

CAPÍTULO 3. O REGISTRO GRÁFICO DA HISTÓRIA GENEALÓGICA

Por convenção, um caráter é considerado raro quando ele ocorre na população com frequência inferior a 1: 1.000. Em Genética, porém, a maioria dos caracteres raros tem frequência inferior a 1:10.000. A metodologia empregada para reconhecer o mecanismo de transmissão hereditária monogênica difere bastante conforme os caracteres qualitativos sejam freqüentes ou raros. Essa diferença decorre do modo pelo qual as famílias dos indivíduos com o caráter em estudo são coletadas, com a finalidade de verificar o tipo de distribuição familiar das formas alternativas desse caráter. Aqui o termo *família* deve ser entendido como sinônimo de *núcleo familiar*, isto é, o conjunto formado por um casal e seus filhos.

Quando as formas alternativas de um caráter são freqüentes, as famílias coletadas para análise devem constituir, como já vimos no capítulo anterior, uma amostra extraída aleatoriamente da população à qual pertencem. No caso de caracteres qualitativos raros, entretanto, as coleções de famílias não são obtidas dessa forma, visto que, por sua baixa freqüência, é improvável, em condições normais de trabalho, o encontro de indivíduos com tais caracteres em uma amostra casual de famílias. De fato, se quiséssemos estudar, por exemplo, um caráter cuja freqüência é igual a 1:30.000 e se tomássemos uma amostra aleatória da população, digamos, de 100 famílias, o que já é um tamanho amostral grande, que oferece dificuldades para ser alcançado, o resultado mais provável seria a ausência de pessoas com o caráter sob investigação em todas as famílias coletadas.

É por isso que, para o estudo da distribuição familiar de caracteres qualitativos raros, o primeiro passo é a obtenção de uma amostra de indivíduos com o caráter a ser analisado, chegando-se, por intermédio deles, ao levantamento de suas famílias. Nem sempre, porém, é possível obter-se uma amostra de indivíduos com o caráter em questão sem que eles sejam aparentados consangüineamente, como conseqüência da extrema raridade do caráter. Em situações como essa, a única maneira de investigar o *modelo* ou *padrão de herança* do caráter raro é a análise das famílias que constituem a *genealogia* levantada a partir de um indivíduo que manifesta tal caráter. Apesar de o termo genealogia significar, etimologicamente, o estudo da família (em grego, *gen* = família), ele indica, em Genética, um conjunto de famílias ligadas entre si por laços de consangüinidade.

O indivíduo que foi o ponto de partida para o levantamento da genealogia é denominado *propósito*, se do sexo masculino, e *propósita*, se do sexo feminino. O termo propósito se origina da palavra latina *propositus*, que, entre os antigos romanos, designava o indivíduo que servia como ponto de referência para o estabelecimento das relações de parentesco numa genealogia. Os autores de língua inglesa empregam como sinônimo de propósito(a) o termo *proband*, que tem sido

utilizado por muitos geneticistas de língua portuguesa sob a forma de **probando**. Em português, contudo, o correto é empregar a expressão **caso-probante** como sinônimo de propósito(a), pois probante é um adjetivo, ao passo que probando provém de gerúndio latino *probandus*, de *probare* = provar. Um outro sinônimo de propósito(a) é a expressão **caso-índice**, muito empregada pelos epidemiologistas.

A investigação do mecanismo de transmissão hereditária de caracteres qualitativos raros tem grande importância médica, porque as doenças hereditárias (**heredopatias**) com determinação monogênica, apesar de numerosas (cerca de 5.000 conhecidas), quando consideradas isoladamente ocorrem, regra geral, com freqüências muito baixas nas populações humanas, sendo excepcionais as doenças genéticas que podem ser consideradas comuns, isto é, com freqüência superior a 1:1.000. De fato, entre as heredopatias monogênicas constituem exceções a anemia falciforme e a talassemia, que ultrapassam a incidência de 1:1.000 em algumas populações negróides e caucasóides mediterrâneas, respectivamente, ou a fibrose cística, que pode atingir essa proporção em populações caucasóides do hemisfério norte. É essa a razão pela qual nos referiremos, freqüentemente, às heredopatias como sinônimo de caracteres qualitativos raros.

A determinação do padrão de herança das heredopatias fica extremamente facilitada quando se faz a representação gráfica das relações de parentesco entre o propósito e outros membros da genealogia, isto é, pelo **heredograma**, sendo, por isso, que o presente capítulo será dedicado à análise das relações de parentesco e às normas para a elaboração de heredogramas. O termo heredograma resulta da palavra latina *hers* = herança e da palavra grega *gramma* = letra, símbolo. O nome correspondente em inglês é **pedigree**.

AS RELAÇÕES DE PARENTESCO

Os indivíduos que têm ancestrais em comum são denominados **parentes consangüíneos**, ou, simplesmente, **consangüíneos**, designando-se como **parentes afins** de uma pessoa os indivíduos que, apesar de não possuírem ancestrais em comum, estabeleceram, após um casamento, uma relação, dita de parentesco, com essa pessoa e os consangüíneos dela. Por exemplo, os tios de um indivíduo que são irmãos de seu pai ou de sua mãe são parentes consangüíneos desse indivíduo, já que têm ancestrais em comum com ele. Os cônjuges de tais tios, entretanto, são, geralmente, seus parentes afins. Dizemos *geralmente* porque não se pode excluir a possibilidade de ocorrência de casamentos entre pessoas com ancestrais em comum, como é o caso de casamento de primos ou de outros consangüíneos.

Na obtenção dos antecedentes genealógicos de um indivíduo com alguma heredopatia, entretanto, o maior enfoque se concentra na investigação de seus consangüíneos, pois somente eles podem possuir genes herdados de um mesmo ancestral e, por isso, idênticos. Quanto aos parentes

afins desse paciente, somente se dedica atenção àqueles que deram origem a consangüíneos dele, não se levando em conta, regra geral, os dados genealógicos a respeito dos demais.

A seqüência de gerações entre os consangüíneos é denominada **linha reta** e pode ter dois sentidos, conforme se parta de um indivíduo para seus ancestrais, isto é, pais, avós, bisavós, trisavós, tetravós etc. (**linha reta ascendente**) ou de um indivíduo para seus descendentes, isto é, filhos, netos, bisnetos, trinets, tetranets etc. (**linha reta descendente**). Os outros parentes consangüíneos, cuja consangüinidade não ocorre em linha reta, são ditos **consangüíneos em linha colateral** ou **consangüíneos colaterais**. Eles incluem os irmãos, meio-irmãos (têm em comum apenas um dos genitores, isto é, somente o pai ou somente a mãe), primos, tios, tios-avós (irmãos dos avós), sobrinhos, sobrinhos-netos etc. de um indivíduo.

