanos	0,04

sucessos será  $p \times p = p^2$ , de dois fracassos será  $q^2$  e de um sucesso e um fracasso será  $2 \times p \times q$  (o fator 2 vem de dois modos de haver um sucesso e um fracasso: o sucesso pode vir no primeiro experimento e o fracasso no segundo ou vice-versa). Com três experimentos, a chance de três sucessos será  $p \times p \times p = p^3$ ; de três fracassos será  $q^3$ ; sucesso e dois fracassos será  $3 \times pq^2$  (porque o sucesso pode vir no primeiro, no segundo ou no terceiro experimento); e, similarmente, dois sucessos e um fracasso será  $3p^2q$ . Em termos gerais, quando existem dois eventos alternativos, um com probabilidade  $p$  e o outro com probabilidade  $1 - p = q$ , as frequências de possíveis combinações de  $p$  e  $q$  em  $n$  tentativas são dadas pelos termos individuais da expansão de  $(p + q)^n$ . Esta formulação de probabilidades de uma série de experimentos baseados na probabilidade dos resultados de um único experimento é o **teorema binomial**.

## APLICAÇÃO DO TEOREMA BINOMIAL À ANÁLISE DE SEGREGAÇÃO

Examinaremos agora um exemplo simples do uso do teorema binomial na análise de segregação para um problema clinicamente relevante. Suponha que alguém queira determinar se um determinado distúrbio cujo padrão de herança ainda não foi estabelecido é autossômico recessivo. Fazemos isto examinando se a doença ocorre na prole nas proporções que se ajustam à expectativa de 25% de herança autossômica recessiva.

Supondo uma herança recessiva, que proporção das famílias com três filhos teria 0, 1, 2 e 3 filhos afetados? De acordo com o enfoque usado antes,  $p$  (chance de filho clinicamente normal) =  $3/4$ ,  $q$  (chance de filho afetado) =  $1/4$ ,  $n = 3$  e  $(p + q)^3 = p^3 + 3p^2q + 3pq^2 + q^3$ . Assim, o que teoricamente se espera, com base na herança autossômica recessiva, é que

27/64 (42%) de todas estas famílias não tenham nenhum filho afetado;
27/64 (42%) das famílias tenham 1 filho afetado;
9/64 (14%) tenham 2 filhos afetados;
1/64 (2%) tenham 3 filhos afetados.

Determinamos as proporções esperadas de filhos afetados em famílias com três filhos de genitores que são portadores de um distúrbio autossômico recessivo. Suponha, entretanto, que só agora incluímos ("avaliação") uma família em nosso estudo quando já havia pelo menos um filho afetado. Então 27 das 64 famílias com risco (42%) não serão incluídas no estudo porque nós

nem sabíamos que os genitores eram portadores. Das 37 famílias restantes podemos avaliar que:

27 (73%) tenham 1 filho afetado;
9 (24%) tenham 2 filhos afetados;
1 (3%) tenha 3 filhos afetados.

No grupo de avaliação, então, o número total de filhos afetados entre 111 crianças de 37 famílias é  $27 \times 1$  afetados +  $(9 \times 2)$  afetados +  $(1 \times 3)$  afetados = 48 afetados dentre 111 crianças, ou 43%, bem maior que os 25% teoricamente esperados para herança autossômica recessiva. Este é um exemplo de **tendenciosidade de averiguação**, que devemos evitar em pesquisas médicas, especialmente em genética médica. Nos testes para herança autossômica recessiva, as proles sem membros afetados são invariavelmente omitidas. O problema pode ser ainda pior se, como pode ocorrer ocasionalmente, a chance de avaliação de uma prole puder ser mais alta quando ela tem dois ou mais membros afetados do que quando só tem um. Vários métodos estatísticos para corrigir a tendenciosidade sob diferentes condições de averiguação são conhecidos e estes métodos são descritos em muitos textos de estatística.

## Características da Herança Autossômica Recessiva

1. Um fenótipo autossômico recessivo, se aparecer em mais de um membro de uma família, é visto tipicamente apenas nos irmãos do probando, e não nos seus genitores, na sua prole ou em outros parentes.
2. Para a maioria das doenças autossômicas recessivas, homens e mulheres têm a mesma chance de ser afetados.
3. Os genitores de um filho afetado são portadores assintomáticos de alelos mutantes.
4. Os genitores da pessoa afetada podem, em alguns casos, ser consanguíneos. Isto é especialmente provável se o gene responsável pela condição for raro na população.
5. O risco de recorrência para cada irmão do probando é de 1 em 4.

## PADRÕES DE HERANÇA AUTOSSÔMICA DOMINANTE

Dentre os cerca de 6.000 fenótipos mendelianos conhecidos, mais da metade são características autossômicas dominantes. A incidência de alguns distúrbios autossômicos dominantes é bem alta, pelo menos em áreas geográficas específicas: por exemplo, 1 em 500 para hipercolesterolemia familiar em populações descendentes de europeus ou japoneses; mais de 1 em 1.000 para distrofia miotônica em alguma parte dos EUA e cerca de 1 em 2.500 a 3.000 para várias condições, tais como doença de Huntington (em populações de origem da Europa setentrional), neurofibromatose e doença do rim policístico. Embora muitos distúrbios autossômicos dominantes sejam individualmente muito menos comuns, eles são tão numerosos que, em conjunto, sua incidência total é apreciável. A carga dos distúrbios autossômicos dominantes é ainda mais aumentada devido

à sua natureza hereditária. Elas podem ser transmitidas por famílias e se tornar um problema não só para as pessoas, mas para a família inteira, em geral ao longo de muitas gerações. Em alguns casos, a carga é composta por dificuldades sociais resultantes de deficiências físicas ou mentais.

Na herança autossômica dominante típica, cada pessoa afetada em um heredograma tem um genitor afetado, que também tem um genitor afetado, e assim por diante, até onde se possa acompanhar o distúrbio ou até a ocorrência da mutação original. Isto também é verdade, como será discutido mais adiante, nos heredogramas de herança dominante ligada ao X. A herança autossômica dominante pode ser distinta da dominante ligada ao X, entretanto, pela **transmissão de homem a homem**, que obviamente é impossível na herança ligada ao X, pois os homens transmitem o cromossomo Y, e não o X, para seus filhos.

A maioria das mutações causadoras de doenças é rara na população em comparação com os alelos normais. Sendo *A* o alelo mutante e *a* o alelo normal, as reproduções que geram filhos com uma doença autossômica dominante são, portanto, em geral entre um heterozigoto para a mutação (*A/a*) e um homozigoto para um alelo normal (*a/a*). A prole esperada de uma reprodução *A/a* × *a/a* é dada no quadro que se segue.

Prole da Reprodução <i>A/a</i> × <i>a/a</i>		Genitor Normal <i>a/a</i>	
		<i>a</i>	<i>a</i>
Genitor Afetado <i>A/a</i>	<i>A</i>	<i>A/a</i> Afetado	<i>A/a</i> Afetado
	<i>a</i>	<i>a/a</i> Normal	<i>a/a</i> Normal

Cada filho desta reprodução tem 50% de chance de receber o alelo anormal *A* do genitor afetado e, portanto, ser afetado (*A/a*) e 50% de chance de receber o alelo normal *a* e, portanto, não ser afetado (*a/a*). (O genitor não-afetado pode transmitir apenas um alelo normal *a* para cada filho.) Estatisticamente falando, cada gestação é um "evento independente", não-governado pelo resultado das gestações anteriores. Assim, em uma família, a distribuição de crianças afetadas e não-afetadas pode ser bem diferente da teórica 1:1, embora na população como um todo a prole de genitores *A/a* × *a/a* seja de aproximadamente 50% *A/a* e 50% *a/a*. A herança autossômica dominante típica pode ser vista no heredograma de uma família com surdez hereditária (Fig. 5.7).