Existe uma nomenclatura específica para designar os diferentes graus de consangüinidade entre os primos. Assim, os filhos de um indivíduo em relação aos filhos de seus irmãos são **primos em primeiro grau**, popularmente designados por **primos-irmãos**, **primos-primeiros** ou **primos-germanos**. Os **primos em segundo grau** de um indivíduo são os filhos de seus primos em primeiro grau, enquanto que os filhos de um indivíduo em relação aos filhos de seus primos em primeiro grau são **primos em terceiro grau**. Os **primos em quarto grau** de um indivíduo são os filhos de seus primos em terceiro grau, ao passo que os filhos de um indivíduo em relação aos filhos de seus primos em terceiro grau são seus **primos em quinto grau**, e assim por diante.

Na nomenclatura inglesa a denominação **first cousins** corresponde, em português, a primos em primeiro grau, mas as designações **second cousins** e **third cousins** correspondem, em nossa língua, a primos em terceiro grau e primos em quinto grau, respectivamente. Para indicar os primos em segundo grau emprega-se, em inglês, a expressão **first cousins once removed**, querendo isso significar que, se fosse retirada uma geração, os consangüíneos em questão seriam primos em primeiro grau (**first cousins**). Por analogia, os primos em quarto grau são denominados em inglês **second cousins once removed**. Por ser baseada na nomenclatura inglesa, tem-se, na notação utilizada internacionalmente para indicar esses tipos de primos, que 1 C indica primos em primeiro grau, 1 ½ C primos em segundo grau, 2 C primos em terceiro grau, 2 ½ C primos em quarto grau, 3 C primos em quinto grau e assim por diante.

Os ancestrais comuns mais próximos de parentes consangüíneos constituem o **tronco** da genealogia à qual pertencem. Quando as genealogias derivam de um único tronco, o que é mais freqüente, diz-se que, nelas, as relações de parentesco são **simples**. A consangüinidade será dita **múltipla** quando a genealogia incluir mais de um tronco. Assim, por exemplo, os filhos de dois irmãos casados com duas irmãs ou os filhos de dois casais compostos por um irmão e uma irmã casados, respectivamente, com a irmã do cunhado e com o irmão da cunhada são **primos duplos em primeiro grau** porque eles têm dois pares de avós como ancestrais comuns (dois troncos). Às vezes,

porém, os consangüíneos colaterais não chegam a ter um casal como ancestral comum, porque derivam de um único indivíduo (homem ou mulher) que casou duas vezes. Situações como essas são denominadas *meia-consangüinidade*. É o caso, por exemplo, de meio-irmãos.

O número de gerações que separam os parentes consangüíneos colaterais do tronco que os originou serve para classificar a consangüinidade colateral em *igual* ou *desigual*, conforme haja ou não um número igual de gerações entre os parentes consangüíneos e o tronco. Assim, por exemplo, os primos em primeiro, em terceiro e em quinto graus são ditos *consangüíneos em linha colateral igual*, ao passo que os primos em segundo e em quarto graus, os tios e sobrinhos, bem como os tios-avós e seus sobrinhos-netos são ditos *consangüíneos em linha colateral desigual*.

O HEREDOGRAMA

A história genealógica registrada graficamente no heredograma oferece uma série de vantagens, pois permite:

1. a compreensão rápida das relações de parentesco entre diversos membros de uma genealogia, revendo as informações em tempo muito curto e permitindo, inclusive, avaliar a sua correção e melhor explorar a investigação em algumas delas;

2. verificar se uma doença se manifesta em um único indivíduo (*caso esporádico*) ou se ela se repete na genealogia e, nesse caso, se a repetição é feita preferencialmente na linha vertical, na linha colateral, ou em ambas, qual a distribuição dos casos afetados segundo o sexo, qual a ordem de nascimento dos doentes nas irmandades, qual a fertilidade dos casais etc.;

3. averiguar a ocorrência de casamentos consangüíneos e sua relação com a manifestação de uma doença.

Os indivíduos do sexo masculino são representados no heredograma por pequenos quadrados, enquanto que os do sexo feminino são representados por pequenos círculos, sendo poucos os autores que preferem representar os indivíduos do sexo masculino pelo símbolo de Marte e os do sexo feminino pelo símbolo de Vênus (Figura 1.3. a-d). Tais símbolos, se escuros, significarão que os indivíduos por eles representados manifestam a anomalia estudada na genealogia (Figura 1.3. c,d); caso contrário, os símbolos serão claros (Figura 1.3. a,b). Quando se quer representar a variabilidade de manifestação de sinais de uma síndrome nas pessoas pertencentes a uma genealogia ou quando se deseja assinalar diferentes estados patológicos ou diferentes intensidades de sinais, os recursos gráficos são inteiramente livres, pois não existem critérios fixos estabelecidos para essas situações. Vide, por exemplo, no Capítulo 6, as Figuras 3.6 e 4.6.