### Mutação Nova em Distúrbios Autossômicos Dominantes

Em qualquer população, novos alelos surgem por mutação e são mantidos ou removidos por seleção. Após o surgimento de uma nova mutação, sua sobrevivência na população depende da **adaptabilidade** das pessoas que a possuem em comparação com a das pessoas que possuem outros alelos no locus envolvido.

A adaptabilidade de uma condição é medida pelo número de prole de pessoas afetadas que sobrevivem até a idade reprodutiva em comparação com um grupo controle apropriado. Muitos distúrbios autossômicos dominantes estão associados com a redução da adaptabilidade. Há uma relação inversa entre a adaptabilidade de um determinado distúrbio autossômico dominante e a proporção de todos os pacientes com este distúrbio que têm genes mutantes novos. Quando um distúrbio reduz a adaptabilidade reprodutiva das pessoas afetadas, uma proporção de todos os afetados provavelmente recebeu o gene defeituoso como uma mutação nova em um gameta de um genitor genotipicamente normal. Alguns distúrbios têm uma adaptabilidade zero. Em outras palavras: os pacientes com tais distúrbios nunca se reproduzem. Essencialmente todos os casos observados de um distúrbio com adaptabilidade zero são, portanto, devidos a mutações novas, porque as mutações não podem ser herdadas. Outros distúrbios têm adaptabilidade reprodutiva virtualmente normal por causa do início em idade mais avançada nos casos típicos. Quando a adaptabilidade é normal, o distúrbio raramente é visto como resultado de mutação nova; é muito mais provável que o paciente tenha herdado o distúrbio do que tenha um novo gene mutante. A medida da frequência de mutação e a relação entre a frequência de mutação com a adaptabilidade serão mais discutidas no Cap. 7.

### Variabilidade de Manifestações Fenotípicas de Genes Mutantes: Penetrância, Expressividade e Pleiotropia

Muitas condições genéticas segregam-se nitidamente nas famílias. Isto é, o fenótipo anormal pode ser claramente distinto do normal. Na experiência clínica, entretanto, alguns distúrbios não são expressos em pessoas geneticamente predispostas e outros têm uma expressão extremamente variável em termos de gravidade clínica ou idade de início, ou ambos. A expressão de um genótipo anormal pode ser modificada pelos efeitos do envelhecimento, outros loci genéticos e os efeitos do ambiente. Estas

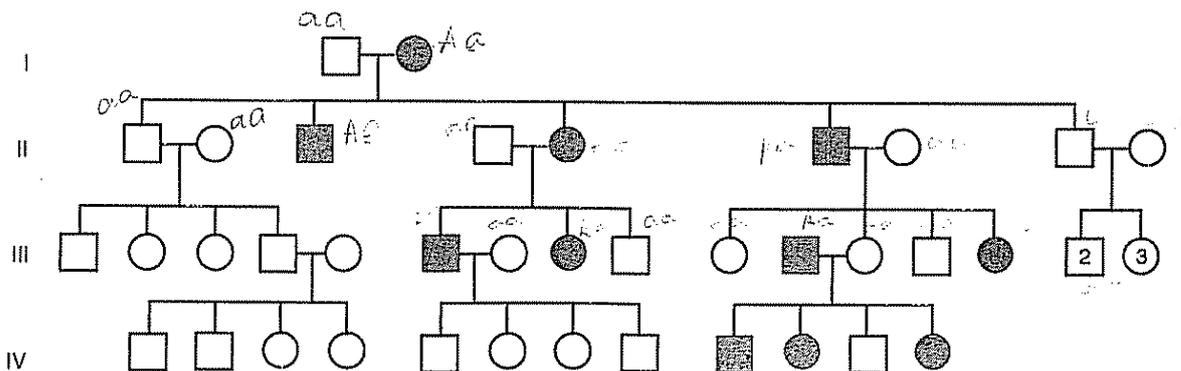


Fig. 5.7 Heredograma mostrando herança típica de uma forma de surdez neurossensorial progressiva (DFNA1) herdada como uma característica autossômica dominante

diferenças de expressão, que são particularmente características de distúrbios autossômicos dominantes, embora de modo algum restritos a eles, em geral podem levar a dificuldades de diagnóstico e interpretação de heredogramas. Existem muitos modos diferentes pelos quais tais diferenças de expressão podem ocorrer: **penetrância reduzida**, **expressividade variável** e **pleiotropia**.

A **penetrância** é a probabilidade de que um gene tenha qualquer expressão fenotípica. Quando a frequência de expressão de um fenótipo é menor que 100%, isto é, quando algumas pessoas que têm o genótipo apropriado não o expressam em absoluto, diz-se que o gene apresenta **penetrância reduzida**. A penetrância é um conceito de tudo ou nada. Em termos estatísticos, é a porcentagem de pessoas com um determinado genótipo que são afetadas, pelo menos em algum grau.

A **expressividade** é a gravidade da expressão do fenótipo. Quando a gravidade da doença difere nas pessoas que têm o mesmo genótipo, o fenótipo é dito como tendo **expressividade variável**. Mesmo dentro de uma família, um distúrbio pode variar em gravidade em relação a qualquer manifestação.

Quando um único gene anormal — ou um par de genes anormais — produz efeitos fenotípicos diversos, tais como quais sistemas orgânicos são envolvidos e que sinais e sintomas particulares ocorrem, sua expressão é dita como sendo **pleiotrópica**. Cada gene tem apenas um efeito primário: ele dirige a síntese de uma cadeia polipeptídica ou uma molécula de RNA. A partir deste efeito primário, entretanto, podem haver múltiplas consequências. Na mesma família, duas pessoas portando os mesmos genes mutantes podem ter alguns sinais e sintomas em comum, embora outras manifestações da doença possam ser bem diferentes, dependendo de quais tecidos ou órgãos estão afetados nas duas pessoas aparentadas. Para a maioria dos distúrbios pleiotrópicos, a conexão entre as várias manifestações não é nem óbvia nem bem compreendida.

Algumas das dificuldades em compreender a herança de um fenótipo de doença nas famílias são demonstradas pela doença autossômica dominante **neurofibromatose (NF1)**. A NF1 é um distúrbio comum do sistema nervoso, mostrado em uma de suas apresentações clínicas típicas na Fig. 5.8. A NF1 é caracteriza-

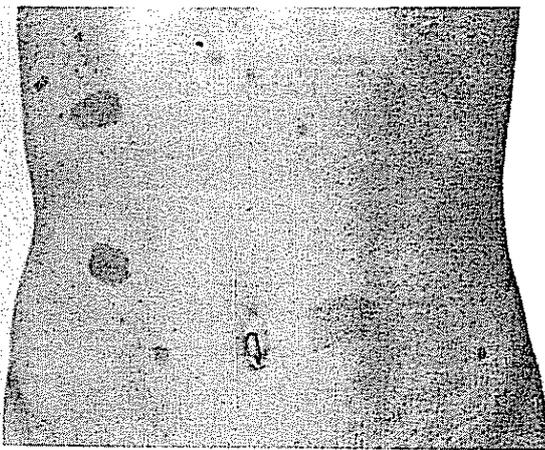


Fig. 5.8 Neurofibromatose tipo 1: manchas *café-au-lait*. hiperpigmentadas na pele, são um sinal diagnóstico útil nos membros familiares que de outro modo parecem não-afetados. A maioria dos pacientes tem seis ou mais pontos com pelo menos 15 mm de diâmetro, em geral no tronco (Foto por cortesia de Rosanna Weksberg, The Hospital for Sick Children, Toronto.)