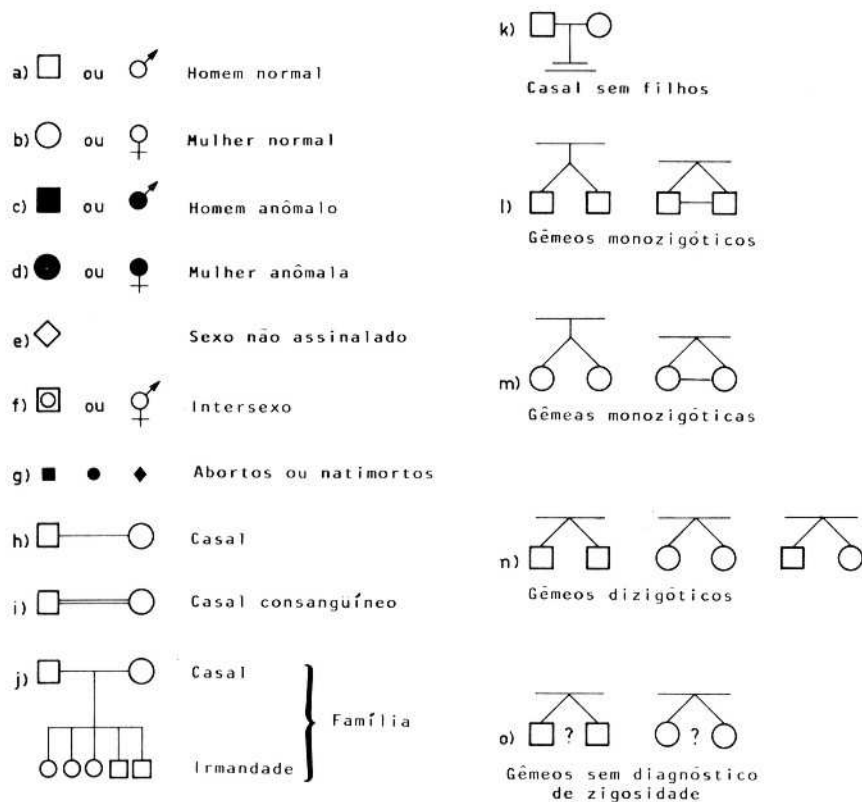


Fig. 1.3. Símbolos comumente empregados na representação gráfica de genealogias.

Quando não há interesse em assinalar o sexo de um indivíduo, ou quando não se tem informações a respeito do sexo de um elemento, usa-se um losango para representá-lo (Figura 1.3. e). Assim, por exemplo, se o doente sabe que seu avô paterno fazia parte de uma irmandade de dois indivíduos, mas não sabe precisar se tinha um irmão ou uma irmã, usar-se-á o losango para representar a pessoa que pode ser um tio-avô ou uma tia-avó do paciente. Os casos de intersexo podem ser representados pelos símbolos dos sexos masculino e feminino combinados (Figura 1.3. f). Há autores, entretanto, que usam esse símbolo para indicar, de modo resumido, uma irmandade que contém indivíduos normais de ambos os sexos (McKusick e Milch, 1964). Assim, por exemplo, quando uma irmandade contém três indivíduos do sexo masculino e dois do sexo feminino, todos normais, esses autores a indicam por um pequeno quadrado limitando um círculo dentro do qual escrevem o número 5. Para evitar confusões essa notação deveria ser abolida e substituída por um

losango dentro do qual se assinala o número de irmãos normais. Em nosso exemplo, portanto, seria um losango com o número 5 em seu interior.

Os abortos e natimortos são, geralmente, representados pelos mesmos símbolos que os indivíduos afetados por uma anomalia, apenas que, em ponto menor (Figura 1.3. g), mas há autores que, para representar esse acontecimento, preferem empregar pequenos círculos escuros, assinalando o sexo masculino (M) ou feminino (F) quando tal distinção é possível (McKusick e Milch, 1964).

A representação de um casal é feita no heredograma pela união de um quadrado a um círculo por intermédio de um pequeno traço horizontal denominado *linha matrimonial* (Figura 1.3. h). A linha matrimonial dupla significa que o casal é consangüíneo (Figura 1.3. i). Entre os autores norte-americanos é freqüente a representação de casais com o cônjuge masculino à esquerda, ou seja, antes do feminino. Não existe, porém, nem convenção, nem razão lógica para isso.

Os filhos de um casal são dispostos horizontalmente por ordem de idade decrescente, da esquerda para a direita, abaixo da linha matrimonial, ligados, cada qual, por um pequeno traço vertical, a uma linha paralela a ela. Tal linha recebe o nome de *linha da irmandade* (Figura 1.3. j). Se o casal não tiver filhos, a linha da irmandade é substituída por um traço duplo (Figura 1.3. k).

No caso de ocorrência de gêmeos na irmandade, os monozigóticos, isto é, os gêmeos oriundos de um único zigoto, podem ser representados por símbolos ligados a um pequeno traço vertical unido à linha da irmandade (Figura 1.3.l,m) e os dizigóticos, ou seja, aqueles originados por zigotos diferentes, por símbolos dispostos aos pares e unidos a um mesmo ponto da linha da irmandade (Figura 1.3. n). Existem autores, entretanto, que preferem representar os dois tipos de gêmeos ligados diretamente a um mesmo ponto da linha da irmandade, diferenciando os monozigóticos ao fazer a união desses pares por um pequeno traço horizontal (Figura 1.3. l,m). Qualquer que seja o tipo de notação adotado, deve-se representar os gêmeos do mesmo sexo interpondo um sinal de interrogação entre os símbolos de homem ou mulher, toda a vez que o diagnóstico de zigosidade não houver sido feito, isto é, quando não se sabe se os pares de gêmeos são monozigóticos ou dizigóticos (Figura 1.3. o).

As gerações incluídas na genealogia são numeradas no heredograma por algarismos romanos, em ordem crescente, da mais antiga para a mais nova, ao passo que os indivíduos de cada geração devem ser designados por algarismos arábicos. Regra geral, a numeração dos indivíduos é feita de modo consecutivo, da esquerda para a direita, recomeçando-se a numeração em cada geração. Não é obrigatório, porém, que no heredograma fiquem expressos, nem os números arábicos, nem os números romanos. Tais numerações servem apenas para localizar os indivíduos no heredograma, quando é necessário fazer referência a eles. Assim, por exemplo, em um heredograma representativo de uma genealogia que inclui três gerações, ainda que elas não estejam indicadas por algarismos romanos, nem se numerem os indivíduos em arábico, quando se fizer referência ao

indivíduo II-9 desse heredograma, saber-se-á que é a nona pessoa a contar da esquerda, da segunda geração. A Figura 2.3 apresenta um heredograma de uma genealogia que inclui quase todas as situações descritas acima, enquanto que a Figura 3.3 mostra as relações de parentesco mais importantes entre consangüíneos colaterais.