da (1) pelo crescimento de múltiplos tumores carnosos benignos, neurofibromas, na pele; (2) pela presença de múltiplas lesões pigmentadas, achatadas e irregulares na pele, conhecidas como manchas *café-au-lait*; (3) pelo crescimento de pequenos tumores benignos (hamartomas) na íris do olho, chamados de nódulos de Lisch; e (4) com menos frequência, por retardo mental, tumores do sistema nervoso central, neurofibromas plexiformes difusos e o desenvolvimento de câncer do sistema nervoso ou músculo.

A NF1 foi inicial e completamente descrita pelo médico Von Recklinghausen em 1882, mas é provável que a doença já fosse conhecida há muito tempo. Embora os heterozigotos adultos quase sempre demonstrem algum sinal da doença (a penetrância é, portanto, dita como sendo de 100% nos adultos), alguns podem ter apenas as manchas *café-au-lait*, sardas nas axilas e nódulos de Lisch, enquanto outros podem ter tumores benignos ameaçadores da vida envolvendo a coluna dorsal ou sarcomas malignos em uma extremidade. Assim, com frequência há uma grande variabilidade na expressão da doença; mesmo dentro de uma família, alguns indivíduos são gravemente afetados e outros, apenas de forma branda. O diagnóstico é ainda mais complicado em crianças, porque os sinais só se desenvolvem com o tempo durante a infância. Por exemplo, no período neonatal, menos da metade de todos os neonatos afetados apresentam os sinais mais sutis da doença, um aumento da incidência de manchas *café-au-lait*. A penetrância, portanto, depende da idade. Aproximadamente metade dos casos de NF1 resulta de uma mutação nova, e não de uma herdada. Na família mostrada na Fig. 5.9, o probando (indicado por uma seta) parece ter um gene mutante novo, pois seus genitores e seus avós não são afetados.

O principal problema na consulta genética das famílias de pacientes com NF1 é decidir entre duas possibilidades iguais: a doença nesta família é causada por uma mutação nova ou o paciente herdou uma forma clinicamente significativa do distúrbio de um genitor no qual o gene está presente, mas só se expressa de forma branda? Se o paciente tiver herdado o defeito, o risco de que qualquer um de seus irmãos também herde será de 50%, mas se a criança tiver um gene mutante novo, haverá um risco muito pequeno de que qualquer irmão seja afetado. Significativamente, em ambos os casos, o risco do paciente transmitir o gene para alguém da sua prole é de 50%. A imprevisibilidade da gravidade das manifestações da NF1, uma característica de muitos distúrbios autossômicos dominantes, é uma complicação adicional da consulta genética. Em vista destas incertezas, é importante que as famílias dos pacientes com NF1 saibam que o dis-

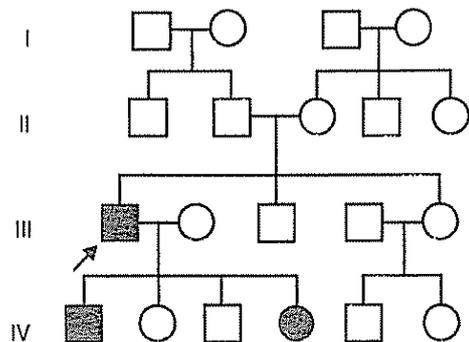


Fig. 5.9 Heredograma de uma família com neurofibromatose tipo 1, originada aparentemente de uma nova mutação no probando (seta)

túrbio pode ser detectado antes do aparecimento dos sintomas e mesmo no período pré-natal por análise genética molecular (ver Cap. 18). Infelizmente, não há modo de prever a grande proporção de casos que são causados por mutação nova.