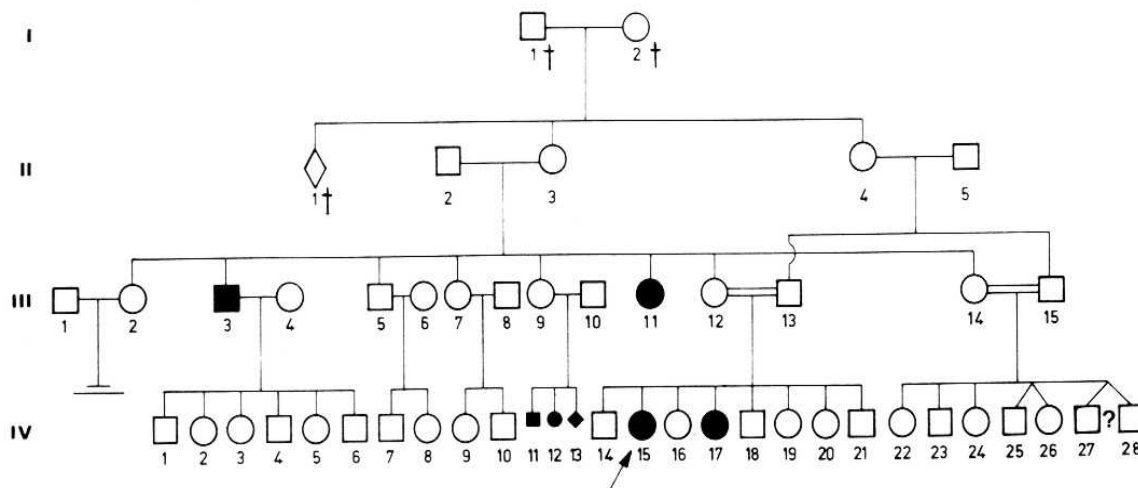


Fig. 2.3. Heredograma de uma genealogia hipotética.

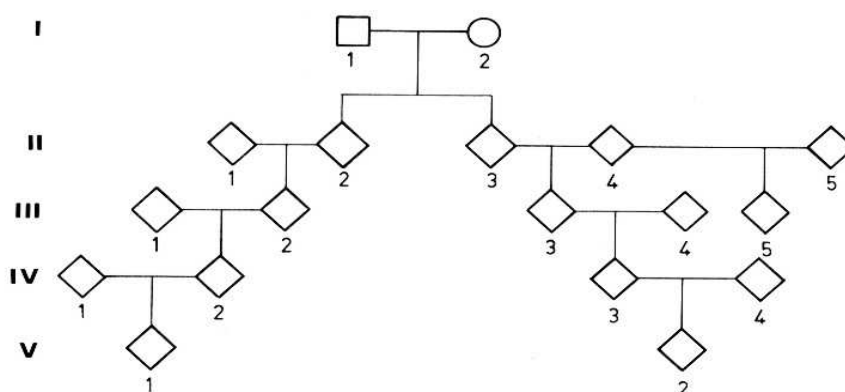


Fig. 3.3. Relações de parentesco mais importantes entre consangüíneos colaterais. Irmãos (II-2 e II-3); meio-irmãos (III-3 e III-5); tio(a)-sobrinho(a) (II-2 e III-3 ou II-3 e III-2); primos em primeiro grau (III-2 e III-3); primos em segundo grau (III-2 e IV-3 ou III-3 e IV-2); primos em terceiro grau (IV-2 e IV-3); primos em quarto grau (IV-2 e V-2 ou IV-3 e V-1); primos em quinto grau (V-1 e V-2)

Na figura 2.3 é fácil verificar que a propósita (IV-15) é a segunda filha de um casal de primos em primeiro grau (III-12 e III-13) e que pertence a uma irmandade de oito indivíduos (IV-14 a IV-21), a qual inclui uma irmã mais nova da propósita com a mesma anomalia que ela (IV-17). Além disso, também se constata, rapidamente, que a propósita tem sete primos duplos em primeiro grau (IV-22 a IV-28), que são filhos de sua tia materna mais nova (III-14) e de seu único tio paterno, mais novo que seu pai (III-15). Entre esses primos duplos em primeiro grau há um par de gêmeos

dizigóticos discordantes quanto ao sexo (IV-25 e IV-26) e um par de gêmeos de sexo masculino, cuja zigosidade não foi determinada (IV-27 e IV-28).

O heredograma da Figura 2.3 informa, ainda, que a propósita tem outros tios maternos, além da tia III-14, todos mais velhos do que sua mãe (III-2, III-3, III-5, III-7, III-9 e III-11). A respeito desses parentes consangüíneos sabe-se que a tia III-2 é casada com o indivíduo III-1 e não tem filhos; que o tio III-3 manifesta a mesma anomalia que a propósita e é casado com III-4, com a qual tem seis filhos normais (IV-1 a IV-6); que o tio III-5 é casado com III-6 e tem um casal de filhos normais (IV-7 e IV-8), o mesmo acontecendo com a tia III-7, casada com o indivíduo III-8; que a tia III-9, casada com o homem III-10, teve três gestações que não chegaram a termo (IV-11 a IV-13) e, finalmente, que a tia III-11, imediatamente mais velha do que a mãe da propósita, é solteira e apresenta a mesma anomalia que essa última.

Quanto aos avós maternos (II-2 e II-3) e paternos (II-4 e II-5) da propósita, fica-se sabendo, por intermédio do heredograma da Figura 2.3, que eles são normais e que a avó materna (II-3) é irmã da avó paterna (II-4). Tendo em vista que os bisavós da propósita já são falecidos, o que é indicado no heredograma por cruces junto aos símbolos que os representam, e que, tanto a avó materna (II-3), quanto a paterna (II-4) sabem, apenas, que antes de elas nascerem seus pais haviam tido uma criança, falecida com um ano de idade, mas não sabem de que sexo, esse indivíduo (tio-avó ou tia-avó da propósita) foi representado no heredograma por um losango (II-1).

HEREDOGRAMAS ABREVIADOS

É prática comum, mormente em publicações científicas, abreviar os heredogramas, de sorte que eles ocupem menos espaço. Para tanto, empregam-se alguns recursos simples. Um deles é o de indicar cada casal apenas pelo cônjuge que é consangüíneo do propósito, subentendendo-se que o consorte não simbolizado no heredograma não tem a anomalia em discussão. E, para fazer referência ao cônjuge não representado no heredograma, ele passa a ser designado pelo mesmo número do cônjuge simbolizado, seguido da letra *a*. Assim, por exemplo, se o cônjuge representado no heredograma tiver o número III-7, o outro, não representado, será designado por III-7a. Entretanto, se um casal for constituído por dois indivíduos afetados pela mesma anomalia apresentada pelo propósito, ou se um dos consangüíneos do propósito for casado mais de uma vez, tendo prole desses casamentos, tais casais não poderão ser representados de modo abreviado.