Um outro exemplo de uma malformação autossômica dominante com penetrância reduzida é a **deformidade da mão dividida** ou malformação em garra de lagosta, um tipo de ectrodactilia (Fig. 5 10). A malformação origina-se na sexta ou sétima semana de desenvolvimento, quando as mãos e os pés estão se formando. A falta de penetrância nos heredogramas de malformação da mão dividida pode levar a um aparente pulso de gerações, o que complica a consulta genética, pois a pessoa em risco com mãos normais pode, entretanto, possuir o gene para a condição e, assim, ser capaz de ter filhos afetados.

A Fig. 5 11 é um heredograma de deformidade de mão dividida no qual a pessoa mostrada pela seta é o consultante (a pessoa que procura a consulta genética). Sua mãe é uma portadora não-penetrante da mutação da mão dividida. A revisão da literatura sobre a deformidade da mão dividida sugere que o distúrbio tem cerca de 70% de penetrância (isto é, apenas 70% das pessoas que têm o gene exibem o defeito). Usando esta informação na análise bayesiana, um método matemático para determinar as probabilidades condicionais nos heredogramas (ver uma discussão maior no Cap. 19), podemos calcular o risco de que o consultante possa ter um filho com a anormalidade.

### Homozigotos para Características Autossômicas Dominantes

Na prática médica, os homozigotos para fenótipos dominantes raros geralmente não são vistos, pois as reproduções que podem gerar prole homozigota são raras. Mais uma vez representando o alelo mutante como  $A$  e o alelo normal com  $a$ , os genitores de

um homozigoto podem, teoricamente, ser  $A/a \times A/a$ ,  $A/A \times A/a$ , ou  $A/A \times A/A$ , ou o paciente pode, em casos muito raros, ter recebido uma nova mutação de um genitor geneticamente não-afetado. Em termos práticos, entretanto, apenas a reprodução de dois heterozigotos precisa ser considerada, e mesmo isto é um evento incomum para a maioria das condições autossômicas dominantes.

		Prole da Reprodução $A/a \times A/a$	
		Genitor Afetado $A/a$	
		$A$	$a$
Genitor Afetado $A/a$	$A$	$A/A$ Homozigoto Afetado	$A/a$ Afetado
	$a$	$A/a$ Afetado	$a/a$ Normal

Clinicamente, a distinção entre heterozigotos afetados e homozigotos pode ser feita com considerável certeza em muitos casos porque os distúrbios autossômicos dominantes em geral são muito mais graves nos homozigotos que nos heterozigotos. A Fig. 5 12 mostra uma criança com a forma típica heterozigota da **acondroplasia**, um distúrbio esquelético de **nanismo dos membros curtos e cabeça de tamanho grande**. A maioria dos indivíduos acondroplásicos tem inteligência normal e leva uma vida normal dentro de suas possibilidades físicas. É compreensível que os casamentos entre dois indivíduos acondroplásicos não sejam comuns. Um filho homozigoto de dois heterozigotos em geral é reconhecível apenas em bases clínicas. Os pacientes acondroplásicos homozigotos são afetados com muito mais gravidade que os heterozigotos e é comum que não sobrevivam ao início da lactância.

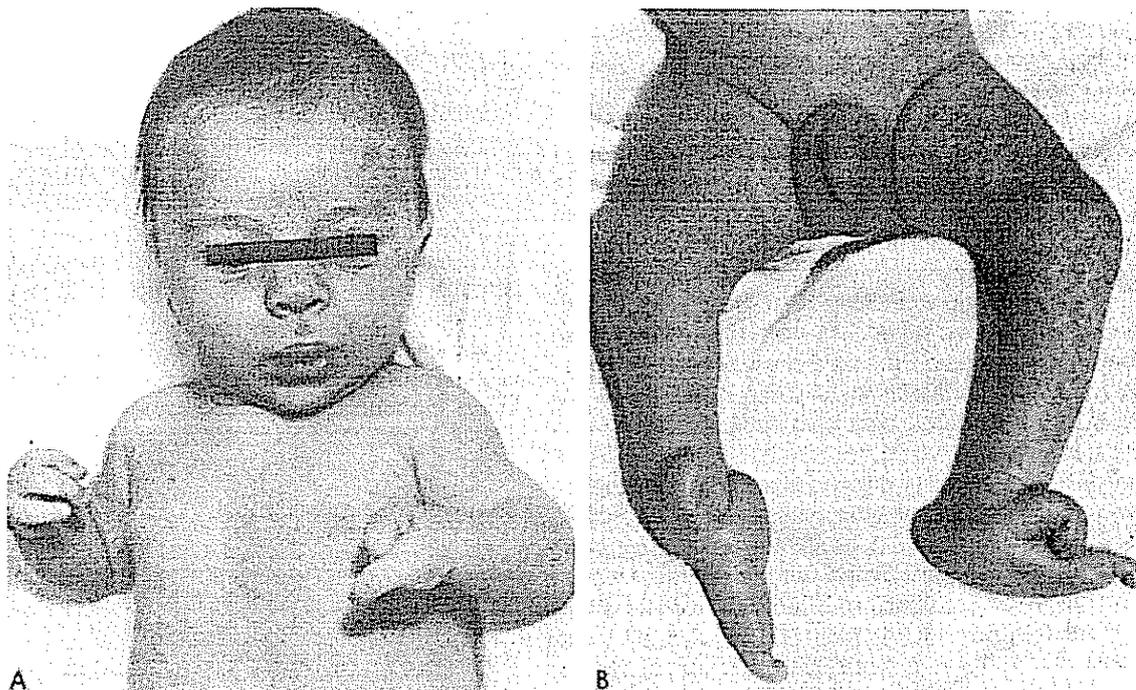


Fig. 5.10 Deformidade da mão dividida, uma característica autossômica dominante envolvendo as mãos e os pés de um menino de 3 meses A, parte superior do corpo; B, parte inferior do corpo (De Kelikian H [1974] Congenital deformities of the hand and forearm WB Saunders, Philadelphia )

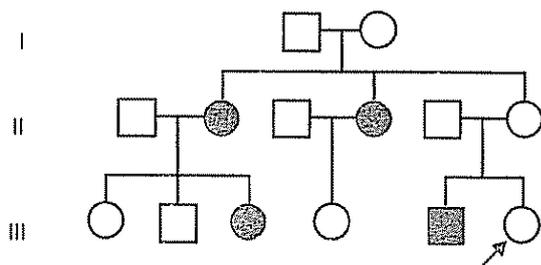


Fig. 5.11 Heredograma da deformidade da mão dividida demonstrando falta de penetrância na mãe do consulente, o qual é indicado por uma seta. A penetrância reduzida deve ser levada em conta na consulta genética

Um outro exemplo é a **hipercolesterolemia familiar** (ver Cap. 12), um distúrbio autossômico dominante que leva a uma doença coronariana prematura, na qual os raros pacientes homocigotos têm uma doença muito mais grave, com uma expectativa de vida muito mais curta, que os heterocigotos, relativamente comuns (Fig. 5.13).

De fato, em quase todos os exemplos relatados, a homocigose para um alelo defeituoso resulta em um fenótipo mais gravemente anormal que a heterocigose. Uma exceção bem conhecida é a **doença de Huntington (HD)**, uma doença neurodegenerativa caracterizada por demência progressiva e movimentos anormais (ver Cap. 12). Os homocigotos HD podem ser distintos dos heterocigotos, muito mais comuns, por análise molecular do gene mutante, e a expressão clínica parece ser a mesma em ambos os genótipos.