Um outro recurso para reduzir o tamanho do heredograma é o de representar vários indivíduos normais pertencentes à mesma irmandade, consecutivos e do mesmo sexo, por um único símbolo, maior do que os outros utilizados para designar o sexo ao qual pertencem, no interior do qual se assinala o número de indivíduos que foram reunidos. Quando se usa esse recurso, não se deve alterar a numeração dos indivíduos na geração a que pertencem. Assim, por exemplo, se o

oitavo, nono, décimo e décimo-primeiro indivíduos de uma geração são representados por um único símbolo, por serem normais e pertencerem à mesma irmandade, deve-se escrever sob esse símbolo os números 8 -11 ou subentender essa numeração, no caso de não serem assinalados no heredograma os números arábicos indicadores da ordem de nascimento. Essa convenção, contudo, nem sempre é seguida e há autores que numeram o símbolo que representa a reunião de vários indivíduos como se ele representasse uma única pessoa.

O heredograma da Figura 4.3 serve bem para exemplificar a maneira de representar uma genealogia por um heredograma abreviado. Ele diz respeito a uma grande genealogia, que foi estudada por incluir numerosas pessoas com a *síndrome onicopatelar*, mais comumente conhecida como *síndrome unha-rótula*, cujos sinais básicos são displasia das unhas, principalmente do polegar, e ausência ou hipoplasia das rótulas. Outros sinais freqüentemente associados são esporões no osso íliaco, anomalias dos cotovelos, que prejudicam a pronação e a supinação, complicações renais e alterações oculares (pigmentação em folha de trevo na margem interna da íris, ceratocone e catarata). Atualmente sabemos que o loco do gene responsável pela síndrome ônicopatelar está situado no braço inferior do cromossomo 9, na região 9q34.

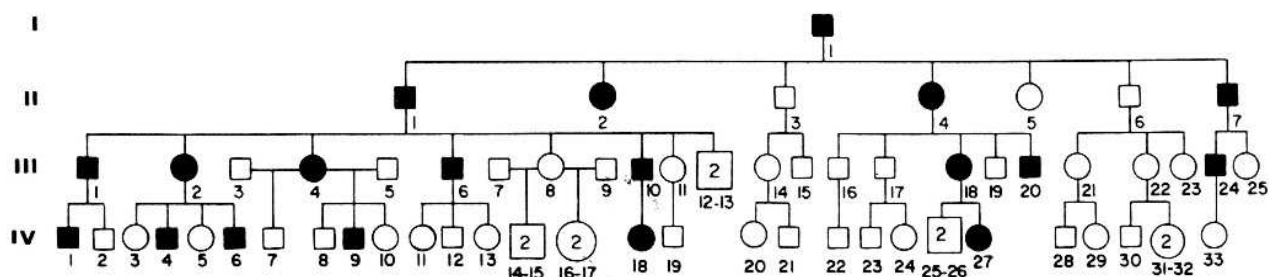


Fig. 4.3. Heredograma de parte de uma genealogia com recorrência da síndrome onicopatelar (Jameson et al., 1956)

CUIDADOS NA OBTENÇÃO DA HISTÓRIA GENEALÓGICA

Nunca é demais recomendar que a coleta de informações necessárias ao registro da história genealógica de um paciente, parte da qual servirá para a elaboração de um heredograma, merece e requer cuidados especiais e, sobretudo, muita paciência. A aparente perda de tempo na coleta desses dados será recompensada, posteriormente, de inúmeras maneiras.

Para fazer um bom levantamento de uma história genealógica deve-se evitar, sempre que possível, valer-se apenas das informações dadas por um único elemento da genealogia. Tais informações podem estar incorretas ou incompletas, seja porque o informante ignora, seja porque ele esconde, deliberadamente, as informações a respeito da distribuição de uma doença em sua genealogia. É sempre aconselhável que os dados obtidos do informante, que pode ser ou não o propósito, sejam confrontados com aqueles fornecidos por outro elemento da mesma genealogia, de

preferência uma mulher mais idosa. As mulheres lembram, mais comumente, detalhes importantes a respeito dos antecedentes genealógicos, os quais escapam, muitas vezes, aos homens.

Durante a obtenção de uma história genealógica é muito importante um registro minucioso da ocorrência ou não de casamentos consangüíneos entre os componentes da genealogia. Independentemente do grau de cultura do paciente devemos insistir a respeito da consangüinidade entre seus genitores com perguntas do tipo: *O seu pai e a sua mãe são da mesma família? São primos? São parentes?* Por outro lado, para evitar confundir o paciente devemos simplificar, ao máximo, a designação de seus ancestrais. Assim, ao invés de inquiri-lo a respeito de seus *avós paternos e maternos*, devemos perguntar a respeito do *pai de seu pai*, da *mãe de seu pai*, do *pai de sua mãe* e da *mãe de sua mãe* ou identificar essas pessoas pelo nome. Obviamente, nunca devemos nos considerar satisfeitos com respostas do tipo *somos parentes de longe* ou *somos primos distantes*, pois isso tanto pode significar que se trata de primos em segundo ou terceiro grau quanto pode significar ausência de consangüinidade.

Quando um paciente informa que seus pais são primos ou que ele é casado com uma prima é necessário averiguar de que modo foi estabelecida a consangüinidade, pois, por exemplo, no caso de primos em primeiro grau é possível distinguir quatro tipos de primos, enquanto que no caso de primos duplos em primeiro grau pode-se distinguir dois tipos, conforme o parentesco entre seus pais (Figura 5.3). Evidentemente, os diferentes tipos de primos assinalados na Figura 5.3 não afetam a transmissão de genes autossômicos, mas têm grande importância quando se trata de genes do cromossomo X. Assim, um gene do cromossomo X presente no avô somente pode ser transmitido com a mesma probabilidade a um casal de primos em primeiro grau se tal casal for do tipo 1 da Figura 5.3 pois naqueles do tipo 2 o cromossomo X do avô pode ter sido herdado pelo primo, mas não pela prima, nos do tipo 3 nenhum dos primos o herda e naqueles do tipo 4 somente a prima pode herdá-lo.

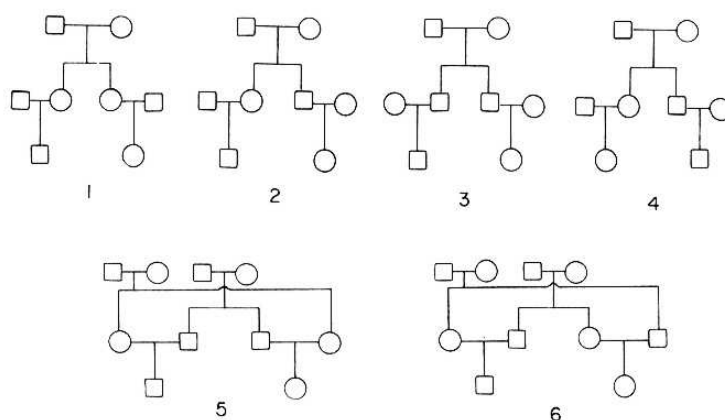


Fig. 5.3. Os quatro tipos de primos em primeiro grau (1-4) e os dois tipos de primos duplos em primeiro grau (5-6).

É desaconselhável inquirir o cônjuge masculino a respeito de dados do casal sobre o número de natimortos ou de abortos espontâneos ou provocados, época em que ocorreram, data de nascimento dos filhos, data dos óbitos, tempo de gestação, idade do cônjuge feminino à época do nascimento dos filhos, frequência de relações sexuais ou sobre o uso de anticoncepcionais, pois o risco de que essas informações sejam fornecidas repletas de erros é demasiadamente alto. Tais informações devem sempre ser obtidas do cônjuge feminino, que deve responder, também, a respeito da ingestão de medicamentos, infecções, exposição a raios X etc. durante os primeiros meses de gestação.

Se a idade do cônjuge feminino for um dado de grande valor anamnético (do grego *an* = sem; *amnesis* = esquecimento) é conveniente testar a correção da informação prestada por intermédio de várias perguntas, feitas em diferentes momentos do inquirido, tais como a data do nascimento, idade ao casar, data do casamento, tempo de coabitação com o cônjuge, idade que tinha ao nascer o primeiro filho, depois de quanto tempo de casada teve o primeiro filho etc. Com precauções desse tipo será mais fácil por à prova a veracidade das informações prestadas pela mulher.

Dependendo da doença a respeito da qual se está levantando a história genealógica será necessário que parte ou todos os elementos da genealogia sejam submetidos a exame clínico e(ou) laboratorial. A falta de exames apropriados pode alterar muito a proporção de doentes encontrados. Assim, por exemplo, consideremos o caso de estarmos coletando genealogias com ocorrência de *diabetes mellitus* (do grego *diabetes* = compasso, sifão, derivado de *diabainein* = ficar com as pernas abertas, em alusão à poliúria, e do latim *mellitus* = melado, em alusão à glicosúria). Se nos basearmos apenas nas informações do propósito assinalaremos uma proporção de doentes que, com grande probabilidade será inferior àquela que é observada quando se conhecem os valores de glicemia dos elementos das genealogias, a qual, por sua vez, é, provavelmente, inferior à proporção apontada após um teste de tolerância à glicose nos indivíduos com glicemia aparentemente normal (Figura 6.3).

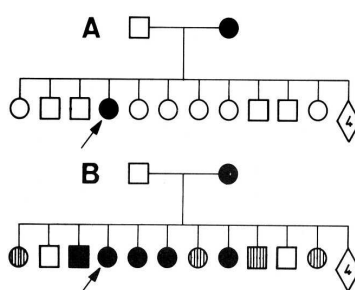


Fig. 6.3. Indivíduos com *diabetes mellitus* detectados em uma família antes (A) e depois (B) de medir a glicemia da maioria de seus membros e, eventualmente, a teste de tolerância à glicose. Em hachurado estão assinalados os indivíduos classificados como normais depois de examinados. Os símbolos claros indicam os indivíduos não examinados, mas que, segundo informações, eram normais.

Outros exemplos no mesmo sentido são dados por heredopatias que têm manifestação clínica tardia, como é o caso do glaucoma ou da polipose múltipla do cólon. De fato, em genealogias levantadas a partir de pacientes com glaucoma surgido na juventude ou na idade adulta, a probabilidade de detectar glaucomatosos nos estágios pré-clínicos da doença será, evidentemente, muito maior se submetermos os consangüíneos dos pacientes a exames oftalmológicos periódicos. Do mesmo modo, a utilização de propedêutica armada e revisão clínica periódica nas genealogias levantadas a partir de um paciente com polipose múltipla do cólon aumentará muito a probabilidade de detecção precoce de outros casos, permitindo providências antes que os polipos que revestem o cólon sofram malignização.

A necessidade de exame dos consangüíneos de um paciente fica, também, bastante evidente quando lidamos com estados patológicos sindrômicos que nem sempre se manifestam com todos os sinais. Um bom exemplo é dado pela síndrome de Waardenburg, a qual tem transmissão autossômica dominante e inclui entre os seus sinais clínicos importantes a heterocromia da íris, o aumento da distância intercantal interna, o sinofrismo (do grego, *sin* = unido; *ophrys* = sobancelha), o alargamento da raiz nasal, a surdez por degeneração coclear e o albinismo parcial. Em uma mesma família, entretanto, é possível o encontro de indivíduos com a síndrome completa e outros com apenas alguns desses sinais. Dessa maneira, pode-se até encontrar consangüíneos de pacientes com a síndrome de Waardenburg que são considerados normais ao exame físico usual, mas que, ao exame otológico, podem acusar lesão coclear, sem manifestação de surdez. Nessas famílias é possível, também, o encontro de indivíduos que mostram apenas pequenas alterações pupilares, alterações pigmentares de fundo de olho ou malformações das vias lacrimais. Tais indivíduos não podem passar despercebidos, porque eles têm 50% de probabilidade de transmitir o gene determinante da síndrome de Waardenburg a seus filhos.

Para finalizar o presente capítulo vale a pena enfatizar dois pontos. Um deles diz respeito a genealogias levantadas a partir de casos com anomalias congênitas. Quando lidamos com elas devemos ter sempre em mente que, ***antes de propor uma hipótese de determinação genética é necessário afastar as hipóteses de etiologia não-genética dessas anomalias.*** De fato, são sobejamente conhecidos os efeitos teratogênicos de infecções, raios X, medicamentos e drogas no primeiro trimestre da gestação, os quais muitas vezes, mimetizam anomalias genéticas. É o caso, por exemplo, da catarata congênita, da craniossinostose, da microcefalia, do lábio leporino associado ou não à palatosquise, da espinha bífida, da hipospadia, da atresia anal, da síndrome adrenogenital, da amputação congênita de membros, de cardiopatias congênitas diversas etc., que, às vezes, têm determinação genética e outras vezes etiologia exógena (***fenocópias***).