### Fenótipo Limitado ao Sexo na Doença Autossômica

Como já foi discutido para as condições autossômicas recessivas, os fenótipos autossômicos dominantes podem demonstrar uma proporção sexual que difere significativamente de 1:1. A extrema divergência de proporção sexual é vista nos fenótipos limitados ao sexo, nos quais o defeito é transmitido autossomicamente, mas se expressa apenas em um sexo. Um exemplo é a **puberdade precoce limitada ao sexo** (testotoxicose familiar), um distúrbio autossômico dominante no qual os meninos afetados desenvolvem características sexuais secundárias e têm um surto de crescimento adolescente por volta dos 4 anos de idade (Fig. 5.14). Em algumas famílias, o defeito foi relacionado a uma mutação no gene que codifica o receptor de hormônio luteinizante que ativa constitutivamente a ação sinalizadora dos receptores mesmo na ausência do hormônio. O defeito é não-penetrante em mulheres heterocigotas. A Fig. 5.15, parte de um heredograma muito maior, mostra que, embora a doença possa ser transmitida diretamente por mulheres não-afetadas, também pode ser transmitida diretamente de pai para filho, mostrando que é autossômica e não-ligada ao X.

Os homens com puberdade precoce têm fertilidade normal e são conhecidos vários heredogramas com muitas gerações. Para distúrbios nos quais os homens afetados não se reproduzem, entretanto, nem sempre é fácil distinguir a herança autossômica limitada ao sexo da ligada ao X, pois a evidência crucial, a ausência de transmissão de homem para homem, não pode ser observada. Outras linhas de evidência, especialmente o mapeamento gênico para verificar se o gene responsável está mapeado no cromossomo X ou em um autossomo (ver Cap. 8),

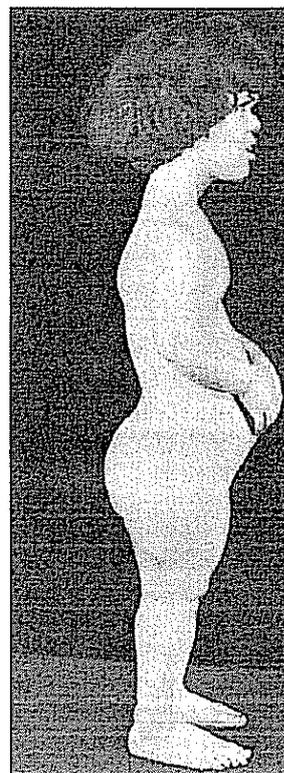


Fig. 5.12 Acondroplasia. um distúrbio autossômico dominante que em geral ocorre como uma mutação nova. Notar a baixa estatura, os membros curtos, a cabeça grande, a ponte nasal baixa, a cabeça proeminente e a lordose lombar (De Tachdjian M. O. [1972] Pediatric Orthopedics, vol. 1. WB Saunders, Philadelphia, p. 284.)

podem determinar o padrão de herança e o conseqüente risco de recorrência.

### HERANÇA LIGADA AO X

Os cromossomos X e Y, que são responsáveis pela determinação do sexo (ver Cap. 10), são distribuídos de modo desigual para homens e mulheres nas famílias. Por este motivo, os fenótipos determinados pelos genes do X têm uma distribuição sexual característica e um padrão de herança que em geral é fácil de identificar. Cerca de 500 genes já foram mapeados no cromossomo X, 70% dos quais associados a fenótipos de doenças.

Considere um gene mutante ligado ao X,  $X_h$  (por exemplo, a hemofilia A causada por uma mutação no gene para o fator VIII de coagulação), em comparação com um alelo normal,  $X_H$ . Como os homens têm um cromossomo X mas as mulheres têm dois, existem dois genótipos possíveis nos homens, mas três nas mulheres. Os homens são hemizigotos com relação aos genes ligados ao X, enquanto as mulheres podem ser homocigotas para qualquer um dos alelos ou podem ser heterocigotas.

	Genótipos	Fenótipos
Homens	$X_H$	Não-afetado
	$X_h$	Afetado
Mulheres	$X_H/X_H$	Homocigota não-afetada
	$X_H/X_h$	Heterocigotas
	$X_h/X_h$	Homocigota afetada