Para melhor ilustrar essa questão, consideremos a história de um casal de primos em primeiro grau que tem dois filhos, um com dois e outro com quatro anos de idade, ambos com

microcefalia e retardamento neuropsicomotor. Do ponto de vista clínico é indiferente que a microcefalia das crianças seja determinada geneticamente ou não. Para o geneticista, entretanto, essa informação é de crucial importância porque, no caso de a microcefalia ser genética, o risco de recorrência dessa anomalia entre os filhos do casal é de 25%. Se, entretanto, a etiologia não for genética, o risco de repetição da anomalia será nulo, desde que afastemos o agente etiológico ambiente.

Consideremos, agora, que durante o estudo dessa família constatou-se que:

1. A reação de imunofluorescência para toxoplasmose apresentou um título de 1:4.000 na criança com quatro anos de idade.

2. Durante a anamnese a mãe revelou que no início de sua segunda gravidez ela esteve exposta a raios X porque, em vários e demorados exames radiográficos de seu primeiro filho, ela o segurava para evitar que ele se mexesse.

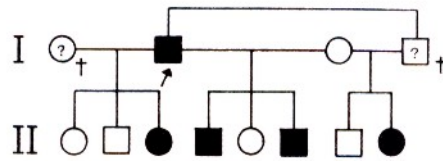
Diante dessas constatações, as sugestões de que a microcefalia nessa família seria geneticamente determinada, apoiadas pela consangüinidade próxima do casal e pela recorrência familiar, seriam desprezadas. Em outras palavras, rejeitaríamos a hipótese genética e aceitaríamos a hipótese de que a microcefalia dos meninos tem etiologia não-genética; no maior por toxoplasmose e no menor por raios X.

A exposição feita no presente capítulo deve ter deixado bem claro que, em grande número de situações, a história genealógica não se identifica com uma mera investigação, durante a anamnese, dos antecedentes familiares do paciente, pois, freqüentemente, o geneticista clínico se vê obrigado a fazer, inclusive, o exame físico e a solicitar exames laboratoriais dos parentes consangüíneos dos propósitos. Essa foi a razão pela qual no título do presente capítulo se fez referência à história genealógica e não à história familiar do paciente.

QUESTÕES E RESPOSTAS

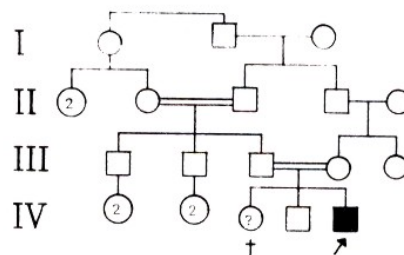
Q 1. O.M., brasileiro, negro, 45 anos, foi encaminhado ao Ambulatório de Genética Clínica, com dores articulares que foram diagnosticadas como decorrentes de traço siclêmico. O levantamento de sua história genealógica mostrou que O.M. é viúvo de P.S.M., da qual teve três filhos (A.M., do sexo feminino, 15 anos; O.M.F., sexo masculino, 13 anos e E.M., sexo feminino, 12 anos). Casou-se novamente com A.M., brasileira, parda clara, viúva de seu irmão P.M. e com ela teve outros três filhos (L.M.F., sexo masculino, 9 anos; M.A.M., sexo feminino, 7 anos, e B.M., sexo masculino, 5 anos). A.M. tivera dois filhos com P.M. (P.M.F., sexo masculino, 14 anos e Y.M., sexo feminino 12 anos). A investigação de hemoglobina siclêmica revelou que, nessa genealogia, havia recorrência do traço siclêmico, o qual foi manifestado por E.M., L.M.F., B.M. e Y.M. Construa o heredograma representativo da genealogia descrita.

R 1.



Q 2. Ao investigar a história genealógica de um paciente do sexo masculino, com 6 meses de idade, que manifestava a síndrome de Hurler, constatou-se que ele era o terceiro filho de um casal normal, cuja primeira filha faleceu aos 10 meses de idade, aparentemente de pneumonia. O segundo filho desse casal era um menino com 3 meses de idade, clinicamente normal. A mãe do paciente tinha uma única irmã, mais nova, solteira normal. O pai do paciente tinha dois irmãos mais velhos, normais, casados com mulheres não-consangüíneas. Cada um desses irmãos tinha duas filhas clinicamente normais. O sogro da mãe do paciente também é tio paterno dela. A sogra da mãe do paciente é a filha mais nova das três geradas pela irmã do bisavô paterno do paciente. Construa o heredograma que representa a genealogia descrita.

R 2



Q 3. Em relação à genealogia da questão anterior, qual o parentesco consangüíneo entre:

- a) os genitores do paciente?
- b) os avós paternos do paciente?
- c) o bisavô paterno e a mãe do paciente?

R 3. a) Primos em primeiro grau.

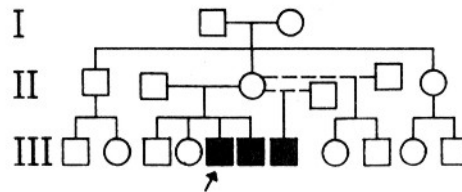
b) Primos em primeiro grau.

c) O bisavô paterno é o avô paterno da mãe do paciente

Q 4. Na história familiar de um propósito com distrofia muscular do tipo Duchenne, verificou-se que ele é o terceiro filho de um casal que gerou uma irmandade constituída por quatro indivíduos. O primeiro filho do casal é do sexo masculino e o segundo do sexo feminino, ambos normais. O quarto filho do casal, do sexo masculino, também apresenta distrofia muscular do tipo Duchenne. A mãe do propósito é separada do marido tendo, após a separação, vivido maritalmente com dois outros homens. Com o primeiro deles teve um menino que manifestou distrofia muscular do tipo Duchenne e com o segundo teve um casal de filhos normais, dos quais o mais novo é do sexo masculino. Os

avós maternos do propósito são normais. O mesmo é verdadeiro em relação ao seu tio e à sua tia maternos, dos quais o primeiro é mais velho que sua mãe e a segunda mais nova. Esses tios maternos são casados com pessoas normais e têm cada qual, um casal de filhos normais. Dentre os filhos do tio materno do propósito, o mais velho é do sexo masculino, o inverso ocorrendo entre o casal de filhos de sua tia materna. Construa um heredograma abreviado que represente a genealogia descrita.

R 4.



Q 5. No heredograma da genealogia da questão anterior, qual o parentesco biológico entre os indivíduos.

- a) III-1 e III-2?
- b) III-5 e III-7?
- c) III-7 e III-9?
- d) III-8 e III-11?
- e) III-1 e III-5 (propósito)?
- f) III-5 e III-8?
- g) III-1 e III-8?

R5. a) Irmãos.

- b) Meio-irmãos.
- c) Meio-irmãos.
- d) Primos em primeiro grau.
- e) Primos em primeiro grau.
- f) Meio-irmãos.
- g) Primos em primeiro grau.

Q 6. A paciente M.F., brasileira, branca, com 16 anos de idade, foi encaminhada ao Ambulatório de Genética Clínica por um serviço de Ortopedia, porque apresentava anomalias esqueléticas graves nos membros inferiores. A investigação da sua história genealógica mostrou que a paciente tinha uma irmã (N.F.) com 14 anos, normal, bem como o pai (J.F., brasileiro, branco, 38 anos) e a mãe (L.A.F., brasileira, branca, 36 anos) normais. Não houve possibilidade de investigar os parentes do lado paterno da propósita M.F., pois eles viviam no Rio Grande do Sul, mas, de acordo com as informações prestadas por J.F., não havia qualquer caso de deformidade esquelética entre seus parentes.

Entre os parentes do lado materno foi possível o levantamento de uma história genealógica razoável. Assim, verificou-se que L.A.F. tinha duas irmãs solteiras, uma das quais (M.L.A.), gêmea de L.A.F., apresentava anomalias esqueléticas enquanto a outra era normal (I.A., 23 anos), bem como dois

irmãos casados. Um deles, U.A., brasileiro, branco, 34 anos, casado com J.A., brasileira, branca, 30 anos, tinha uma filha (A.A.) com 8 anos, normal. O outro, Z.A., com 32 anos, brasileiro, branco, casado com E.A., brasileira, parda clara, 28 anos, tinha seis filhos normais (P.A., sexo masculino, 10 anos; G.A., sexo masculino, 9 anos; L.A., sexo feminino, 7 anos, Lu.A., sexo feminino, 5 anos; C.A., sexo masculino, 4 anos; F.A., sexo masculino, 2 anos).

O avô materno da propósita M.F., já falecido na época do levantamento da história genealógica (S.A.), teve anomalias esqueléticas nos membros inferiores, segundo o depoimento de M.I.A., viúva de S.A., boliviana, 56 anos, aparentemente mestiça de índio com branco, que referiu a existência de um cunhado (H.A., 55 anos) e uma cunhada (M.A.S., 53 anos), irmãos normais e mais jovens de S.A.. O primeiro, casado com M.L.A., brasileira, branca, 50 anos, teve um filho (F.A., 30 anos) e uma filha (M.B., 25 anos). O filho F.A. casou com M.J.A., brasileira, branca, 31 anos, com a qual teve dois meninos normais (T.A., 4 anos e Ti.A., 1 ano) e a filha M.B. casou com B.B., brasileiro, branco, 32 anos, com o qual teve uma menina (I.B., 6 anos) e um menino (L.B., 3 anos), ambos normais).

A tia-avó da propósita (M.A.S.), com 53 anos, é casada com F.J.S., 60 anos, brasileiro, branco e teve 7 filhos, todos vivos e examinados, a saber:

J.S., 35 anos, sexo masculino, com anomalias esqueléticas;

F.S., 34 anos, sexo masculino, normal;

M.A.S., 32 anos, sexo feminino, normal;

M.B.S.P., 31 anos, sexo feminino, normal;

B.S., 29 anos, sexo masculino, com anomalias esqueléticas;

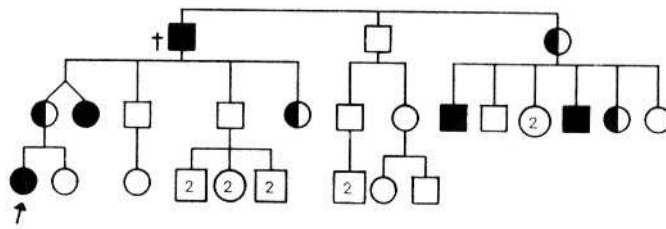
G.S., 25 anos, sexo feminino, normal;

O.S., 23 anos, sexo feminino, normal.

Os exames para determinação da zigosidade entre L.A.F. e M.L.A. falaram a favor de que as gêmeas eram monozigóticas. Por outro lado, tendo em vista a hipótese de que as anomalias esqueléticas eram decorrentes de hipofosfatemia, pediu-se dosagem de fosfato no soro da propósita. Confirmada a hipótese, pediu-se também dosagem de fosfato sérico em L.A.F. (36 anos), L.A. (34 anos), I.A. (23 anos), H.A. (55 anos), M.A.S. (53 anos), F.S. (34 anos), M.A.S. (32 anos), M.B.S.P. (31 anos), G.S. (25 anos) e O.S. (23 anos), já que a hipofosfatemia é uma anomalia hereditária ligada ao cromossomo X, que pode se expressar ou não sob a forma de anomalias esqueléticas (*raquitismo resistente à vitamina D*). Tais exames mostraram que, com exceção de L.A.F., I.A., M.A.S. (53 anos) e G.S., com baixo nível de fosfato sérico, todos os outros tinham valores normais.

Construa o heredograma abreviado da genealogia descrita, representando os indivíduos com raquitismo resistente à vitamina D por símbolos totalmente escuros e aqueles com apenas hipofosfatemia por símbolos parcialmente escuros.

R 6.



Q 7. Quantos trisavós tem um filho de primos duplos em primeiro grau? E um filho de não consangüíneos?

R 7. Um filho de primos duplos em primeiro grau tem oito trisavós, enquanto que um filho de não consangüíneos tem 16.

REFERÊNCIAS

- Freire-Maia, N. Os casamentos consangüíneos e o novo Código de Direito Canônico. *Rev. Brasil. Genét.* 9: 565-567,1986.
- Jameson, R.J., Lawler, S.D. & Renwick, J.H. Nail-patella syndrome: clinical and linkage data on family G. *Ann. Hum. Genet.* 20: 348-360,1956.
- McKusick, V.A. & Milch, R.A. The clinical behavior of genetic disease: selected aspects. *Clin. Orthopaed.* 33: 22-39, 1964.
- Neel, J. V. & Schull, W.J. *Human Heredity*. Univ. Chicago Press, Chicago, 1954.